

# Analiza Kliniczna

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym:

1. brodawkowatego
2. pęcherzykowatego
3. oksyfilnego (z komórek Hürthle'a)

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 lipca 2019 r.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie .....	11
ANALIZA KLINICZNA .....	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Metodyka .....	21
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	22
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	22
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	22
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	24
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	25
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	26
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	26
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	26
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	27
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	27
2.5 Analiza statystyczna.....	27
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	30
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	51
5 Badania z randomizacją.....	53
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	53
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	59
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	59
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	60
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	62
5.4 Skuteczność kliniczna.....	64
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	65
5.4.2 Przeżycie całkowite (OS).....	66
5.4.3 Odpowiedź na leczenie .....	69
5.4.4 Czas do progresji choroby (TTP) .....	70
5.4.5 Ocena jakości życia.....	70

5.5	Bezpieczeństwo .....	72
5.5.1	Działania niepożądane ogółem oraz zgony .....	72
5.5.2	Poszczególne działania niepożądane.....	75
6	Badania bez randomizacji.....	81
6.1	Opis metodyki włączonych badań .....	81
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	87
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	87
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	95
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	104
6.4	Skuteczność kliniczna.....	110
6.4.1	Odpowiedź na leczenie .....	110
6.4.2	Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg .....	115
6.4.3	Przeżycie całkowite .....	117
6.4.4	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	119
6.4.5	Czas do niepowodzenia leczenia .....	121
6.1	Bezpieczeństwo .....	122
6.1.1	Zgony.....	123
6.1.2	Przerwanie lub modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych.....	124
6.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	126
6.1.3.1	AEs ogółem .....	128
6.1.3.2	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania .....	128
6.1.3.3	Badania diagnostyczne .....	130
6.1.3.4	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	133
6.1.3.5	Zaburzenia żołądka i jelit .....	134
6.1.3.6	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	139
6.1.3.7	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	144
6.1.3.8	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	145
6.1.3.9	Zaburzenia naczyniowe .....	146
6.1.3.10	Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	148
6.1.3.11	Zaburzenia układu nerwowego .....	149
6.1.3.12	Zaburzenia serca .....	150
6.1.3.13	Nowotwory .....	151

6.1.3.14	Zaburzenia psychiczne .....	152
6.1.3.15	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.....	152
6.1.3.16	Zakażenia i zakażenia pasożytnicze .....	153
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	154
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	159
9	Badania w toku.....	161
10	Wyniki .....	162
11	Dyskusja .....	171
12	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	175
13	Wnioski końcowe .....	178
14	Załączniki.....	179
14.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	179
14.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias .....	179
14.1.2	Skala Jadad.....	180
14.1.3	Skala NICE .....	180
14.1.4	Skala NOS.....	181
14.1.5	Skala AMSTAR 2 .....	185
14.1.6	EQ-5D.....	191
14.1.7	FACT-G .....	192
14.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	193
14.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	201
14.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 203	
14.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	205
14.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	206
14.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	209
14.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	211
14.8.1	Badania z randomizacją .....	211
14.8.2	Badania bez grupy kontrolnej .....	214
14.8.2.1	Badanie <i>Ahmed 2011</i> .....	214

14.8.2.2	Badanie <i>Benekli 2014</i> .....	216
14.8.2.3	Badanie <i>Bugalho 2016</i> .....	218
14.8.2.4	Badanie <i>Capdevila 2012</i> .....	219
14.8.2.5	Badanie <i>Chrisoulidou 2015</i> .....	222
14.8.2.6	Badanie <i>Dadu 2014</i> .....	223
14.8.2.7	Badanie <i>Gallo 2015</i> .....	226
14.8.2.8	Badanie <i>Gupta-Abramson 2008</i> .....	228
14.8.2.9	Badanie <i>Hoftijzer 2009</i> .....	230
14.8.2.10	Badanie <i>Jerkovich 2019</i> .....	233
14.8.2.11	Badanie <i>Kim 2018</i> .....	235
14.8.2.12	Badanie <i>Kim 2019</i> .....	239
14.8.2.1	Badanie <i>Kim 2019a</i> .....	241
14.8.2.2	Badanie <i>Kloos 2009</i> .....	243
14.8.2.3	Badanie <i>Luo 2014</i> .....	245
14.8.2.4	Badanie <i>Marotta 2013</i> .....	247
14.8.2.5	Badanie <i>Marotta 2017</i> .....	249
14.8.2.6	Badanie <i>Massicotte 2014</i> .....	250
14.8.2.7	Badanie <i>Molina-Vega 2018</i> .....	252
14.8.2.8	Badanie <i>Pitoia 2014</i> .....	254
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	257
	Spis Tabel .....	258
	Spis Wykresów .....	262
	Piśmiennictwo .....	263

## Wykaz skrótów

AACR	American Association for Cancer Research
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AF	współczynnik przyspieszenia stosowany w modelu AFT (z ang. <i>Acceleration Factor</i> ).
AFT	statystyczny model przeżycia z przeskalowanym czasem przeżycia (z ang. <i>Accelerated Failure Time Models</i> )
ALP	Fosfataza alkaliczna, fosfataza zasadowa (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
ANC	Całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrofil Count</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastyczny rak tarczycy (z ang. <i>Anaplastic Thyroid Cancer</i> )
bd.	Brak danych
BID	dawkowanie dwa razy na dobę
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
CB	Korzyść kliniczna (z ang. <i>Clinical Benefit</i> )
CEA	Antygen karcinoembrionalny (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CR	Całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i> )
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i> )
CTCAE	Common Terminology Criteria Adverse Events version, skala oceny toksyczności leczenia przeciwnowotworowego
DCR	Kontrola choroby (ang. <i>Disease Control Rate</i> )
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration Of Response</i> )
DTC	Zróżnicowany rak tarczycy (z ang. <i>Differentiated Thyroid Cancer</i> )
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i> )
EBRT	napromienianie wiązką zewnętrzną (z ang. <i>External Beam Irradiation</i> )
ECOG	Skala oceny sprawności chorego z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EGFR	Receptor czynnika wzrostu naskórka (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERK	Kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (z ang. <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i> )

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FTC	Pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. <i>Follicular Thyroid Cancer</i> )
GGN	Górna granica normy
Hb	Hemoglobina
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HFSR	Zespół ręka-stopa (z ang. <i>Hand-Foot Skin Reaction/Hand-Foot Syndrome</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
HTC	Rak tarczycy z komórek Hürthle'a (z ang. <i>Hürthle Cell Thyroid Cancer</i> )
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
IPE	Metoda korekcji wpływu cross-over pacjentów z placebo na sorafenib (z ang. <i>Iterative Parameter Estimation</i> )
IQR	Odstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile Range</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITC	<i>International Thyroid Congress</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MedDRA	Klasyfikacja działań niepożądanych według układów i narządów (z ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
MKI	Inhibitor wielokinazowy (z ang. <i>multikinase inhibitor</i> )
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MTC	Rdzeniasty rak tarczycy (z ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



NR	Nie osiągnięto (z ang. <i>Not Reached</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	Odpowiedź obiektywna (z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
PDTC	słabo zróżnicowany rak tarczycy (z ang. <i>Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma</i> )
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography, technika obrazowania</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, metodyki (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i> )
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelet</i> )
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i> )
PTC	Brodawkowaty rak tarczycy (z ang. <i>Papillary Thyroid Cancer</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
Ral	Jod radioaktywny (z ang. <i>Radioactive Iodine</i> )
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCC	Rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RECIST	Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w przypadku guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )
rFSH	Rekombinowany hormon folikulotropowy (z ang. <i>Recombinant Follicle Stimulating Hormone</i> )
RPSFT	Metoda korekcji wpływu cross-over pacjentów z placebo na sorafenib (z ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SOR	sorafenib
StD	stabilna choroba (z ang. <i>Stable Disease</i> )

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

T4	Tyroksyna (tetrajodotyronina)
TC	Rak tarczycy (z ang. <i>Thyroid Cancer</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
Tg	Tyreoglobulina (z ang. <i>Thyroglobulin</i> )
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> )
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )
TNM	klasyfikacja TNM ( <i>tumour</i> – guz [pierwotny], <i>node</i> – węzeł [chłonny], <i>metastasis</i> – przerzut [odległy])
TRAEs	Działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TSH	Hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> )
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>time to treatment failure</i> )
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. <i>Time To Progression</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analog Scale</i> )
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
WBC	krwinki białe (z ang. <i>White Blood Cells</i> )
WBS	Scyntygrafia całego ciała (z ang. <i>Whole Body Scintigraphy</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WLCC	<i>World Lung Cancer Conference</i>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym, w ramach wezwania Ministra Zdrowia do złożenia wniosków w następujących wskazaniach:

- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak brodawkowaty (wezwanie z dnia 7.01.2019);
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak pięcherzykowaty (wezwanie z dnia 29.04.2019);
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a).

Dotychczasowo sorafenib w leczeniu chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych. Agencja wydała pozytywne opinie w sprawie jego finansowania we wszystkich podtypach będących przedmiotem niniejszego wniosku:

- rak brodawkowaty – opinia z dnia 07.01.2019;
- rak pięcherzykowy – opinia z dnia 15.04.2019;

- rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthle'a) – opinia z dnia 21.05.2019.

Zróżnicowany rak tarczycy zaliczanych jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*).

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny sorafenibu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii sorafenibem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym, pięcherzykowym, z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

(DTC), opornym na leczenie jodem radioaktywnym;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** sorafenib w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** placebo/najlepsze leczenie objawowe (BSC); (grupa kontrolna nie była wymagana w przypadku badań bez randomizacji);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie (radiologiczna), obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby ocena jakości życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej (retrospektywne lub prospektywne), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane do włączonych badań RCT.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także po-

zostałe włączone badania kliniczne. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

Zidentyfikowano 15 przeglądów systematycznych: Yu 2019, Donato 2018, Yang 2017, Kawalec 2016, Gruber 2015, Blair 2015, Yang 2015, Hesselink 2015, Bernet 2014, Shen 2014, Thomas 2014, Funakoshi 2013, Anderson 2013, Kapiteijn 2012 oraz Lerch 2012, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Ogółem na podstawie tych opracowań wtórnych stwierdzono, że sorafenib w porównaniu z placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej na leczenie u chorych z postępującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym DTC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Stosowanie sorafenibu wiąże się z typowymi dla inhibitorów wielokinazowych działaniami niepożądanymi, spośród których najczęstsze to zaburzenia skórne (np. zespół ręka-stopą), a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak biegunka i zmęczenie. Przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Podkreślano w nich także znaczenie oceny PFS biorąc pod uwagę ograniczenia związane z analizą przeżycia całkowitego – *cross-over* większości chorych z grupy placebo na sorafenib oraz oczekiwany wieloletni okres obserwacji celem odnotowania wystarczającej liczby zdarzeń – w momencie każdej z wykonanych analiz OS mediany nie zostały osiągnięte w żadnej z grup.

### Sorafenib vs placebo – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją – *DECISION*, w którym oceniano efektywność sorafenibu wobec placebo. Badanie to było wieloośrodkową (około 91 ośrodków, w tym ośrodki z Polski) próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, obejmującą 417 pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie było bardzo dobrej jakości – w skali Jadad uzyskało maksymalny wynik (5 punktów), a w analizie za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration potencjalne źródła błędu systematycznego oceniono jako niskie. Próba została opisana w 3 publikacjach (*Brose 2011*, *Brose 2014* i *Worden 2015*) oraz 3 doniesieniach konferencyjnych (*Brose 2014a*, *Brose 2016*, *Schlumberger 2013*). Pod względem histologii leczonego guza, największą grupę chorych stanowili pacjenci z rakiem wysoko zróżnicowanym: brodawkowatym (57% chorych), w dalszej kolejności pacjenci z rakiem oksyfilnym (około 18% chorych) oraz pęcherzykowym (8% chorych).

W badaniu *DECISION* pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane w sposób zaślepiiony co 8 tygodni przez niezależną zaślepioną komisję według kryteriów RECIST (w publikacji opisującej badanie przedstawiono również wyniki oceny lokalnej komisji). PFS zostało wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy zamiast najczęściej przedstawianego OS, gdyż długi naturalny przebieg choroby (nawet w przypadku stadium przerzutującego), a w związku z tym długookresowa przeżywalność pacjentów z DTC, uniemożliwiała ocenę tego punktu końcowego w racjonalnym okresie

obserwacji (oszacowano, że dla uzyskania 267 zgonów okres obserwacji musiałby wynosić około 10 lat, podczas gdy dla tylu samych zdarzeń PFS okres obserwacji musiałby wynosić jedynie 2,3 lat), ponadto umożliwienie (ze względów etycznych) przechodzenia chorych z grupy placebo na sorafenib utrudnia ocenę OS i tym samym w dalszej kolejności dyskwalifikuje je jako miarodajny pierwszorzędowy punkt końcowy u chorych z DTC. W zasadzie w takiej sytuacji wiarygodna ocena OS u chorych z DTC nie będzie do końca możliwa, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), a także czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do progresji choroby (TTP) i bezpieczeństwo leczenia.

Główną ocenę skuteczności wykonano z datą odcięcia danych 31 sierpnia 2012 roku, a wyniki przedstawiono w publikacji *Brose 2014*. Ponadto, w publikacji *Brose 2014* przedstawiono analizę przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych pod względem typu histopatologicznego nowotworu. Dodatkowo wykonano dwie aktualizacje analizy przeżycia całkowitego z datą odcięcia danych 31 maja 2013 r. (doniesienie konferencyjne *Brose 2014a*) oraz w lipcu 2015 roku (abstrakt *Brose 2016*). Natomiast w trzecim odnalezionym i włączonym do oceny tej próby doniesieniu, *Schlumberger 2013*, opublikowano wyniki oceny jakości życia chorych.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Skuteczność kliniczna

### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):

W ocenie niezależnej komisji mediana PFS była około dwukrotnie większa u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 10,8 vs 5,8 miesiący, HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76),  $p < 0,0001$ , co oznacza że zastosowanie sorafenibu wiąże się z 41% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo w danym czasie. Podobne wyniki odnotowano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez badaczy (ocena lokalna): mediana PFS 10,8 vs 5,4 miesiąca, HR = 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61),  $p < 0,001$ . W badaniu przedstawiono także wyniki w trzech podgrupach histopatologicznych składających się na raka wysoko zróżnicowanego tarczycy, gdzie spójnie obserwowano zmniejszenie ryzyka progresji, a wyniki były statystycznie istotne w podgrupie z rakiem brodawkowatym: HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,75) oraz oksyfilnym: HR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,78). W przypadku raka pęcherzykowatego nie osiągnęły istotności, ale była to liczbowo najmniejsza podgrupa ( $n = 31$ ): HR = 0,74 (95% CI: 0,32; 1,74).

**Przeżycie całkowite (OS):** W badaniu *DECISION* po wystąpieniu progresji następowało odśledzenie i 71% chorych z grupy placebo otrzymało sorafenib (tzw. *cross-over*) (analiza główna). *Cross-over* został zastosowany ze względów etycznych i utrudnia wiarygodną ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite. W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy przeżycia mediany nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, choć przeżycie było dłuższe w grupie sorafenibu, a różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19),  $p = 0,14$  (wartość dla testu jednostronnego). Natomiast w analizie korygującej wpływ *cross-*

*over* pacjentów z placebo na sorafenib metodą RPSFT wykazano istotność wyniku: HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94). W uaktualnionej analizie z 31 maja 2013 r. w obu grupach w dalszym ciągu nie uzyskano median OS, różnice w przeżyciu nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24),  $p = 0,24$ , natomiast istotność statystyczna wystąpiła przy korekcie RPSFT: 0,69 (95% CI: 0,49; 0,99). Również ocena przeżycia zawarta w doniesieniu konferencyjnym *Brose 2016*, przeprowadzona w lipcu 2015 r., nie pozwoliła na uzyskanie mediany OS. Analogicznie do wcześniejszych ocen, różnice w przeżyciu bez korekty nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,92 (95% CI: 0,71; 1,21). Istotność statystyczna nie została osiągnięta także przy wykorzystaniu metody RPSFT: HR = 0,77 (95% CI: 0,58; 1,02). W ramach tej daty odcięcia danych podano, że 75% (158/210) pacjentów z grupy placebo przeszło na terapię sorafenibem.

### Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR):

Obiektywna odpowiedź na leczenie (na którą składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi) wystąpiła u 24 (12,2%) chorych otrzymujących sorafenib, oraz u 1 (0,5%) chorego z grupy placebo, RB = 24,61 (95% CI: 4,31; 142,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 14),  $p < 0,0001$ .

### Czas do progresji choroby (TTP):

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 11,1 (95% CI: 9,3; 14,8) miesiąca u chorych otrzymujących sorafenib i była około dwukrotnie większa niż ta odnotowana w grupie placebo, która wyniosła 5,7 (95% CI: 5,3; 7,8) miesiąca. Obserwowane różnice były istotne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72),  $p < 0,0001$ .

**Odsetek kontroli choroby (DCR):** Kontrolę choroby uzyskano u 106 (54,1%) chorych leczonych sorafenibem oraz u 68 (33,8%) chorych



otrzymujących placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), NNT = 5 (95% CI: 4; 10),  $p < 0,0001$ .

**Jakość życia (QoL):** Leczenie sorafenibem w porównaniu z placebo wiązało się z niewielkim, ale istotnym statystycznie, pogorszeniem jakości życia chorych, związanym najprawdopodobniej z wystąpieniem działań niepożądanych. Efekt ten wykazano w przypadku zarówno kwestionariusza FACT-G, jak i kwestionariusza EQ-5D.

### Bezpieczeństwo

W badaniu *DECISION* jakiegokolwiek działania niepożądane występowały znamienne częściej podczas leczenia sorafenibem niż podczas stosowania placebo: 98,6% vs 87,6%, RR = 1,13 (95% CI: 1,07; 1,19), NNH = 10 (95% CI: 7; 17), podobnie jak ciężkie działania niepożądane: 37,2% vs 26,3%, RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,88), NNH = 10 (95% CI: 6; 51) oraz przypadki zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych: 18,8% vs 3,8%, RR = 4,92 (95% CI: 2,36; 10,28), NNH = 7 (95% CI: 5; 12). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonów w trakcie leczenia: 5,8% vs 2,9%, RR = 2,02 (95% CI: 0,77; 5,28).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia charakterystyczne dla sorafenibu: zespół ręka stopa (76,3% vs 9,6%, sorafenib vs placebo), którego ryzyko wystąpienia było niemal 8-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 7,98 (95% CI: 5,22; 12,18), NNH = 2 (95% CI: 2; 2); biegunka (68,6% vs 15,3%) z ryzykiem jej wystąpienia ponad czterokrotnie większym wobec grupy placebo, RR = 4,48 (95% CI: 3,21; 6,24), NNH = 2 (95% CI: 2; 3) oraz łysienie (67,1% vs 7,7%)

którego ryzyko wystąpienia w grupie sorafenibu niemal 9-krotnie przekraczało ryzyko jego pojawienia się podczas stosowania placebo, RR = 8,77 (95% CI: 5,43; 14,18), NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

Często stwierdzano również wysypkę lub złuszczenie skóry (50,2% vs 11,5%, RR = 4,38 [95% CI: 2,93; 6,53], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), zmęczenie (49,8% vs 25,4%, RR = 1,96 [95% CI: 1,50; 2,57], NNH = 5 [95% CI: 4; 7]), utrata masy ciała (46,9% vs 13,9%, RR = 3,38 [95% CI: 2,34; 4,88], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), nadciśnienie tętnicze (40,6% vs 12,4%, RR = 3,26 [95% CI: 2,20; 4,85], NNH = 4 [95% CI: 3; 6]) oraz zmniejszenie łaknienia (31,9% vs 4,8%, RR = 6,66 [95% CI: 3,53; 12,60], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]).

Spośród działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości, najczęściej obserwowano zespół ręka-stopa – wystąpił on u 20,3% chorych z grupy sorafenibu przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej, RR = 85,82 (95% CI: 5,32; 1385,32), NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Ryzyko innych charakterystycznych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia było również istotnie wyższe w grupie sorafenibu: wysypki lub złuszczenia skóry (RR = 21,20 [95% CI: 1,25; 359,47]; NNH = 21 [95% CI: 13; 57]); zmniejszenia łaknienia (RR = 11,11 [95% CI: 1,09; 113,97]; NNH = 42 [95% CI: 19; 172]); biegunki (RR = 6,06 [95% CI: 1,54; 24,01]; NNH = 21 [95% CI: 12; 63]); utruty masy ciała (RR = 6,06 [95% CI: 1,37; 26,73]; NNH = 21 [95% CI: 13; 72]); nadciśnienia tętniczego (RR = 4,04 [95% CI: 1,54; 10,56]; NNH = 14 [95% CI: 9; 37]) oraz zmęczenia (RR = 4,04 [95% CI: 1,54; 10,56]; NNH = 14 [95% CI: 9; 37]).

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### Sorafenib – badania bez randomizacji

Włączono 20 badań bez randomizacji oceniających efektywność kliniczną sorafenibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem tarczycy (TC): *Ahmed 2011, Benekli 2014, Bugalho 2016, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015, Dadu 2014, Gallo 2015, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a, Kloos 2009, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Massicotte 2014, Molina-Vega 2018 i Pitoia 2014*. W większości prób (gdzie podano taką informację lub co można stwierdzić na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia) wszyscy pacjenci mieli wyjściowo progresję choroby (radiologiczną, biochemiczną lub progresję objawów) – wyjątek stanowiły badania *Kloos 2009* i *Massicotte 2014*, gdzie odsetek chorych z progresją choroby wynosił odpowiednio 59% i 92%. Populacje we włączonych badaniach uwzględniały od 5 do 98 chorych z rakiem tarczycy – łącznie, bez względu na rodzaj TC i inne terapie stosowane w próbach, uwzględniały one 745 pacjentów.

W 12 próbach populacja DTC stanowiła całą ocenianą grupę badania (*Dadu 2014, Gallo 2015, Hoftijzer 2009, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Molina-Vega 2018* oraz *Pitoia 2014*), w pozostałych próbach włączano również pacjentów z innymi typami nowotworu. Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły próby bez grupy kontrolnej (w badaniu *Kim 2019a* wyróżniono grupę chorych leczonych lenwatynibem, jednak nie została ona opisana w raporcie, więc próbę traktowano jako retrospektywną bez grupy kontrolnej), a większość z nich miała charakter retrospektywny, z wyjątkiem prób *Ahmed 2011, Gupta-*

*Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009, Marotta 2017* oraz *Pitoia 2014*, które zostały przeprowadzone prospektywnie.

Oporność na leczenie Ral dotyczyła 100% pacjentów z DTC w próbach *Hoftijzer 2009, Pitoia 2014, Benekli 2014, Bugalho 2016, Chrisoulidou 2015, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019a, Luo 2014* oraz *Molina-Vega 2018* i 99% chorych w próbie *Kim 2019* oraz 89% chorych z DTC w badaniu *Ahmed 2011* (11% chorych z DTC miało przeciwwskazania do zastosowania tej terapii). Natomiast w badaniach (*Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009*) terapię Ral zastosowano odpowiednio u 93% i 91% chorych w populacji ogółem, które stanowili chorzy z DTC i z innymi typami raka tarczycy. W próbach *Massicotte 2014* i *Capdevila 2012* odnotowano niższe odsetki oporności na Ral, odpowiednio: 61% i 38%.

### Skuteczność kliniczna

W opisywanych badaniach najczęściej ocenianym punktem końcowym był odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie, oceniano również przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby.

**Odpowiedź obiektywna na leczenie.** W większości włączonych badań częstość występowania ORR wynosiła od 10,3% (*Kim 2019*) do 67% (*Hoftijzer 2009*; dla podgrupy chorych z wariantem PTC). W dwóch analizowanych próbach, gdzie przedstawiono dane tylko dla 4 chorych (*Bugalho 2016* i *Chrisoulidou 2015*), nie zaobserwowano żadnego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U żadnego z chorych uwzględnionych w badaniach nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, więc częstość uzyskiwania PR mieściła się również w takim samym zakresie, jak ORR. Stabilizację

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



choroby stwierdzono natomiast u około 34-77% pacjentów (żadnego przypadku takiej odpowiedzi nie odnotowano jedynie w podgrupie chorych z wariantem PTC w badaniu *Hoftijzer 2009*, a w badaniu *Bugalho 2016*, z 4 chorymi, u 25% pacjentów). Ogółem we wszystkich próbach odsetek korzyści klinicznej wyniósł od 25% (*Bugalho 2016*) do 100% (*Gupta-Abramson 2008*). Odsetek progresji w większości przypadków był niski i nie przekraczał 20%; w niektórych badaniach obserwowano wyższe wartości, do 75%, jednak dotyczyły one albo badań z małą populacją (kilku chorych) albo długich okresów obserwacji czy wyników na końcu obserwacji (tzn. przypadków gdzie zaprezentowano ostatni dostępny wynik odpowiedzi na leczenie, a nie najlepszą odpowiedź w całym okresie obserwacji). W badaniach *Ahmed 2011* (po 6 miesiącach leczenia), *Gupta-Abramson 2008* i *Chrisoulidou 2015* nie odnotowano żadnego takiego zdarzenia u chorych z DTC.

W badaniu *Hoftijzer 2009* w momencie uaktualnionej analizy częstość występowania StD i PD wynosiła odpowiednio 12% i 58%, natomiast nie odnotowano zmian w ocenie częściowej odpowiedzi (która występowała u 8 chorych w przypadku analizy wstępnej i uaktualnionej [dla drugiej 31% chorych]). Korzyść kliniczną raportowano zatem u 42% pacjentów. Ponadto kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 7 (27%) pacjentów.

**Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia tyreoglobuliny.** Odpowiedź biochemiczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie stężenia Tg o > 25% w dwóch testach w odstępie 8 tygodni w próbie *Kloos 2009* i jako średnia redukcja stężenia Tg wynosząca 70% po pierwszych 4 miesiącach leczenia w badaniu *Gupta-Abramson 2008*, raportowano odpowiednio

u 55% i 95% chorych. W badaniu *Luo 2014* oceniono odpowiedź na leczenie (CR, PR, PD, StD) w oparciu o stężenie Tg. U 50% chorych włączonych do badania odnotowano odpowiedź całkowitą, zaś częściową i chorobę stabilną stwierdzono u po 25% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku progresji choroby ocenianego na podstawie oceny stężenia Tg.

W badaniu *Hoftijzer 2009* zaznaczono, że po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami początkowymi odnotowano zmniejszenie stężenia Tg o medianie - 16 µg/l (zakres od -2746 do 17836). W momencie uaktualnionej analizy redukcję stężenia Tg obserwowano jedynie u pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST. Natomiast w próbie *Pitoia 2014* wyjściowe stężenie Tg uległo redukcji średnio o 50%.

**Przeżycie całkowite (OS).** Najdłuższą medianę OS, wynoszącą 56 miesięcy, odnotowano w podgrupie 1 pacjentów badania *Dadu 2014*, którzy otrzymywali sorafenib w dawce początkowej 800 mg/d. Długą medianę przeżycia całkowitego zaobserwowano również w próbie *Kloos 2009* – 37,5 mies. wśród pacjentów z PTC otrzymujących wcześniej chemioterapię, w podgrupie chorych z PTC, którzy nie otrzymywali takiego leczenia, mediana OS wynosiła 23 miesiące, a w przypadku chorych z rakiem pęcherzykowym (FTC) lub z komórek Hürthle'a (HTC) była równa 24,2 miesiąca. W próbie *Hoftijzer 2009* chorzy z DTC uzyskali przeżycie całkowite o medianie 34,5 miesiąca. W pozostałych próbach przeżycie całkowite było krótsze – mediany mieściły się w zakresie od 10 miesięcy (*Marotta 2013*) do 28,38 mies. (*Gallo 2015*). W badaniu *Ahmed 2011*, *Benekli 2014*, *Kim 2018*, *Kim 2019* nie osiągnięto mediany OS. W części badań oceniano również odsetek

rocznego przeżycia, który wynosił od 41,1% w próbie *Marotta 2013* do 87% w badaniu *Kloos 2009*. Dwuletnie OS wyniosło 42,9% w populacji pacjentów włączonych do analizy *Luo 2014* i 72% w próbie *Ahmed 2011*.

Mediana **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w większości badań zawierała się w zakresie 8-13 mies. Najdłuższy czas przeżycia bez progresji choroby odnotowano w próbie *Benekli 2014*, gdzie jego mediana wynosiła 21,3 mies. (95% CI: 5,8; 36,7). W przypadku badania *Ahmed 2011* nie osiągnięto mediany PFS. Analiza w podgrupach w badaniu *Kloos 2009* wykazała, że u chorych niepoddanych wcześniej chemioterapii mediana PFS wynosi 16 miesięcy, a po zastosowaniu takiego leczenia wynosi 10 miesięcy. Autorzy badania *Hoftijzer 2009* we wstępnej analizie w populacji ogólnej wykazali PFS równy 13 miesięcy, a w uaktualnionej ocenie – 18 miesięcy. Istotnie gorsza mediana przeżycia bez progresji choroby charakteryzowała chorych z przerzutami w kościach w porównaniu do populacji bez przerzutów, odpowiednio: 11,8 i 17,3 miesiąca ( $p = 0,046$ ), co zostało potwierdzone w aktualizacji, gdzie PFS w tych grupach wyniósł odpowiednio 12 i 20 miesięcy.

Mediana **czasu do niepowodzenia leczenia** oceniona została w jednym analizowanym badaniu (*Dadu 2014*) i wyniosła 10 (95% CI: 5,6; 14,3) miesięcy u chorych z tego badania, którzy otrzymywali sorafenib w dawce początkowej 800 mg/d.

## Bezpieczeństwo

Ogółem we wszystkich badaniach bez grupy kontrolnej profil bezpieczeństwa sorafenibu był podobny. Większość działań niepożądanych występowało w 1. lub 2. stopniu nasilenia

i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawkowania lub czasowego wstrzymania leczenia oraz leczenia objawowego. Redukcję dawki zastosowano u 23-79% chorych, a wstrzymanie terapii u 19-82% pacjentów. Natomiast u 3-67% konieczne było całkowite zakończenie terapii z powodu AEs (w większości prób, z wyjątkiem *Kloos 2009*, *Marotta 2017* oraz *Capdevila 2012*, w których nie podano takiej informacji).

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zaburzenia skórne i tkanki łącznej, takie jak zespół ręka-stopą (50-100%), wysypka (25-80%) i łysienie (13-79%). Często obserwowano zmęczenie, występujące u 25-95% chorych, a także utratę masy ciała (25-85%) i zaburzenia łaknienia (12,5-80%). Dodatkowo liczną grupą AEs były zaburzenia żołądka i jelit, w przypadku których najczęściej raportowano biegunkę, u 38-80% pacjentów. Istotnym z punktu widzenia bezpieczeństwa sorafenibu było również nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 18-75% chorych (w publikacji *Pitoia 2014* wśród 8 włączonych chorych nie zaobserwowano przypadków tego AE).

Działania niepożądane 3-4. stopnia występowały u ogółem 35-50% chorych leczonych sorafenibem. Najczęściej raportowano zmęczenie – u 4-18,8% chorych, nadciśnienie tętnicze krwi stwierdzone u 2-16% pacjentów w większości prób prezentujących dane dotyczące AE 3-4. stopnia i utrata masy ciała występująca z częstością 1-10% (w *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Benekli 2014*, *Kloos 2009*, *Kim 2019* i *Kim 2019a*). W pojedynczych badaniach (*Ahmed 2011*) często obserwowano nieprawidłową aktywność amylazy i lipazy 3. lub 4. stopnia, odpowiednio u 17,6% i 11,1% pacjentów.

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

W badaniu *Gupta-Abramson 2008* odnotowano jeden zgon (1/30 [3%], który nie był związany z leczeniem. W próbie *Ahmed 2011* podano informacje o 2/34 (6%) zgonach w trakcie stosowania sorafenibu, nie podano jednak czy były to przypadki związane z terapią. Natomiast w badaniu *Kloos 2009* zmarło 4/56 (7%) pacjentów (w tym jeden nagły zgon, którego związek z leczeniem był mało prawdopodobny; w przypadku pozostałych zgonów nie podano takiej informacji). W publikacji *Gallo 2015* stwierdzono 6 zgonów stanowiących 30% wynikających z progresji choroby. Podobną częstość zgonów (24%) zaobserwowano w próbie *Jerkovich 2019*, z których w 4 przypadkach zgon był związany z progresją choroby. W próbie *Kim 2019a* zgon odnotowano u 10% badanej populacji – wszystkie wynikały z progresji choroby i nie były związane z leczeniem. W badaniu *Kim 2018* odnotowano jeden zgon u 71-letniego pacjenta prawdopodobnie związany z toksycznym zapaleniem wątroby. Żadnego przypadku zgonu nie odnotowano podczas obserwacji chorych w badaniu *Marotta 2017*. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania *Molina-Vega 2018* opisano dwa przypadki zgonów z powodu progresji choroby. W badaniu *Capdevila 2012* przyczyną jedynego zaobserwowanego zgonu był krwotok wewnętrzny, a jego związek z leczeniem sorafenibem pozostaje w opinii autorów niejasny. W badaniu *Marotta 2013* stwierdzono 5 (30%) zgonów, z których 3 były związane z krwotokiem z górnych dróg oddechowych, a 2 z ostrym zespołem wieńcowym, a w próbie *Pitola 2014* jedna pacjentka zmarła z powodu niewydolności serca, prawdopodobnie związanej z leczeniem sorafenibem.

## Wnioski

Sorafenib (Nexavar) jest ukierunkowanym molekularnie inhibitorem wielokinazowym. W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (brodawkowatym, pęcherzykowym, oksyfilnym [z komórek Hurthla]), opornym na leczenie jodem radioaktywnym wykazano, że sorafenib w porównaniu z placebo znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi obiektywnej i kontroli choroby. Obserwacja dotycząca przeżycia całkowitego nie została zakończona, ale wskazuje na trend na korzyść sorafenibu – wskazać trzeba jednocześnie przy tym, że w przypadku chorych na raka tarczycy ocena PFS jest bardziej zasadna niż OS, gdyż pacjenci ci charakteryzują się stosunowo długim okresem przeżycia, a więc spodziewany czas potrzebny na obserwację wystarczającej liczby zgonów do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie OS byłby zdecydowanie dłuższy niż w przypadku OS. Profil bezpieczeństwa sorafenibu wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych typowych dla leków z tej grupy i jest dobrze poznany, gdyż sorafenib od wielu lat jest stosowany w praktyce klinicznej w raku wątroby i w raku nerki. Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu potwierdzają badania bez randomizacji, przybliżające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej. Sorafenib jest oczekiwaną opcją terapeutyczną w tej nielicznej grupie chorych o niezaspokojonych potrzebach medycznych, na co wskazują pozytywne rekomendacje dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sorafenibu (Nexavar) w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym, w ramach wezwania Ministra Zdrowia do złożenia wniosków w następujących subpopulacjach:

- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak brodawkowy (wezwanie z dnia 7.01.2019);
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak pęcherzykowy (wezwanie z dnia 29.04.2019).

Dotychczasowo sorafenib w leczeniu chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych. Agencja wydała pozytywne opinie w sprawie jego finansowania we wszystkich podtypach będących przedmiotem niniejszego wniosku:

- rak brodawkowy – opinia z dnia 07.01.2019;
- rak pęcherzykowy – opinia z dnia 15.04.2019;
- rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthle'a) – opinia z dnia 21.05.2019.

Zróżnicowany rak tarczycy zaliczanych jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*).

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

## 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 18 lipca 2019 r.):

- *American Thyroid Association* doniesienia konferencyjne z lat 2013-2018;
- *European Thyroid Association* doniesienia konferencyjne z lat 2013-2019;
- *ASCO (American Society of Clinical Oncology)* doniesienia konferencyjne z lat 2014-2019;
- *ESMO (European Society for Medical Oncology)* doniesienia konferencyjne z lat 2014-2019.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opraco-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

wań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	sorafenib[all]
2	nexavar[tw]
3	#1 OR #2
4	thyroid[all]
5	cancer[all]
6	carcinoma[all]
7	#5 OR #6
8	#3 AND #4 AND #7

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' AND [embase]/lim
2	'nexavar' AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	'thyroid'/exp OR 'thyroid' AND [embase]/lim
5	'cancer'/exp OR 'cancer' AND [embase]/lim
6	'carcinoma'/exp OR 'carcinoma' AND [embase]/lim

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nr	Kwerendy
7	#5 OR #6
8	#3 AND #4 AND #7

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	sorafenib
2	nexavar
3	#1 or #2
4	thyroid
5	cancer
6	carcinoma
7	#5 or #6
8	#1 and #4 and #7

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 lipca 2019 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD Nexavar 2019*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy (DTC), opornym na leczenie jodem radioaktywnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z niezróżnicowanym rakiem tarczycy lub rakiem rdzeniastym tarczycy</li> <li>dopuszczano udział pacjentów ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC, <i>poorly differentiated thyroid carcinoma</i>) jako część grupy DTC, w przypadku braku możliwości wyróżnienia docelowej podgrupy DTC</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>sorafenib w monoterapii stosowany zgodnie z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sorafenib w dawkowaniu innym niż w ChPL</li> <li>inne interwencje, w tym stosowane u części ocenianej populacji, bez możliwości wyróżnienia podgrupy leczonej sorafenibem</li> </ul>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo/najlepsze leczenie objawowe (BSC) (grupa kontrolna nie była wymagana w przypadku badań bez randomizacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne niż uwzględniane komparatory</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP),</li> <li>• odpowiedź na leczenie (radiologiczna), w tym obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby</li> <li>• ocena jakości życia</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej (retrospektywne lub prospektywne), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane do włączonych badań RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, analizy ekonomiczne</li> <li>• abstrakty doniesień konferencyjnych nie związane z uwzględnionymi badaniami RCT</li> </ul>

Do analizy klinicznej włączano badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

#### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano dla nich osobnej strategii.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa sorafenibu w leczeniu zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2011 i później.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także pozostałe włączone badania kliniczne. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowa-

no zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W celu skorygowania wpływu przejścia z placebo na sorafenib, w badaniu *DECISION* (doniesienie Brose 2014a) rozważono dwie metody statystyczne: RPSFT (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*) oraz IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*). Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę ww. modeli. Szczegółowe omówienie i formalne porównanie alternatywnych metod korygujących OS o efekt cross-over znajduje się w badaniu Morden 2011.

#### RPSFT (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*)

Metoda RPSFT należy do szerszej klasy technik wykorzystujących tzw. modele z przeskalowanym czasem przeżycia (modele AFT, z ang. *Accelerated Failure Time Models*). Modele AFT zakładają, że zmienne towarzyszące (np. rodzaj leczenia) zmieniają przewidywany czas wystąpienia zdarzenia o stałą krotkość, zwaną współczynnikiem przyspieszenia (AF, z ang. *Acceleration Factor*). Zaletą metod opartych na AFT jest zachowanie randomizacji pomiędzy grupami, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka błędnych wyników. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że poziom istotności testu na efekt interwencji w analizie RPSFT jest taki sam jak w analizie ITT, zatem zastosowanie metody RPSFT nie zmienia istotności uzyskanych wyników nie skorygowanych o *cross-over*.

Metoda RPSFT polega na podziale obserwowanego czasu przeżycia na dwa rozłączne okresy – przebywania chorego na leczeniu kontrolnym oraz podczas leczenia eksperymentalnego (w przypadku, gdy u pacjenta nie następuje zmiana terapii, jeden z tych okresów jest równy zero). Następnie dla pacjentów z grupy kontrolnej obliczany jest hipotetyczny czas wystąpienia zdarzenia w sytuacji gdyby nie występowało przechodzenie na leczenie eksperymentalne. Innymi słowy, metoda RPSFT symuluje

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

hipotetyczne ramię kontrolne, w którym nie występuje obserwowane w badaniu zjawisko przechodzenia na terapię eksperymentalną. W modelu RPSFT czas spędzony przez pacjentów na eksperymentalnym leczeniu (po przejściu z leczenia kontrolnego) jest odpowiednio „przyspieszony” o stały czynnik (AF). Czynnik przyspieszenia można zatem interpretować jako wielkość o którą oczekiwany czas przeżycia jest zwiększany wskutek zastosowania interwencji.

Dla skorygowanych w ten sposób czasów przeżycia w grupie kontrolnej wyznaczany jest rozkład przeżycia całkowitego w hipotetycznej sytuacji braku przechodzenia na leczenie eksperymentalne. Rozkład ten (nieobciążony efektem *cross-over*) jest następnie porównywany z obserwowanym rozkładem OS dla ramienia interwencji, czego wynikiem jest oszacowanie hazardu względnego zgonu dla ramienia interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym, w którym nie występuje przechodzenie na leczenie eksperymentalne.

Modele RPSFT zakładają, że jeśli u dwóch pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne występuje ten sam czas zdarzenia, to czas zdarzenia u tych chorych będzie jednakowy także na leczeniu eksperymentalnym. Z tego względu RPSFT określany jest jako model zachowujący rangi (ang. *rank preserving*). Założenie to może nie być realistyczne w przypadku, gdy niektórzy pacjenci mogą odnosić większą korzyść z różnych rodzajów leczenia z powodu czynników biologicznych. W praktyce jednak testowanie ww. założeń danych rzeczywistych nie jest zazwyczaj możliwe.

#### IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*)

Algorytm IPE został opracowany przez Bransona i Whiteheada jako rozszerzenie metody RPSFT (*Branson 2002*). Metoda IPE polega na dopasowaniu parametrycznego modelu przeżycia (z klasy modeli AFT – np. Weibulla, logarytmiczno-normalny, loglogistyczny, gamma) do oryginalnych danych OS z populacji ITT i obliczeniu współczynnika przyspieszenia za pomocą algorytmu iteracyjnego (IPE). Pozostałe założenia modelu oraz kolejne kroki postępowania celem obliczenia skorygowanego HR są analogiczne jak w opisanej metodzie RPSFT.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Dnia 17 lipca 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (założono włączenie opracowań opublikowanych w 2011 roku lub później), w wyniku którego zidentyfikowano 1209 opracowań wtórnych. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń tych opracowań, do analizy w pełnym tekście włączono 42 publikacje zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia.

Szczegółowe przyczyny wykluczenia 27 publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. W większości przypadków przyczyną wykluczenia był brak wystarczających informacji pozwalających zakwalifikować dane opracowanie jako przegląd systematyczny. Kilka opracowań (*Bikas 2016, Giuffrida 2012, Jean 2016, Wells 2014*) nie zostało zakwalifikowanych jako systematyczne, gdyż przeszukiwano w nich jedynie bazę Pubmed, lub, jak w przypadku opracowania *Giuffrida 2012*, przeszukano przynajmniej 2 bazy danych, ale nie podano żadnych dodatkowych informacji o procesie wyszukiwania. Niemniej jednak, w opracowaniach tych opisano badania, które zostały zidentyfikowane również w niniejszej analizie i nie włączono w nich publikacji, która nie zostałaby uwzględniona w niniejszym raporcie, co dodatkowo potwierdza skuteczność przyjętej strategii wyszukiwania. W przeglądzie *Bernet 2014* przeszukano jedynie bazę *PubMed*, ale przeprowadzono również dodatkowe przeszukiwanie rejestru badań klinicznych *clinical trials*, dlatego opracowanie zostało włączone do niniejszego raportu. Trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą (*Bai 2019, Ye 2015, Yimaer 2016*) zostały zidentyfikowane w procesie wyszukiwania, jednak nie włączono ich do opisu z uwagi na zbyt ogólny charakter wnioskowania – nie oceniano w nich osobno sorafenibu, a całą grupę inhibitorów kinaz tyrozynowych. Uwzględniano w nich jednak badanie *DECISION* (a w *Ye 2015* dodatkowo uwzględniono próbę *Capdevilla 2012*), co również wzmacnia wyniki przeglądu systematycznego prowadzonego w ramach niniejszej oceny i potwierdza, że badanie *DECISION* jest aktualnie jedyną opublikowaną próbą RCT oceniającą sorafenib wśród chorych z DTC.

Ostatecznie do analizy włączono 15 przeglądów systematycznych, w tym 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą:

- *Yu 2019* – ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem TKI (sorafenib, lenwatynib) u pacjentów z zaawansowanym lub opornym na leczenie jodem radioaktywnym DTC;

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- *Yang 2017* – ocena ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego u pacjentów onkologicznych leczonych sorafenibem;
- *Yang 2015* – ocena częstości występowania zgonów związanych z leczeniem sorafenibem wśród pacjentów onkologicznych;
- *Hesselink 2015* – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych TKI w leczeniu zróżnicowanego i rdzeniastego raka tarczycy;
- *Shen 2014* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z DTC opornym na terapię jodem radioaktywnym;
- *Thomas 2014* – ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka tarczycy;
- *Funakoshi 2013* – ocena ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi u chorych onkologicznych leczonych sorafenibem.

Ponadto, w analizie uwzględniono także 8 przeglądów bez metaanalizy:

- *Donato 2018* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy;
- *Kawalec 2016* – porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs lenwatinibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym;
- *Gruber 2015* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia poszczególnych TKI w terapii zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym;
- *Blair 2015* – ocena farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnego sorafenibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym;
- *Bernet 2014* – ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii stosowanych u pacjentów z rakiem tarczycy;
- *Anderson 2013* – ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna różnych opcji terapeutycznych u chorych z DTC opornym na terapię jodem radioaktywnym;
- *Kapiteijn 2012* – przegląd nowych możliwości leczenia zaawansowanego raka tarczycy;
- *Lerch 2012* – przegląd systematycznych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu raka tarczycy.

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić poniższe wnioski:

- wg autorów uwzględnionych przeglądów systematycznych stosowanie TKI (leczenie celowane molekularnie) w leczeniu pacjentów z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym stanowi obiecującą opcję leczenia chorych (*Anderson 2013, Thomas 2014, Shen 2014*). Terapia sorafenibem w powyższym wskazaniu wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia bez progresji choroby (*Donato 2018, Kapiteijn 2012, Bernet 2014, Blair 2015*). Ponadto, sorafenib zwiększa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do placebo. Najlepszą odpowiedź na leczenie podczas terapii sorafenibem uzyskuje się w zakresie PR oraz StD. Leczenie powyższym preparatem powinno być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (*Bernet 2014*);
- pomimo istotnego wydłużenia PFS podczas stosowania sorafenibu, jego efekt kliniczny w zakresie przeżycia całkowitego (OS) nie został udokumentowany (przy czym podkreślano znaczenie oceny PFS борąc pod uwagę ograniczenia związane z analizą przeżycia całkowitego – *cross-over* większości chorych z grupy placebo na sorafenib oraz oczekiwany wieloletni okres obserwacji celem odnotowania wystarczającej liczby zdarzeń – w momencie każdej z wykonanych analiz OS mediany nie zostały osiągnięte w żadnej z grup), a terapia wiąże się z potencjalnie ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (*Donato 2018*); wśród chorych leczonych ocenianą interwencją odnotowano istotnie częstsze występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak np. zespół ręka-stopa, hipokalcemia, wysypka, zwiększona aktywność ALT i AST w każdym stopniu nasilenia w porównaniu do leczenia lenwatynibem. Przeciwnie, odnotowano istotnie rzadsze występowanie zmiany głosu, nadciśnienia tętniczego, nudności i wymiotów wśród chorych leczonych sorafenibem w porównaniu do pacjentów leczonych lenwatynibem (*Yu 2019*). W porównaniu do placebo odnotowano częstsze występowanie zgonów związanych z leczeniem wśród pacjentów leczonych sorafenibem (*Yang 2015*);
- wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych (co najmniej 3 stopnia) stwierdzonych u pacjentów leczonych sorafenibem odnotowano występowanie nadciśnienia tętniczego. Powyższy wniosek został wykazany w przeglądzie *Lerch 2012, Funakoshi 2013* oraz potwierdzony w przeglądzie *Yang 2017*. Pomimo istotnie częstszego występowania niektórych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich, wg autorów przeglądu *Anderson 2013* profil bezpieczeństwa nowych leków TKI (w tym sorafenibu) nie odbiega od toksyczności opcji terapeutycznych stosowanych w innych chorobach nowotworowych (*Anderson 2013*);



- w porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa preparatów TKI (sorafenibu z lenwatinibem) w leczeniu pacjentów z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym wykazano, że oba preparaty cechują się dużą skutecznością w powyższym wskazaniu z korzystnym i podobnym profilem bezpieczeństwa. W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotnie większą skuteczność lenwatinibu w porównaniu do sorafenibu w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie radiojodem DTC (*Kawalec 2016*). W przeglądzie *Gruber 2015*, oceniającym efektywność kliniczną poszczególnych TKI w terapii DTC, autorzy nie wskazują na konkretny TKI szczególnie skuteczny w ramach I linii leczenia;

Ocenę jakości włączonych przeglądów systematycznych, zawierających metaanalizę, przeprowadzono z użyciem narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w ocenianym przeglądzie systematycznym z metaanalizą zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie przeglądów znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizą.

Yu 2019	Yang 2017	Yang 2015	Hesselink 2015	Shen 2014	Thomas 2014	Funakoshi 2013
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>						
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Web of Science, Ovid, EMBASE, Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne ASCO, referencje publikacji Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: angielski (brak uzasadnienia)	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO, referencje publikacji Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: brak	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO, WLCC, referencje publikacji Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: brak	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane, Academic Search Premier, CINAHL</i> Podano słowa kluczowe i pełną strategię wyszukiwania Restrykcje językowe: angielski, duński, niemiecki, francuski – nie podano uzasadnienia	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed/MEDLINE, EMBASE</i> Dodatkowo przeglądano: referencje publikacji Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: brak	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, EMBASE, MEDLINE</i> Dodatkowo przeglądano: referencje włączonych publikacji Podano słowa kluczowe: angielski	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, Web of Science, EMBASE, Cochrane</i> Dodatkowo przeszukiwano: abstrakty konferencyjne ASCO, referencje włączonych publikacji Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: angielski
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności, zastosowanie niewłaściwych metod statystycznych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność w przeglądzie	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ ( $I^2 = 25\%$ - niska; $I^2 = 50\%$ - umiarkowana, $I^2 = 75\%$ wysoka)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności	<b>SPEŁNIONO</b> w opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu <i>Cochrane Q</i> , a niespójności obliczono za pomocą testu $I^2$

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Yu 2019	Yang 2017	Yang 2015	Hesselink 2015	Shen 2014	Thomas 2014	Funakoshi 2013
<p>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:  <b>dla badań RCT</b>            zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,  <b>dla badań bez randomizacji</b>            czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby            [pyt. 9]</p>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
RoB oceniane przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .	nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	przeprowadzono ocenę RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	autorzy podali, że nie użyto specjalnego narzędzia do oceny jakości włączonych badań	nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy
<p>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</p>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
nie odnotowano istotnego RoB poszczególnych badań włączonych do analizy. Główne zastrzeżenie dotyczyło braku zaślepienia w badaniach	autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	autorzy badania wykonali analizę RoB poszczególnych badań pierwotnych, ale nie przedstawili możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu
<p>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</p>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu	zaplanowano i przedstawiono graficznie (z ang. <i>funnel plot</i> ) wynik oceny ryzyka błędu publikacji (z ang. <i>publication bias</i> )	zaplanowano i przedstawiono graficznie (z ang. <i>funnel plot</i> ) wynik oceny ryzyka błędu publikacji (z ang. <i>publication bias</i> ) – wyniki wskazywały na brak błędu publikacji	nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu	zaplanowano ale nie przedstawiono wykresów lejkowych (z ang. <i>funnel plot</i> ) stanowiących wynik oceny ryzyka błędu publikacji	nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu	przeprowadzono ocenę ryzyka błędu publikacji przy użyciu testów Begg's i Egger's
<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Jakość metodologiczna włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą w każdym przypadku została uznana za krytycznie niską. W żadnym z włączonych przeglądów nie zamieszczono informacji o rejestracji protokołu zawierającego istotne informacje dotyczące metodyki przeglądu. Ponadto, w większości przypadków przy wyszukiwaniu publikacji stosowano restrykcje językowe bez uzasadnienia takiego postępowania. Jedynie w przypadku przeglądu *Yang 2015* i *Yang 2017* włączano badania bez ograniczeń językowych. Krytycznie niska ocena wiarygodności przeglądów wynika również z braku uzasadnienia wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście. Jedynie w przypadku przeglądów *Shen 2014* i *Funakoshi 2013* zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników. W pozostałych przeglądach nie testowano heterogeniczności prób uwzględnionych w analizie. W przeglądzie systematycznym *Yu 2019* oraz *Hesselink 2015* przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych. W przypadku przeglądu *Yu 2019* do tego celu użyto narzędzia *Cochrane Collaboration*, a wpływ potencjalnego RoB uwzględniono przy interpretacji wyników. W powyższym przeglądzie nie odnotowano istotnego ryzyka błędu systematycznego, a główne zastrzeżenie autorów dotyczyło braku zaślepienia we włączonych badaniach pierwotnych. W przeglądzie systematycznym *Hesselink 2015* oceniano ryzyko błędu systematycznego poszczególnych badań pierwotnych jednak nie przedstawiono możliwego wpływu RoB na końcowe szacowanie efektu. W pozostałych przeglądach nie oceniano RoB w badaniach pierwotnych włączonych do analizy. W publikacji *Yang 2017*, *Yang 2015* oraz *Funakoshi 2013* przeprowadzono ocenę ryzyka błędu publikacji (z ang. *publication bias*). W przeglądach *Yang 2017* oraz *Yang 2015* zaplanowano i przedstawiono graficznie wyniki oceny powyższego ryzyka za pomocą wykresów lejkowych (z ang. *funnel plot*). Autorzy przeglądu *Funakoshi 2013* przeprowadzili ocenę ryzyka błędu publikacji przy użyciu testów *Begg's* i *Egger's*. Ze względu na to, że w każdym z ocenianych przeglądów odnaleziono co najmniej dwa ograniczenia, które wg autorów narzędzia AMSTAR 2 należą do krytycznych/kluczowych domen poddawanych ocenie, w każdym przypadku wiarygodność została oceniona jako krytycznie niska.

W przypadku przeglądów systematycznych zawierających wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, bez metaanaliz, w ocenie jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.
- Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę jakości przeglądów bez metaanaliz.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Donato 2018</i>	+	–	+/-	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Kawalec 2016</i>	+	–	+	+	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Gruber 2015</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Blair 2015</i>	+	–	+	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Bernet 2014</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Anderson 2013</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Kapiteijn 2012</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Lerch 2012</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Wszystkie włączone do niniejszej analizy przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w dokumencie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Yu 2019</b></p> <p>Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem TKI (sorafenib, lenwatynib) u pacjentów z zaawansowanym lub opornym na leczenie jodem radioaktywnym DTC</p> <p>Źródło finansowania: Grant (nr 2018C024) President Foundation of Nanfang Hospital, Southern Medical University.</p> <p>Konflikt interesów: bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny:</b> PubMed, Web of Science, Ovid, EMBASE, Cochrane Library, abstrakty konferencyjne ASCO, referencje publikacji – artykuły publikowane od stycznia 2008 do maja 2018, ograniczenie do publikacji w języku angielskim</li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> monoterapia sorafenibem (200 mg 2 x dziennie) lub lenwatynibem (24 mg/d), dawki zarejestrowane przez FDA</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> ≥ 18 lat, zaawansowany lub oporny na leczenie jodem radioaktywnym różnicowany rak tarczycy</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> RCT; opisy przypadków, listy, komentarze, przeglądy były wykluczane z analizy</li> <li>▪ <b>AMSTAR 2:</b> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Zidentyfikowano 7 badań oceniających TKI w uwzględnianym wskazaniu. Pacjenci z dwóch badań (238 chorych) otrzymywali sorafenib – <i>Schneider 2012, Brose 2014</i>.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Sorafenib vs lenwatynib:</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zespół ręka-stopa ogółem: 75,6% vs 32,1%, OR = 6,56 (95% CI: 4,53; 9,48), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ zespół ręka-stopa st. ≥ 3: 20,6% vs 3,0%, OR = 8,25 (95% CI: 4,19; 16,24), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ hipokalcemia ogółem: 22,7% vs 6,9%, OR = 3,96 (95% CI: 2,25; 6,98), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ hipokalcemia w st. ≥ 3: 9,2% vs 2,2%, OR = 3,15 (95% CI: 1,30; 7,63), p = 0,009</li> <li>▪ wysypka ogółem: 50,8% vs 11,6%, OR = 5,39 (95% CI: 3,56; 8,18), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ zmiana głosu ogółem: 12,1% vs 46,1%, OR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,79), p = 0,003</li> <li>▪ nadciśnienie tętnicze ogółem: 41,6% vs 65,2%, OR = 0,31 (95% CI: 0,23; 0,42), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ nadciśnienie tętnicze w st. ≥ 3: 10,5% vs 35,2%, OR = 0,22 (95% CI: 0,14; 0,34), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ nudności ogółem: 17,2% vs 34,5%, OR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,57), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ nudności w st. ≥ 3: 0% vs 1,7%, OR = 0,11 (95% CI: 0,01; 2,09), p &lt; 0,05</li> <li>▪ wzrost aktywności ALT ogółem: 12,6% vs 0,4%, OR = 37,43 (95% CI: 5,00; 277,85), p &lt; 0,0001</li> <li>▪ wzrost aktywności ALT w st. ≥ 3: 2,9% vs 0%, OR = 16,87 (95% CI: 0,94; 301,50), p = 0,007</li> <li>▪ wzrost aktywności AST ogółem: 11,1% vs 0,4%, OR = 32,54</li> </ul>	<p>Odnotowano istotnie częstsze występowanie zespołu ręka-stopa, hipokalcemii, wysypki, zwiększonej aktywności ALT i AST ogółem wśród pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do chorych leczonych lenwatynibem. Przeciwnie, u chorych otrzymujących lenwatynib częściej odnotowywano zmianę głosu, nadciśnienie tętnicze, nudności i wymioty niezależnie od stopnia ciężkości w porównaniu do sorafenibu.</p>
Nexavar (sorafenib)		w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, różnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym		

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Donato 2018</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p> <p>Konflikt interesów: H. Simoes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny:</b> MEDLINE (PubMed), EMBASE, Clinical Trials Database, Cochrane Library, referencje publikacji – wyszukiwanie do czerwca 2017 r., ograniczenie do artykułów w języku angielskim oraz opublikowanych &gt; 7 lat temu</li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> terapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy (leczenie cytotoksyczne, terapie celowane)</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> zaawansowany rak tarczycy, wykluczano badania</li> </ul>	<p>Włączono 59 publikacji do przeglądu, wśród których odnaleziono 1 badanie RCT porównujące sorafenib z placebo w leczeniu DTC (badanie <i>DECISION</i>).</p>	<p>(95% CI: 4,34; 242,90), <math>p &lt; 0,0001</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wzrost aktywności AST w st. <math>\geq 3</math>: OR = 6,37 (95% CI: 0,30; 133,4), <math>p = 0,19</math></li> <li>▪ wymioty ogółem: 11,1% vs 25,9%, OR = 0,36 (95% CI: 0,22; 0,58), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>▪ utrata masy ciała w st. <math>\geq 3</math>: 1,3% vs 8,1%, OR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,48), <math>p = 0,0001</math></li> <li>▪ biegunka w st. <math>\geq 3</math>: OR = 0,68 (95% CI: 0,36; 1,30), <math>p = 0,28</math></li> <li>▪ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej w st. <math>\geq 3</math>: OR = 0,55 (95% CI: 0,20; 1,51), <math>p = 0,36</math></li> <li>▪ zmęczenie w st. <math>\geq 3</math>: OR = 0,61 (95% CI: 0,31; 1,21), <math>p = 0,15</math></li> <li>▪ jadłowstręt w st. <math>\geq 3</math>: OR = 0,59 (95% CI: 0,21; 1,61), <math>p = 0,036</math></li> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu AEs: 18,1% vs 12,8%, OR = 1,52 (95% CI: 0,98; 2,36), <math>p = 0,06</math></li> <li>▪ zgon związany z terapią: 0,8% vs 1,9%, OR = 0,43 (95% CI: 0,09; 2,08), <math>p = 0,32</math></li> </ul> <p><b>Badanie RCT sorafenib vs placebo:</b></p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana PFS [mies.]: 10,8 vs 5,8</li> <li>▪ PR: 12,2% vs 0,5%</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najczęstsze TRAEs prowadzące do redukcji/wstrzymania dawki: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze</li> </ul>	<p>Stosowanie sorafenibu istotnie wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby, ale jest związane z potencjalnie ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi oraz niejasną skutecznością w zakresie przeżycia całkowitego.</p>
<p><b>Nexavar (sorafenib)</b></p>	<p>w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym</p>			

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	uwzględniające jedynie PDTC, ATC lub MTC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> wykluczano opisy przypadków</li> <li>▪ <b>AMSTAR 2:</b> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<b>Yang 2017</b> Ocena ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego u pacjentów nowotworowych leczonych sorafenibem <u>Źródło finansowania:</u> bd. <u>Konflikt interesów:</u> bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny:</b> przegląd baz MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, abstraktów konferencyjnych ASCO i ESMO, referencji publikacji przeprowadzony w czerwcu 2015 r., brak ograniczenia daty publikacji i języka</li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> sorafenib 400 mg 2xdz w monoterapii</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> bd.</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> RCT, badania jednoramienne</li> <li>▪ <b>AMSTAR 2:</b> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	Włączono 93 badania (31 badań RCT i 62 badania prospektywne jednoramienne) w tym 5 badań dotyczących raka tarczycy, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>DECISION [Brose 2014], Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009, Ahmed 2011.</i>  Pozostałe próby dotyczące TC (doniesienie <i>Nagaiah 2009</i> oraz pełnotekstowe <i>Lam 2010</i> i <i>Savvides 2013</i> ) były przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji (MTC lub ATC).	Przedstawione poniżej wyniki pochodzą z analizy wszystkich 8 badań dotyczących raka tarczycy uwzględnionych w przeglądzie. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego związanego z leczeniem; sorafenib, n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 40,6% (95% CI: 31; 50,2), <math>I^2 = 73,1\%</math>, <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> Częstość występowania ciężkiego nadciśnienia tętniczego związanego z leczeniem; sorafenib, n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 7,9% (95% CI: 4,6; 11,3), <math>I^2 = 20,7\%</math>, <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul>	Wśród chorych z rakiem tarczycy leczonych sorafenibem odnotowano wysoką częstość występowania nadciśnienia tętniczego związanego z leczeniem
<b>Kawalec 2016</b> Porównanie pośrednie (met. Buchera) skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu vs lenwatinibu w leczeniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny:</b> przegląd baz: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i>, referencje włączonych badań – do maja 2016; ograniczenia językowe (angielski)</li> </ul>	Do analizy włączono dwa badania RCT ( <i>SELECT</i> i <i>DECISION</i> ) – <i>Schlumberger 2015, Brose 2014</i> .	<u>Lenwatinib vs sorafenib</u> Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS: HR = 0,36 (95% CI: 0,22; 0,57), <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>▪ OS (analiza <i>interim</i>): HR = 0,78 (95% CI: 0,42; 1,42)</li> <li>▪ ORR: RB = 1,72 (95% CI: 0,15; 19,40), <math>p &gt; 0,05</math>  <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DCR: RB = 0,98 (95% CI: 0,74; 1,31)</li> </ul> </li> </ul>	Zarówno lenwatinib jak i sorafenib stanowią technologie o dużej skuteczności w leczeniu pacjentów z RR-DTC. Lenwatinib jest skuteczniejszy w leczeniu pacjentów z DTC opornym na leczenie radiojodem w porównaniu do sorafenibu.
<b>Nexavar (sorafenib)</b>				w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
pacjentów z zaawansowanym DTC opornym na leczenie radiojodem (RR-DTC, z ang. <i>radioiodine refractory differentiated thyroid cancer</i> ). <u>Źródło finansowania:</u> bd. <u>Konflikt interesów:</u> bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Interwencja:</u> lenwatynib 24 mg/d, sorafenib 400 mg 2xdz</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z rozpoznaniem DTC opornym na leczenie radiojodem</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> RCT</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>		<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AEs ogółem: OR = 2,55 (95% CI: 0,59; 11,57)</li> <li>▪ SAEs: RR = 1,54 (95% CI: 0,99; 2,40)</li> <li>▪ AEs prowadzące do przerwania leczenia: RR = 1,26 (95% CI: 0,32; 4,96)</li> <li>▪ TRAEs: RR = 4,02 (95% CI: 1,69; 9,6).</li> </ul>	Profil bezpieczeństwa obu ocenianych technologii jest korzystny i podobny.
<b>Yang 2015</b> Ocena częstości występowania zgonów związanych z leczeniem sorafenibem wśród pacjentów nowotworowych. <u>Źródło finansowania:</u> bd. <u>Konflikt interesów:</u> bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przegląd baz Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, abstraktów konferencyjnych ASCO, ESMO i WLCC, referencji publikacji przeprowadzony w kwietniu 2015 r., brak ograniczeń wyszukiwania ze względu na język lub datę publikacji</li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> sorafenib w monoterapii</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> pacjenci z nowotworami: nerki, tarczycy, niedrobnokomórkowym rakim płuc</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> RCT (fazy II i III)</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	Do analizy włączono 20 badań RCT w tym 1 badanie dotyczące pacjentów z rakiem tarczycy ( <i>DECISION</i> [Brose 2014]).	<p><u>Sorafenib vs placebo</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony związane z leczeniem w grupie otrzymującej sorafenib: N = 12 RR = 5,8% (95% CI: 2,6; 9,0%)</li> <li>▪ Zgony związane z leczeniem w grupie otrzymującej placebo: N = 6, RR = 2,9% (95% CI: 0,6; 5,1)</li> </ul>	Odnotowano częstsze występowanie zgonów związanych z leczeniem sorafenibem (≥ 5%) wśród chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu do placebo
<b>Gruber 2015</b> Ocena skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przegląd baz PubMed, EMBASE, abstraktów konferencyjnych ASCO,</li> </ul>	Do analizy efektywności klinicznej sorafenibu w leczeniu pacjentów z	<u>Badanie RCT III fazy (DECISION):</u> Ocena skuteczności:	Uwzględniając dane uzyskane w wyniku przeglądu, autorzy nie wskazują na konkretny TKI szcze-

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>i bezpieczeństwa leczenia poszczególnych TKI w terapii zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer, Genentech, Exelixis</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Dimitrios Colevas (Bayer, Genentech, Exelixis – finansowania badania)</p>	<p>AACR i ATA, <i>Clinicaltrials.gov</i> – od 2005 roku do marca 2014 r.; drugie wyszukiwanie od 2009 r. do czerwca 2014 r.; ograniczenie językowe (angielski)</p> <p>▪ <u>Interwencja:</u> aksytynib, pazopanib, cediranib, lenwatynib, sorafenib, sunitynib, vandetanib, selumetynib, gefitynib, motesanib, wemurafenib, dabrafenib, ewerolimus, temsirolimus, watalanib, bewacyzumab, regorafenib, ninetanib, kabozantynib</p> <p>▪ <u>Populacja:</u> rozpoznanie DTC</p> <p>▪ <u>Rodzaj badania:</u> RCT, badania jednoramienne</p> <p>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>RAIR-DTC włączono 6 badań klinicznych, w tym jedno RCT III fazy (<i>DECISION</i>), jedno badania II fazy w populacji pacjentów z PTC (niezależnie od oporności na leczenie jodem radioaktywnym) oraz 4 badania II fazy w populacji Ral DTC – publikacje włączone do analizy: <i>Brose 2013, Brose 2014, Kloos 2009, Gupta-Abramson 2008, Ahmed 2011, Hoftijzer 2009</i>.</p> <p>Jedno z badań dotyczyło nieodpowiedniej dawki sorafenibu (<i>Chen 2011</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana PFS [mies.] – 10,8 (95% CI: 9,1; 12,9) vs 5,8 (95% CI: 5,3; 7,8)</li> <li>▪ CR: 0</li> <li>▪ PD: NR</li> <li>▪ StD<sup>SS</sup>: 42% vs 33%</li> <li>▪ PR: 12% vs 0,5%</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AEs st. 3: 53% vs 23%</li> <li>▪ AEs st. 4: 12% vs 7%</li> </ul> <p><u>Badania II fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediany PFS: 9-19,6 mies.</li> <li>▪ StD: 34-65%</li> <li>▪ PR: 23-25%</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa; w każdym st./≥ 3 st.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nadciśnienie tętnicze: 41/10 (<i>Brose 2013, Brose 2014</i>), 39<sup>α</sup>/4 (<i>Kloos 2009</i>), 30<sup>α</sup>/13 (<i>Gupta-Abramson 2008</i>), 15<sup>α</sup>/6 (<i>Ahmed 2011</i>)<sup>2</sup>, 41/15 (<i>Hoftijzer 2009</i>)<sup>2</sup>;</li> <li>▪ zespół ręka-stop: 69/19 (<i>Brose 2013, Brose 2014</i>), 55<sup>α</sup>/7 (<i>Kloos 2009</i>), 83<sup>α</sup>/10 (<i>Gupta-Abramson 2008</i>), 35<sup>α</sup>/44 (<i>Ahmed 2011</i>)<sup>2</sup>, 66/22 (<i>Hoftijzer 2009</i>)<sup>2</sup>;</li> <li>▪ biegunka: 68/6 (<i>Brose 2013, Brose 2014</i>), 71<sup>α</sup>/4 (<i>Kloos 2009</i>), 73<sup>α</sup>/7 (<i>Gupta-Abramson 2008</i>), 74<sup>α</sup>/3 (<i>Ahmed 2011</i>)<sup>2</sup>, 50/0 (<i>Hoftijzer 2009</i>)<sup>2</sup>;</li> <li>▪ zmęczenie: 41/5 (<i>Brose 2013, Brose 2014</i>), 66<sup>α</sup>/16 (<i>Kloos 2009</i>), 60<sup>α</sup>/3 (<i>Gupta-Abramson 2008</i>), 50<sup>α</sup>/9 (<i>Ahmed 2011</i>)<sup>2</sup>;</li> <li>▪ utrata masy ciała: 49/6 (<i>Brose 2013, Brose 2014</i>), 77<sup>α</sup>/5 (<i>Kloos 2009</i>), 50<sup>α</sup>/10 (<i>Gupta-Abramson 2008</i>), 29<sup>α</sup>/0 (<i>Ahmed 2011</i>)<sup>2</sup>, 56/8 (<i>Hoftijzer 2009</i>)<sup>2</sup>;</li> <li>▪ krwotok: 7/0 (<i>Brose 2013, Brose 2014</i>) 3<sup>α</sup>/0 (<i>Gupta-Abramson</i></li> </ul>	<p>gólnie skuteczny w ramach I linii leczenia DTC. Ze względu na rejestrację FDA Lafenib jest preparatem najbardziej właściwym we wskazaniu do leczenia Ral-DTC.</p>

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			2008), ), 29 <sup>a</sup> /0 (Ahmed 2011) <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 24/2 (Brose 2013, Brose 2014), 14<sup>a</sup>/2 (Kloos 2009), 47<sup>a</sup>/0 (Gupta-Abramson 2008), 18<sup>a</sup>/9 (Ahmed 2011)<sup>2</sup>, 44/0 (Hoftijzer 2009)<sup>2</sup>,</li> <li>zwiększenie aktywności ALP/ALT/AST: ALT: 59/4; AST: 54/2 (Brose 2013, Brose 2014), AP: 13<sup>a</sup>/0; ALT: 39<sup>a</sup>/0, AST: 47<sup>a</sup>/0 (Kloos 2009), AST: 23,5<sup>a</sup>/0; ALT: 32,4<sup>a</sup>/3 (Ahmed 2011).</li> </ul>	
<b>Hesselink 2015</b> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych TKI w leczeniu zróżnicowanego (DTC) i rdzeniastego raka tarczycy (MTC). <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme <u>Konflikt interesów:</u> bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Przegląd systematyczny:</b> przegląd baz PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane, Academic Search Premier, CINAHL, <i>clinicaltrials.gov</i> (09.01.2014 r.); ograniczenie językowe (angielski, duński, niemiecki, francuski)</li> <li><b>Interwencja:</b> TKI</li> <li><b>Populacja:</b> rak tarczycy</li> <li><b>Rodzaj badania:</b> badania obserwacyjne</li> <li><b>AMSTAR 2:</b> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	Ogółem do przeglądu włączono 22 publikacje, w tym 7 badań dotyczących sorafenibu, spełniające kryteria włączenia niniejszego raportu: Ahmed 2011, Capdevila 2012, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Marotta 2013, DECISION (Brose 2014), Schneider 2012. Jedna z prób dotyczących sorafenibu przeprowadzona była w nieodpowiedniej populacji (Lam 2010).	<b>Metaanaliza</b> Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR (CR+PR) (7 badań): N = 370; 17% (95% CI: 12; 24)</li> <li>Korzyść kliniczna (CR+PR+StD) (4 badania): N = 306; 53% (95% CI: 48; 59)</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs prowadzące do redukcji dawki (3 badania): N = 255, 67% (95% CI: 61; 73)</li> <li>zespół ręka-stopa (3 badania): N = 255, 76% (95% CI: 71; 81)</li> <li>biegunka (3 badania): N = 255, 66 (95% CI: 60; 72)</li> <li>nudności wymioty (2 badania): N = 238, 19% (95% CI: 15; 25)</li> </ul>	Stosowanie TKI w leczeniu raka tarczycy wiąże się z umiarkowaną odpowiedzią oraz istotną toksycyzacją
<b>Blair 2015</b> Ocena farmakokinetyki oraz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania doustnego sorafenibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opor-	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Przegląd systematyczny:</b> MEDLINE (od 1946 r.), EMBASE (od 1996 r.) do 4 lutego 2015 r., referencje, rejestry badań klinicznych, dodatkowe dane uzyskane od firm farmaceutycznych produkujących lek</li> <li><b>Interwencja:</b> sorafenib</li> <li><b>Populacja:</b> chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzu-</li> </ul>	Włączono 1 badanie RCT oceniające sorafenib u chorych z DTC: DECISION (Brose 2011, Brose 2014). Ponadto, włączono 5 badań II fazy: Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008 (także w doniesieniu Keefe 2011 <sup>##</sup> ) Hoftijzer 2009 (publikacje Hoftijzer 2009 i Schneider	<b>Badanie RCT sorafenib vs placebo:</b> Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS [mies.] = 10,8 vs 5,8, HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), p &lt; 0,0001 – ocena centralna</li> <li>mediana PFS [mies.] = 10,8 vs 5,4, HR = 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61), p &lt; 0,0001 – ocena badaczy</li> <li>mediana PFS [mies.] mut. <i>wild-type BRAF</i> = 8,9 vs 3,8, HR = 0,55 (95% CI: 0,38; 0,79), p &lt; 0,001</li> <li>mediana PFS [mies.] mut. <i>BRAF</i> = 20,5 vs 9,4, HR = 0,46 (95%</li> </ul>	Sorafenib istotnie wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
nym na leczenie jodem radioaktywnym. <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> bd.	<p>towym, zróżnicowanym rakiem tarczycy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> duże, prawidłowo zaprojektowane badania porównawcze</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	2012), Kloos 2009 oraz doniesienie Brose 2009 <sup>##</sup> .	<p>CI: 0,24; 0,90), p = 0,02</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana PFS [mies.] mut. <i>wild-type</i> RAS = 10,8 vs 5,8, HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85), p = 0,004</li> <li>▪ mediana PFS [mies.] mut. RAS = 5,5 vs 3,5, HR = 0,49 (95% CI: 0,24; 1,00), p = 0,045</li> <li>▪ mediana TTP [mies.] = 11,1 vs 5,7, HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72), p &lt; 0,0001 – ocena centralna</li> <li>▪ ORR, n (%): 24 (12,2) vs 1 (0,5), p = 0,0001</li> <li>▪ StD<sup>SS</sup>, n (%): 82 (41,8) vs 67 (33,2)</li> <li>▪ DCR<sup>^</sup>, n (%): 106 (54,1) vs 68 (33,8), p = 0,0001</li> <li>▪ mediana DOR [mies.] = 10,2 vs bd. (95% CI: 7,4; 16,6)</li> <li>▪ mediana OS<sup>€</sup> [mies.] = NR vs 36,5, HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24)</li> <li>▪ mediana OS [mies.] mut. <i>BRAF</i> = HR = 0,32, p = 0,03 (39)</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TRAEs = 98,6% vs 87,6%</li> <li>▪ TEAEs st. 3: HFSR = 20,3% vs 0%; nadciśnienie tętnicze = 9,7% vs 2,4%; hipokalcemia = 5,8% vs 0,5%; zmniejszenie masy ciała = 5,8% vs 1,0%; biegunka = 5,3% vs 1,0%; zmęczenie = 5,3% vs 1,4%</li> <li>▪ Hipokalcemia 4 st. = 3,4% vs 1,0%</li> <li>▪ Redukcja dawki ze względu na AEs = 64,3% vs 9,1%</li> <li>▪ Wstrzymanie leczenia z powodu AEs = 66,2% vs 25,8%</li> <li>▪ Przerwanie leczenia z powodu AEs = 18,8% vs 3,8%</li> <li>▪ SAEs = 37,2% vs 26,3%</li> <li>▪ zgony* = 6% vs 3%</li> </ul> <p><u>Badania II fazy<sup>&amp;&amp;</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS: &gt; 1 rok</li> </ul>	

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 13-85%</li> </ul>	
<p><b>Bernet 2014</b></p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych u chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Przegląd systematyczny</u> (PubMed, NCI Clinical Trials); od 2003 roku do października 2013 roku;</li> <li><u>Interwencja:</u> leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib);</li> <li><u>Populacja:</u> chorzy z zaawansowanym rakiem tarczycy (DTC, MTC, ATC);</li> <li><u>Rodzaj badania:</u> badania kliniczne II i III fazy.</li> <li><u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Włączono 6 badań klinicznych oceniających sorafenib u chorych z DTC, w tym 1 próbę RCT: <i>DECISION (Brose 2011, doniesienie Brose 2013<sup>8</sup>)</i> i 5 badań II fazy bez grupy kontrolnej: <i>Ahmed 2011, Capdevila 2012, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Hoftijzer 2009</i> (publikacje <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i>).</p> <p>Pozostałe próby uwzględniały nieprawidłową populację lub interwencję.</p>	<p><u>Badanie RCT sorafenib vs placebo:</u></p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS [mies.] = 10,8 vs 5,8, HR = 0,58, p &lt; 0,0001;</li> <li>ORR: 12,2% vs 0,5%, p &lt; 0,0001</li> <li>StD (≥ 6 mies.): 42% vs 33%;</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 66%;</li> <li>przerwanie leczenia z powodu AEs: 14%;</li> </ul> <p><u>Badania kohortowe II fazy:</u></p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 14,5-19,7 mies.;</li> <li>częstość występowania PR: 6-31%;</li> <li>częstość występowania StD: 34-88%;</li> <li>zmniejszenie stężenia Tg o ≥ 25%: u 75-95%;</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstsze AEs (1.-2. stopnia): utrata masy ciała, HFSR, biegunka;</li> <li>najczęstsze AEs (3.-4. stopnia): HFSR, zmęczenie, wysypka.</li> </ul>	<p>Najlepszą odpowiedzią obiektywną na leczenie sorafenibem jest PR lub StD. Leczenie powinno się kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby, tak aby potencjalne korzyści przewyższały działania niepożądane i ich wpływ na jakość życia. Sorafenib w porównaniu do placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi.</p>
<p><b>Shen 2014</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z DTC, opornym na terapię RaI</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Przegląd systematyczny, z metaanalizą</u> (PubMed, MEDLINE, EMBASE); brak ograniczeń językowych; nie uwzględniano nieopublikowanych danych i abstrakty doniesień konferencyjnych;</li> <li><u>Interwencja:</u> sorafenib w mono-</li> </ul>	<p>Włączono 7 badań bez grupy kontrolnej, z czego 6 spełniało kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Capdevila 2012, Marotta 2013, Hoftijzer 2009<sup>5</sup></i> (publikacja <i>Schneider 2012</i>);</p>	<p><u>Ocena skuteczności</u> (na podstawie 6 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w żadnym badaniu nie odnotowano CR;</li> <li>częstość występowania PR: 13-31% (wyjątek podgrupa HTC lub FTC z badania <i>Kloos 2009</i>: 0%);</li> <li>częstość występowania StD: 42-68%;</li> <li>częstość występowania CB: 69-88%;</li> <li>zakres median PFS: 19,6 i 18 mies., odpowiednio w <i>Gupta-</i></li> </ul>	<p>Sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych z DTC, z opornością na terapię RaI. Mimo to zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowych uznawane jest przez wielu lekarzy za obiecujące. Leczenie sorafenibem wiąże się z wysoką częstością występowania AEs.</p>

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
brak <u>Konflikt interesów:</u> bd.	terapii; ▪ <u>Populacja:</u> chorzy z DTC, opornym na leczenie Ral. ▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	Jedno z badań dotyczyło nieodpowiedniej dawki sorafenibu ( <i>Chen 2011</i> ).	<i>Abramson 2008</i> i <i>Hoftijzer 2009</i> ): badanie <i>Kloos 2009</i> : chorzy z PTC: 15 mies.; chorzy z HTC lub FTC: 4,5 mies.; badanie <i>Capdevila 2012</i> : 13,3 mies., <i>Marotta 2013</i> : 9 mies. ▪ mediana OS: 34,5 mies. ( <i>Hoftijzer 2009</i> ); chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 mies., z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 mies.; z HTC lub FTC: 24,2 mies. ( <i>Kloos 2009</i> ); <u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 6 badań): ▪ najczęstsze AEs: HFSR, biegunka, wysypka; ▪ redukcja dawki z powodu AEs: 47-82%; ▪ przerwanie leczenia z powodu AEs: 6-25%.	
<b>Thomas 2014</b> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka tarczycy <u>Źródło finansowania:</u> Roche, Exelixis, Eisai, GlaxoSmithKline <u>Konflikt interesów:</u> bd.	▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> (PubMed, MEDLINE, EMBASE); wyszukiwanie do grudnia 2012; włączano publikacje w języku angielskim; ▪ <u>Interwencja:</u> sorafenib w dawce 400 mg 2 x dziennie, w monoterapii; ▪ <u>Populacja:</u> chorzy z DTC opornym na leczenie Ral, lub z MTC. ▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	Włączono 7 badań bez grupy kontrolnej, z czego 5 spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011</i> , <i>Gupta-Abramson 2008</i> , <i>Kloos 2009</i> , <i>Capdevila 2012</i> i <i>Hoftijzer 2009</i> (publikacje <i>Hoftijzer 2009</i> , <i>Schneider 2012</i> ). Pozostałe badania dotyczyły nieodpowiedniej populacji lub interwencji (brak osobnych wyników dla sorafenibu).	<u>Ocena skuteczności</u> (na podstawie 5 badań): ▪ w żadnym badaniu nie odnotowano CR; ▪ częstość występowania PR: 13,0-30,8%; ▪ częstość występowania StD: 11,5-81,2%; ▪ częstość występowania PD: 0-57,7%; ▪ mediana OS $\geq$ 23 mies., w tym 37,5 mies. u chorych z PTC leczonych chemioterapią ( <i>Kloos 2009</i> ); 23,6 mies. ( <i>Capdevila 2012</i> ); ▪ 24-mies. OS ( <i>Ahmed 2011</i> ): 100% chorych; <u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 5 badań): ▪ AEs: ogółem: HFSR (61-93,3%), biegunka (51,6-80%), wysypka (54,8-88,2%), zmęczenie (55,9-82,1%), ból stawów lub mięśni (2,9-82,1%), utrata masy ciała (29,4-82,1%), nadciśnienie tętnicze krwi (17,6-43,3%), zapalenie błon śluzowych (16,1-48,4%), chryпка (5,9-20%), suchość w ustach (5,4-16,7%); ▪ Ciężkie AEs: HFSR (7,1-44,1%), biegunka (2,9-6,7%), wysypka (3,6-16,1%), zmęczenie (3,3-16,1%), ból stawów lub mięśni ( $\leq$ 10,7%), utrata masy ciała (5,4-10%), nadciśnienie tętnicze krwi (3,6-13,3%), zapalenie błon śluzowych ( $\leq$ 8,8%);	Większość chorych z DTC uzyskało korzyść kliniczną z leczenia sorafenibem. Stosowanie terapii celowanych molekularnie związane jest z dużą częstością występowania AEs; najczęściej obserwuje się zaburzenia dermatologiczne i ze strony układu pokarmowego, a także zmęczenie, utratę masy ciała i nadciśnienie tętnicze krwi.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Anderson 2013</b></p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna różnych opcji terapeutycznych u chorych z DTC opornym na terapię Ral</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Healthcare Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny</u> (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, najnowsze doniesienia konferencyjne; przeszukiwano również referencje odnalezionych publikacji); wyszukiwanie do lipca 2012; włączano publikacje w języku angielskim;</li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> dostępne i potencjalnie nowe leki w terapii chorych z DTC, opornym na leczenie Ral (w tym sorafenib);</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> chorzy z DTC, opornym na leczenie Ral, w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania kliniczne z randomizacją i badania co najmniej II fazy bez grupy kontrolnej, mające na celu ocenę efektu leczenia (z ang. <i>interventional studies</i>) (wykluczano badania typowo obserwacyjne [z ang. <i>observational studies</i>], z okresem obserwacji <math>\geq 2</math> tygodnie i liczbą <math>&gt; 10</math> chorych (w każdym z ramion w przypadku badań RCT), w których oceniano istotne kliniczne punkty końcowe.</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</li> </ul>	<p>Włączono 20 badań klinicznych, w tym 4 badania II fazy bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia w raporcie<sup>#</sup>: <i>Ahmed 2011</i>, <i>Gupta-Abramson 2008</i> (publikacja <i>Gupta-Abramson 2008</i>, doniesienia <i>Brose 2009<sup>##</sup></i>, <i>Keefe 2011<sup>##</sup></i>), <i>Hoftijzer 2009</i> i <i>Kloos 2009</i>.</p> <p>Pozostałe badania oceniały nieodpowiednią interwencję lub były opisane w ramach doniesienia konferencyjnego (<i>Duntas 2011<sup>##</sup></i>).</p>	<p>▪ zgony: 2,9-7,1% (niezwiązane z leczeniem).</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w żadnym badaniu nie odnotowano CR;</li> <li>▪ częstość występowania PR: od 13% (u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w <i>Kloos 2009</i>) do 38% (u chorych z DTC/niskozróżnicowanym TC w <i>Gupta-Abramson 2008</i>);</li> <li>▪ częstość występowania StD: od 34% (u chorych z DTC po 26 tyg. terapii w <i>Hoftijzer 2009</i>) do 75% (u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w <i>Kloos 2009</i>);</li> <li>▪ częstość występowania PD: od 3% (4 mies. po rozpoczęciu leczenia przez ostatniego pacjenta w <i>Gupta-Abramson 2008</i>) do 22% (u chorych z DTC po 26 tyg. terapii w <i>Hoftijzer 2009</i>);</li> <li>▪ mediana PFS (<i>Gupta-Abramson 2008</i>): <math>\leq 96</math> (95% CI: 75,1; 135,4) tyg.;</li> <li>▪ mediana OS (<i>Kloos 2009</i>): chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 (95% CI: 18; 34) mies.; chorzy z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 (95% CI: 4; 42,5) mies.</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu AEs: 6% i 25%, odpowiednio w <i>Ahmed 2011</i> i <i>Kloos 2009</i>;</li> <li>▪ najczęstsze AEs (3-5 stopnia) występujące u <math>\geq 5\%</math> chorych: HFSR (5-44%), zmęczenie (9-19%), nadciśnienie tętnicze krwi (6-16%), ból dłoni lub stóp i hiponatremia (po 16% w <i>Kloos 2009</i>).</li> </ul>	<p>Leki celowane molekularne, takie jak inhibitory kinaz tyrozynowych (w tym często oceniany sorafenib), są obiecującą opcją leczenia chorych z DTC opornym na terapię Ral. Profil bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w terapii tych chorych nie odbiega od toksyczności opcji terapeutycznych stosowanych w innych chorobach nowotworach.</p>
<p><b>Nexavar (sorafenib)</b></p>			<p>w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym</p>	



Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	wiarygodność			
<b>Funakoshi 2013</b> Ocena ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi u chorych na raka leczonych sorafenibem Źródło finansowania: brak Konflikt interesów: jeden z autorów zgłosił konflikt interesów	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny z metaanalizą (MEDLINE, Web of Science, EMBASE, Cochrane, doniesienia konferencyjne); wyszukiwanie do sierpnia 2012; włączano publikacje w języku angielskim;</li> <li>Interwencja: sorafenib;</li> <li>Populacja: chorzy z różnymi nowotworami (w tym rak tarczycy);</li> <li>Rodzaj badania: badania kliniczne II i III fazy, z danymi dotyczącymi częstości występowania nadciśnienia tętniczego krwi ogółem (lub w <math>\geq 3</math>. stopniu ciężkości).</li> <li>AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	Włączono 64 badania II i III fazy, w tym 4 próby spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i> . Pozostałe badania oceniły nieodpowiednią interwencję lub populację.	Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 4 badań): <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba przypadków nadciśnienia tętniczego krwi: ogółem: od 7 do 24; 3. stopnia: od 2 do 5.</li> </ul>	Stosowanie sorafenibu w u chorych z różnymi nowotworami (w tym zróżnicowany rak tarczycy) zwiększa częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi 3. lub 4. stopnia ciężkości.
<b>Kapiteijn 2012</b> Przegląd nowych możliwości leczenia zaawansowanego raka tarczycy Źródło finansowania: brak Konflikt interesów: bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, doniesienia konferencyjne);</li> <li>Interwencja: nowe leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib);</li> <li>Populacja: chorzy na raka tarczycy (DTC, MTC, ATC).</li> <li>AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	Włączono 3 badania bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia w raporcie: <i>Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i> . Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie oceniły nieodpowiednią interwencję lub populację chorych.	Ocena skuteczności (na podstawie 3 badań): <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość występowania ORR: 15-25%;</li> <li>częstość występowania STD: 34% i 56% odpowiednio w <i>Gupta-Abramson 2008 i Kloos 2009</i>;</li> <li>mediana PFS: od 58 tyg. do 15 mies.;</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 3 badań): <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstsze AEs: HFSR (63-93%), zmęczenie (63-82%), utrata masy ciała (56-82%), biegunka (50-75%), wysypka (47-80%).</li> </ul>	Stosowanie sorafenibu prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów z DTC opornym na terapię RaI. Terapia tym lekiem charakteryzuje się wysoką częstością występowania AEs.

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Lerch 2012</b></p> <p>Przegląd systematyczny opcji terapeutycznych w zaawansowanym raku tarczycy</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Konflikt interesów: bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny</b> (MEDLINE, EMBASE; przeszukiwano również referencje odnalezionych badań); wyszukiwanie do końca września 2011 r.; wykluczano abstrakty doniesień konferencyjnych;</li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib);</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy z zaawansowanym rakiem tarczycy (w tym DTC);</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> prospektywne badania kliniczne .</li> <li>▪ <b>AMSTAR 2:</b> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Włączono 24 próby, w tym 4 badania kohortowe bez grupy kontrolnej: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i><sup>S</sup>.</p> <p>Pozostałe badania oceniały nieodpowiednie interwencje lub były przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji.</p>	<p><u>Ocena skuteczności</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana OS: chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 (95% CI: 18; 34) mies., z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 (95% CI: 4; 42,5) mies. w <i>Kloos 2009</i>; nie osiągnięto mediany OS w <i>Ahmed 2011</i>;</li> <li>▪ mediana PFS: 58 (95% CI: 47; 68) i 79 tyg. odpowiednio w <i>Hoftijzer 2009</i> i <i>Gupta-Abramson 2008</i>; chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 16 (95% CI: 8; 27,5) mies., z PTC leczeni chemioterapią: 10 (95% CI: 4; 28); nie osiągnięto mediany PFS w <i>Ahmed 2011</i>;</li> <li>▪ w żadnym badaniu nie odnotowano CR</li> <li>▪ częstość występowania PR: 15-25% (wyjątek podgrupa z HTC lub FTC w <i>Kloos 2009</i>: 0%);</li> <li>▪ częstość występowania StD: 34-73%;</li> <li>▪ częstość występowania PD: 3-22%;</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najczęstsze AEs (3. stopnia): <i>Ahmed 2011</i>: HFSR (44%), <i>Gupta-Abramson 2008</i>: nadciśnienie tętnicze krwi (13%); <i>Hoftijzer 2009</i>: HFSR (22%); <i>Kloos 2009</i>: zmęczenie (11-19%);</li> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu AEs: 6-25%;</li> <li>▪ redukcja dawki w powodu AEs: 47-79%;</li> <li>▪ wstrzymanie leczenia w powodu AEs (<i>Ahmed 2011</i>): 82%;</li> <li>▪ zgony (<i>Ahmed 2011</i>): 6%.</li> </ul>	<p>Chorzy z DTC opornym na terapię Ral stosujący sorafenib mogą uzyskać częściową odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę. Najczęstszymi AEs 3. stopnia ciężkości występującymi w przypadku terapii tym lekiem są HFSR, zmęczenie i nadciśnienie tętnicze krwi..</p>
* S SS α # ## &	<p>obliczono na podstawie dostępnych danych;</p> <p>w badaniu <i>Kloos 2009</i> dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi obiektywnej przedstawiono dla podgrup pacjentów z PTC nieleczonych i leczonych chemoterapią, pacjentów z HTC lub FTC i chorych z ATC; w niniejszym raporcie przedstawiono dane łącznie dla 3 pierwszych podgrup, wyróżniając 52 chorych z DTC;</p> <p>przez ≥ 6 mies.;</p> <p>st. 1-2;</p> <p>dotatkowo w wyniku wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov zidentyfikowano badanie RCT <i>DECISION</i> (włączone w raporcie), które w momencie publikacji przeglądu nie miało końcowych wyników;</p> <p>nie uwzględniono w niniejszym raporcie; włączano wyłącznie doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do badania RCT <i>DECISION</i>;</p> <p>w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową <i>Brose 2014</i>;</p>			
Nexavar (sorafenib)	<p>w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym</p>			

---

&&	ze względu na dostępność do wyników badania III fazy, dane z badań fazy II nie zostały przedstawione w przeglądzie;
^	w przeglądzie przedstawiono rozbieżne informacje odnośnie badań dotyczących leku sorafenib; po analizie tekstu stwierdzono, że w jednej z tabel przedstawiono błędne referencje publikacji; za poprawne uznano dane przedstawione w tekście;
^^	DCR = PR + StD przez $\geq 6$ mies;
€	data odcięcia danych 31.05.2013 r.;
2	nie związane z leczeniem;
NR	z ang. <i>not reached</i> ; ASCO <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; ESMO <i>European Society of Medical Oncology</i> ;
WLCC	<i>World Lung Cancer Conference</i> .

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 17 lipca 2019 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 2305 trafień (Pubmed 414, Embase 1810, Cochrane 81). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 329 duplikatów. Pozostałe 1976 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów i streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie 1932 publikacji: Wśród nich, 53 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 72 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 275 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Ponadto wykluczono 1209 opracowań wtórnych (przeglądy, monografie, notki wydawnicze, doniesienia prasowe), 295 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 28 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski).

Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 44 publikacje, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 20 pozycji: 5 z nieodpowiednią interwencją, 5 publikacji opisujących badanie o nieodpowiedniej metodyce, 4 z nieprawidłową populacją oraz 2, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych. Ponadto wykluczono 4 opracowania wtórne. Dokładne przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 21 badań opisanych w 24 publikacjach, w tym 1 badanie z randomizacją opisane w 3 publikacjach: *DECISION* (publikacje *Brose 2011*, *Brose 2014* i *Worden 2015*), a także 20 badań bez randomizacji opisanych w 21 publikacjach: *Ahmed 2011*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*, *Capdevila 2012*, *Chrisoulidou 2015*, *Dadu 2014*, *Gallo 2015*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* (opisane w publikacjach *Hoftijzer 2009* i *Schneider 2012*), *Jerkovich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019*, *Kim 2019a*, *Kloos 2009*, *Luo 2014*, *Marotta 2013*, *Marotta 2017*, *Massicotte 2014*, *Molina-Vega 2018* i *Pitoia 2014*.

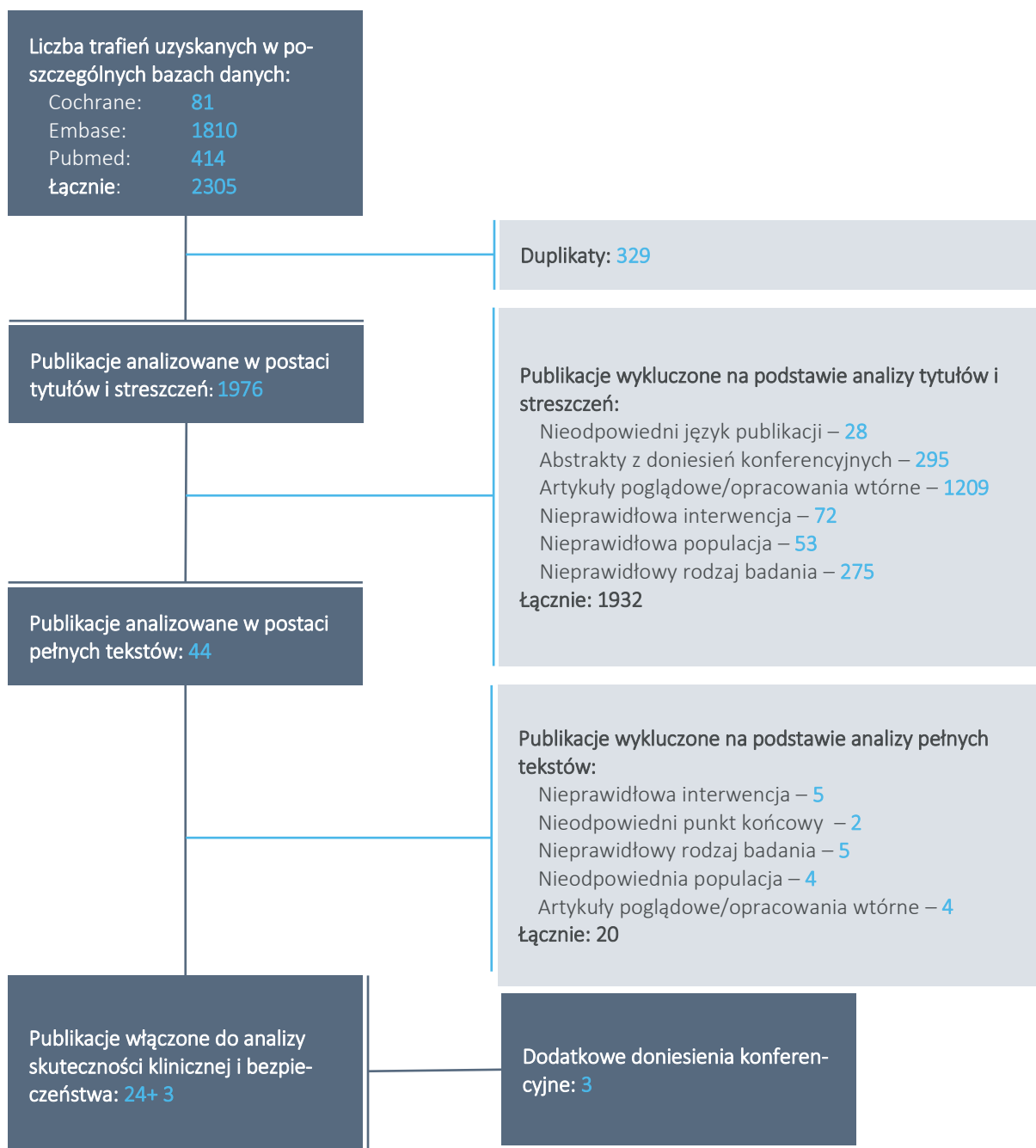
W wyniku przeszukiwania abstraktów doniesień konferencyjnych odnaleziono trzy abstrakty do badania RCT włączonego w wyniku analizy pełnych tekstów, w których przedstawiono aktualizację analizy przeżycia całkowitego (*Brose 2014a* oraz *Brose 2016*) i ocenę jakości życia pacjentów (*Schlumberger 2013*).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,93. Podsumowanie przeprowadzonego procesu wyszukiwania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 5 Badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W analizie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, opornego na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), uwzględniono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *DECISION*, w którym oceniano efektywność leku wobec placebo. Badanie to było wieloośrodkową (około 91 ośrodków, w tym ośrodek z Polski) próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, w której rozpatrywano hipotezę „superiority” odnośnie wydłużania przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Protokół badania opisano w publikacji *Brose 2011*, a wyniki głównej analizy (z odcięciem danych 31 sierpnia 2012 r.) zamieszczono w publikacji *Brose 2014*. W publikacji *Worden 2015* przedstawiono dodatkowo szczegółową analizę bezpieczeństwa, w podziale na cykle leczenia. Dodatkowo włączono również trzy doniesienia konferencyjne – *Brose 2014a* prezentujące wyniki uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego (data odcięcia: 31 maja 2013 roku), *Brose 2016* (uaktualnione wyniki przeżycia z lipca 2015 roku) i *Schlumberger 2013*, w którym przedstawiono ocenę jakości życia pacjentów. Szczegóły dotyczące metodyki tego badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania RCT (*DECISION*) włączonego do oceny efektywności sorafenibu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DECISION</i>	ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/5 (R2;B2;W1)	analiza główna: 16,2 (0,03-33,2); aktualizacja analizy OS po 9 i 36 mies.*	Tak	207 vs 210	Ocena skuteczności: ITT Ocena bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa	Około 91	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals

\* data odcięcia danych dla analizy głównej 31 sierpnia 2012 roku, dla pierwszej uaktualnionej analizy OS do 31 maja 2013 roku, a dla drugiej do lipca 2015 r.

Ponieważ w badaniu oceniano takie punkty końcowe jak przeżycie całkowite lub wolne od progresji choroby, nie założono z góry okresu obserwacji i prowadzono ją do momentu uzyskania założonej liczby zdarzeń – w związku z tym przedstawiono jedynie medianę okresu obserwacji (od randomizacji do ostatniej odnotowanej wizyty kontrolnej), która wyniosła 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesiąca w momencie głównej analizy (31 sierpnia 2012); w przypadku aktualizacji analizy przeżycia wiadomo jedynie, że wykonano ją 9 miesięcy później (*Brose 2014a*) oraz 36 miesięcy później (*Brose 2016*); nie

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

podano mediany okresu obserwacji. Badanie oceniało stosunkowo dużą grupę chorych (N = 417), przydzieloną losowo w stosunku 1:1 do obu analizowanych grup (207 vs 210 chorych, sorafenib vs placebo). Próba była sponsorowana przez firmy: Bayer HealthCare Pharmaceuticals oraz Onyx Pharmaceuticals.

Autorzy badania przeprowadzili ocenę wielkości próby i oszacowali, że powinno wystąpić 267 zdarzeń progresji choroby lub zgonu u około 420 chorych poddanych randomizacji, by wykazać 55,5% zwiększenie mediany PFS pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo, z mocą statystyczną 90%, przy założeniu poziomu istotności  $p = 0,01$  (test jednostronny). W badaniu *DECISION* dla oceny PFS przyjęto poziom istotności (test jednostronny)  $p = 0,01$  oraz  $p = 0,025$  (test jednostronny) dla przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji, a także dla oceny odpowiedzi na leczenie. Ocenę PFS oraz OS wykonano dla populacji ITT, natomiast ocenę odpowiedzi na leczenie wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku oraz mieli wyjściowy wynik oceny odpowiedzi oraz przynajmniej 1 wynik oceny poza wyjściowym.

Badanie *DECISION* było próbą bardzo dobrej jakości, o czym świadczy uzyskany maksymalny wynik oceny w skali Jadad (5 punktów). Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego oszacowanego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *DECISION*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	randomizacja w stosunku 1:1 (sorafenib vs placebo) za pomocą interaktywnego systemu głosowego ze stratyfikacją pod względem wieku (< 60 vs ≥ 60) oraz kraju (Ameryka Północna vs Europa vs Azja)
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja centralna, listy randomizacji przechowywane elektronicznie, z ograniczeniem dostępu jedynie dla pracowników nadzorujących procedurę randomizacji
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Placebo dopasowane do leku, brak informacji o stosowanej interwencji wśród pacjentów, badaczy i sponsorów (identyczne opakowania leku i placebo z numerem randomizacji przypisanym centralnie)
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Ocena subiektywnego punktu końcowego (progresja choroby) przez niezależną, centralną komisję, zaślepioną względem stosowanej interwencji
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	wśród chorych otrzymujących sorafenib obserwowany wyższy odsetek chorych którzy zakończyli leczenie (głównie z powodu AEs lub progresji choroby), jednak analizy przeprowadzono wśród populacji ITT, uwzględniającej wszystkich chorych poddanych randomizacji; utrata z obserwacji była niska i zbliżona w obu grupach (≤1%)
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Prezentowano wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu

Nexavar (sorafenib)

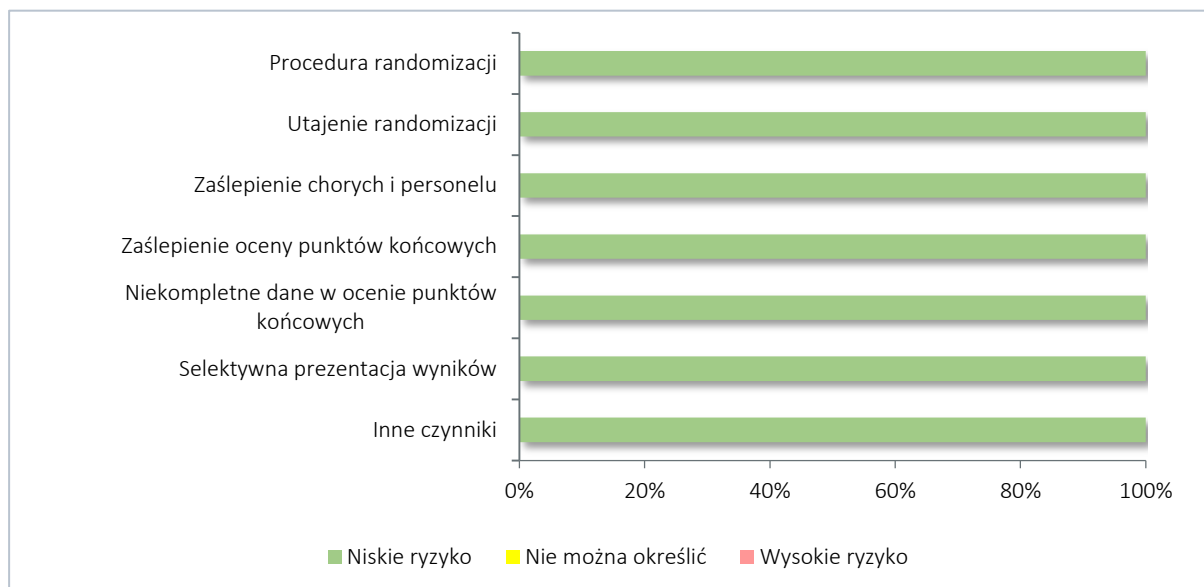
w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

W próbie *DECISION* zastosowano poprawną metodę randomizacji, wykorzystując komputerowy interaktywny system głosowy. Randomizację wykonano w stosunku 1:1 wykorzystując stratyfikację ze względu na wiek (< 60 vs ≥ 60) oraz kraj pochodzenia chorych (Ameryka Północna vs Europa vs Azja). W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, dodatkowo także personel po stronie sponsorów nie był świadomy przypisanej interwencji), utrzymywane przez zastosowanie jednakowych pojemników z identyczną pod względem wyglądu zawartością, z nadrukowanym numerem przypisanym przez interaktywny system do danego pacjenta. Podwójne zaślepienie utrzymywano do momentu wystąpienia zdefiniowanej w protokole badania progresji choroby (w ocenie badacza), w przypadku której interwencja mogła zostać odślepiona i pacjenci z obu grup mogli otrzymać sorafenib bez zaślepienia (open-label) do momentu gdy badacz uznał, że leczenie nie przynosi żadnych korzyści. W związku z wprowadzoną poprawną procedurą randomizacji oraz zaślepienia, ryzyko błędu systematycznego wynikające z selekcji pacjentów oraz metodyki badania uznano za niskie. Ocenę progresji choroby wykonywała zaślepiona, niezależna komisja centralna – dlatego ryzyko wystąpienia błędu związanego z oceną wyników również uznano za niskie. W przeprowadzonej analizie ryzyko niekompletności wyników również uznano za niskie, gdyż analizę wykonywano zgodnie z podejściem ITT, uwzględniając w obliczeniach pacjentów kończących przedwcześnie badanie, natomiast odsetek chorych utraconych z obserwacji był bardzo niski (1% lub mniej w obu grupach). Nie stwierdzono również, by istniało duże ryzyko selektywnej prezentacji wyników, gdyż w publikacji do badania *DECISION* oraz opublikowanych później doniesieniach konferencyjnych przedstawiono wyniki dla wszystkich zadeklarowanych wcześniej punktów końcowych. Ostatecznie, nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *DECISION* podsumowano na wykresie poniżej.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *DECISION*.

W badaniu przedstawiono też informacje o utracie chorych na poszczególnych etapach badania - zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniu *DECISION*.

Etap badania	Sorafenib	Placebo
Skryning	556	
Chorzy poddani randomizacji	419	
	209	210
Populacja ITT	207 <sup>^</sup> (99%*)	210 (100%)
Chorzy poddani randomizacji otrzymujący $\geq 1$ dawkę leku (populacja oceny bezpieczeństwa)	207 (99%*)	209 (99%*)
Chorzy przerywający leczenie:	75 (36%*)	22 (10%*)
działania niepożądane	31 (15%*)	5 (2%*)
progresja choroby	21 (10%*)	3 (1%*)
wycofanie zgody na udział w badaniu	12 (6%)	10 (5%*)
zgon	6 (3%*)	2 (1%*)
utrata z obserwacji (lost to follow-up)	3 (1%*)	1 (<1%*)
decyzja badaczy	1 (<1%*)	1 (<1%*)
złamanie warunków protokołu badania	1 (<1%*)	-
Chorzy otrzymujący w momencie odcięcia danych (31.08.2012) sorafenib/placebo z utrzymaniem zaślepienia	43 (21%*)	23 (11%*)

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Etap badania	Sorafenib	Placebo
<b>Sorafenib stosowany bez zaślepienia</b>		
Chorzy przypisani do sorafenibu bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.08.2012),	89 (43%*)	164 (78%*)
Chorzy, którzy nie otrzymali sorafenibu bez zaślepienia	34 (16%*)	14 (7%*)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• wycofanie zgody</li> <li>• zgon</li> <li>• inne przyczyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 (14%*)</li> <li>• 3 (1%*)</li> <li>• 1 (&lt;1%*)</li> <li>• 1 (&lt;1%*)</li> <li>• -</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 (2%*)</li> <li>• 4 (2%*)</li> <li>• 2 (1%*)</li> <li>• 3 (1%*)</li> <li>• 1 (&lt;1%*)</li> </ul>
Chorzy, którzy otrzymali sorafenib bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.08.2012)	55 (26%*)	150 (71%*)
Chorzy, którzy otrzymali sorafenib bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.05.2013)	-	75%
Zakończenie stosowania sorafenibu bez zaślepienia	43 (21%*)	97 (46%*)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• wycofanie zgody</li> <li>• zgon</li> <li>• utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 (15%*)</li> <li>• 5 (2%*)</li> <li>• 4 (2%*)</li> <li>• 2 (1%*)</li> <li>• 0 (0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 49 (23%*)</li> <li>• 24 (11%*)</li> <li>• 13 (6%*)</li> <li>• 10 (5%*)</li> <li>• 1 (&lt;1%)</li> </ul>
Chorzy otrzymujący w momencie odcięcia danych sorafenib bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.08.2012)	12 (6%*)	53 (25%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dwóch chorych w grupie sorafenibu zostało poddanych randomizacji dwukrotnie w wyniku błędu, w związku z czym populację ITT w tej grupie stanowiło 207 chorych.

W badaniu *DECISION* rozpatrywano 556 chorych, spośród których 419 zostało poddanych randomizacji: 209 w grupie sorafenibu oraz 210 w grupie kontrolnej. W wyniku błędu, 2 pacjentów w grupie sorafenibu zostało poddanych randomizacji dwukrotnie, w związku z czym zostali oni tylko raz uwzględnieni w populacji ITT i ostatecznie populacja ta (w której wykonano ocenę skuteczności sorafenibu) liczyła 417 chorych: 207 w grupie sorafenibu oraz 210 w grupie placebo. Z kolei bezpieczeństwo oceniono w populacji, która otrzymała przynajmniej 1 dawkę leku – liczyła ona łącznie 416 chorych, 207 vs 209 (jeden chory z grupy placebo nie otrzymał przepisanej dawki).

Podczas okresu obserwacji (do pierwszej daty odcięcia danych, 31 sierpnia 2012 r.) leczenie zakończyło 75 (36%) chorych z grupy sorafenibu oraz 22 (10%). Najczęstszymi przyczynami zakończenia leczenia były działania niepożądane (15% vs 2%, sorafenib vs placebo), progresja choroby (10% vs 1%), wycofanie zgody na udział w badaniu (6% vs 5%). Przypadki utraty chorych z obserwacji (*lost to follow up*) były rzadkie i ogółem utracono 4 chorych: 3 w grupie sorafenibu oraz 1 w grupie placebo (około 1% cho-

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

rych w obu grupach). W momencie odcięcia danych (31.08.2012), 43 (21%) chorych z grupy sorafenibu oraz 23 (11%) z grupy placebo wciąż otrzymywało przypisane leczenie z utrzymaniem zaślepienia.

W czasie badania przypisano ogółem 253 chorych do leczenia sorafenibem bez zaślepienia: 89 z grupy sorafenibu oraz 164 z grupy placebo. Wśród tych chorych, 55 (26% całej populacji) z grupy sorafenibu oraz 150 (71%) z grupy placebo otrzymało sorafenib bez zaślepienia. W momencie odcięcia danych (31.08.2012), 12 (6%) chorych z grupy sorafenibu oraz 55 (25%) z grupy placebo nadal otrzymywało sorafenib bez zaślepienia. W przypadku drugiego odcięcia danych dla uaktualnionej analizy przeżycia (31.05.2013) wiadomo jedynie, że 156 (75%) pacjentów z grupy placebo przeszło na leczenie sorafenibem bez zaślepienia.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *DECISION* włączano dorosłych chorych ( $\geq 18$  r.ż.) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty, pęcherzykowy [w tym z komórek Hürthle'a]) lub nisko zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornych na leczenie jodem radioaktywnym.

Z pozostałych ważniejszych kryteriów włączenia wymienić należy progresję choroby (według kryteriów RECIST) w ciągu ostatnich 14 miesięcy poprzedzających badanie, chorobę mierzalną według kryteriów RECIST oraz dobry stan sprawności (ECOG 0-2). Włączeni chorzy nie kwalifikowali się do radykalnego zabiegu operacyjnego, lub do radioterapii. W badaniu wykluczono chorych otrzymujących wcześniej terapię celowaną molekularnie, talidomid lub chemioterapię, z wyjątkiem przypadku gdy ta ostatnia stosowana była w celu poprawy odpowiedzi na leczenie jodem radioaktywnym.

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych stosowane w badaniu *DECISION* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania sora-fenib vs placebo.

Kryteria selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym<sup>^</sup></li> <li>▪ nowotwór zróżnicowany (brodawkowaty, pęcherzykowy, w tym z komórek Hürthle'a) lub nowotwór nisko zróżnicowany</li> <li>▪ progresja choroby w ciągu ostatnich 14 miesięcy</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana nowotworowa widoczna w obrazie CT lub MRI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejszy lub współistniejący nowotwór o histologii lub pierwotnym ognisku innym niż nowotwór tarczycy, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego oraz powierzchniowych (Ta, Tis, lub T1) nowotworach pęcherza</li> <li>▪ ogniska niezróżnicowanego raka tarczycy</li> </ul>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oporność na leczenie jodem radioaktywnym<sup>^</sup></li> <li>▪ brak możliwości wykonania radykalnej operacji lub radioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapia celowana molekularnie</li> <li>▪ talidomid</li> <li>▪ chemioterapia raka tarczycy (dozwolono chemioterapię w niskich dawkach stosowaną w celu zwiększenia czułości na jod radioaktywny)</li> <li>▪ terapia skojarzona z RaI, chemioterapią, lekami w fazie badań klinicznych lub z substancjami mogącymi indukować aktywność izoenzymu CYP3A4, w czasie 7 dni od randomizacji</li> </ul>
<b>Pozostałe kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ przewidywana dalsza długość życia przynajmniej 12 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub istotny uraz <math>\leq 30</math> dni przed randomizacją</li> <li>▪ obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań</li> </ul>

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Kryteria selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECOG 0-2</li> <li>▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek</li> <li>▪ TSH &lt; 0,5 mIU/l w surowicy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kości lub zakażeń w <math>\geq 2</math>. stopniu ciężkości</li> <li>▪ krwotok <math>\geq 3</math>. stopnia ciężkości w okresie <math>\leq 3</math> miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ skaza krwotoczna lub zaburzenia krzepliwości krwi, lub obecność nacieków w tchawicy, oskrzelach lub przełyku z istotnym ryzykiem krwawienia (ale bez miejscowego leczenia przed włączeniem do badania)</li> <li>▪ klinicznie istotna choroba serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (<math>&gt; 150/90</math> mmHg) pomimo optymalnego leczenia</li> <li>▪ zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV</li> <li>▪ ciąża lub karmienie piersią</li> <li>▪ stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na sorafenib lub inne środki stosowane podczas badania</li> </ul>

<sup>^</sup> oporność na terapię jodem radioaktywnym definiowano jako obecność  $\geq 1$  docelowych zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, lub w przypadku nowotworu pochłaniającego jod jako progresję po takim leczeniu w ciągu ostatnich 16 miesięcy, lub po 2 kolejnych terapiach jodem radioaktywnym w odstępie 16 miesięcy (przy czym ostatnie leczenie musiało być zakończone przynajmniej 16 miesięcy przed rozpoczęciem badania; oporność stwierdzano również gdy chorzy otrzymali skumulowaną dawkę jodu radioaktywnego o aktywności  $\geq 22,3$  GBq ( $\geq 600$  mCi).

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w badaniu *DECISION* uczestniczyło 417 chorych. Autorzy próby zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo. W tabeli poniżej zamieszczono informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych chorych ocenianych w ramach badania.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z badania *DECISION*.

Charakterystyka wyjściowa	Sorafenib (N = 207)	Placebo (N = 210)	
Odsetek kobiet	103 (49,8%)	115 (54,8%)	
Mediana wieku (zakres) [lata]	63 (24-82)	63 (30-87)	
Wiek $\geq 60$ lat, n (%)	127 (61,4%)	129 (61,4%)	
Rasa	biała	123 (59,4%)	128 (61,0%)
	azjatycka	47 (22,7%)	52 (24,8%)
	czarna	6 (2,9%)	5 (2,4%)
	latynoamerykańska	2 (1,0%)	2 (1,0%)
	nie zgłaszana	29 (14,0%)	23 (11,0%)
Region	Europa	124 (59,9%)	125 (59,5%)
	Północna Ameryka	36 (17,4%)	36 (17,1%)
	Azja	47 (22,7%)	49 (23,3%)

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Charakterystyka wyjściowa		Sorefnib (N = 207)	Placebo (N = 210)
Rak	Miejscowo zaawansowany	7 (3,4%)	8 (3,8%)
	Przerzutowy	200 (96,6%)	202 (96,2%)
Mediana czasu od rozpoznania (zakres) [miesiące]		66,2 (3,9-362,4)	66,9 (6,6-401,8)
ECOG	0	130 (62,8%)	129 (61,4%)
	1	69 (33,3%)	74 (35,2%)
	2	7 (3,4%)	6 (2,9%)
Histologia guza* (ocena centralna)	Brodawkowaty	118 (57,0%)	119 (56,7%)
	Oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	37 (17,9%)	37 (17,6%)
	Pęcherzykowy (bez komórek Hürthle'a)	13 (6,3%)	19 (9,0%)
	Nisko zróżnicowany	24 (11,6%)	16 (7,6%)
	Wysoko zróżnicowany	2 (1,0%)	1 (0,5%)
	Rak nie pochodzący z komórek tarczycy	0 (0,0%)	1 (0,5%)
	Rak rdzeniasty tarczycy	0 (0,0%)	1 (0,5%)
	Rak onkocytarny	2 (1,0%)	0 (0,0%)
	Rak inaczej nie sprecyzowany	0 (0,0%)	3 (1,4%)
	Brak lub próbki nie diagnozowane	13 (6,3%)	14 (6,7%)
Najczęstsze miejsca prze- rzutów	Płuca	178 (86,0%)	181 (86,2%)
	Węzły chłonne	113 (54,6%)	101 (48,1%)
	Kości	57 (27,5%)	56 (26,7%)
	Opłucna	40 (19,3%)	24 (11,4%)
	Głowa i szyja	33 (15,9%)	34 (16,2%)
	Wątroba	28 (13,5%)	30 (14,3%)
Wyjściowe pochłanianie FDG (flu-deoksyglukozy) w obrazie PET	Wynik dodatni	161 (77,8%)	159 (75,7%)
	Wynik ujemny	14 (6,8%)	15 (7,1%)
	Brak danych	32 (15,5%)	36 (17,1%)
Wcześniejsze leczenie	Mediana skumulowanej aktywności jodu radioaktywnego (mCi)	400	376
	Wcześniejsze leczenie systemowe	7 (3,4%)	6 (2,9%)
	Wcześniejsza radioterapia	83 (40,1%)	91 (43,3%)

\* autorzy badania zaznaczyli, że dwóch pacjentów z grupy sorafenibu oraz jeden w grupie placebo mieli przypisane dwie różne oceny histologii guza na podstawie wielokrotnych próbek.

W badaniu *DECISION* około połowę pacjentów stanowiły kobiety, a mediana wieku wszystkich chorych wyniosła 63 lat, około 60% chorych miało 60 lat lub więcej. W badaniu uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą; odsetek chorych wyłącznie z miejscowo za-

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

wansowanym nowotworem był niski (około 4%) i u większości chorych obecne były odległe przerzuty (96%). Stopień sprawności ocenianych chorych był na dobrym poziomie, o czym świadczył wynik oceny według skali ECOG – około 96% chorych otrzymało ocenę 0 lub 1.

W histopatologicznej ocenie lokalnej u wszystkich uwzględnionych chorych stwierdzono zróżnicowanego raka tarczycy, zgodnie z kryteriami włączenia. W ocenie niezależnej komisji stwierdzono jednak kilka przypadków innego typu nowotworu charakteryzującego się obecnością komórek niezróżnicowanych. Pod względem histologii leczonego guza, największą grupę chorych stanowili pacjenci z rakiem wysoko zróżnicowanym: brodawkowatym (57% chorych), w dalszej kolejności pacjenci z rakiem oksyfilnym (z komórek Hürthle'a około 18% chorych) oraz pęcherzykowym (8% chorych). Ogółem, wysoko zróżnicowany rak tarczycy (populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym) występował u 83% analizowanych chorych. Nisko zróżnicowany nowotwór tarczycy występował u około 10% chorych. W ocenie niezależnej komisji, w badaniu znalazło się 3 chorych (0,7%; 2 w grupie sorafenibu oraz 1 w grupie placebo) z ogólnym rozpoznaniem wysoko zróżnicowanego raka tarczycy; dodatkowo w grupie sorafenibu odnotowano 2 (1%) chorych z rakiem onkocytarnym (odpowiadającym rakom z komórek Hürthle'a). Ponadto w grupie placebo stwierdzono po jednym przypadku (0,5%) raka nie pochodzącego z komórek tarczycy oraz raka rdzeniastego tarczycy, a także 3 (1,4%) przypadki raka nie sprecyzowanego inaczej. U 13 (6,3%) chorych z grupy sorafenibu oraz 14 (6,7%) z grupy placebo nie udało się określić histologii guza lub dane na ten temat nie były dostępne. Autorzy badania zaznaczyli ponadto, że dwóch pacjentów z grupy sorafenibu oraz jeden w grupie placebo mieli przypisane dwie różne oceny histologii guza na podstawie wielokrotnych próbek.

Wcześniejsze leczenie systemowe otrzymywał niewielki (około 3%) odsetek chorych, natomiast wcześniejsza radioterapia była stosowana częściej i dotyczyła około 42% pacjentów ocenianych w próbie *DECISION*.

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbie *DECISION* chorzy zostali przydzieleni losowo do dwóch grup (w stosunku 1:1), z których jedna otrzymywała sorafenib w dawce 800 mg dziennie (dwie 200-mg tabletki, dwa razy dziennie), natomiast w drugiej, w celu utrzymania zaślepienia, chorym podawano placebo dopasowane pod względem wyglądu oraz dawkowania do sorafenibu.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nadmiernej toksyczności, braku współpracy ze strony pacjenta lub wycofania zgody na udział w badaniu. W przypadku wystąpienia zdefiniowanej w protokole progresji choroby stwierdzonej przez badacza, możliwe było zniesienie zaślepienia i chorzy z obu grup mogli otrzymać sorafenib (*open-label*), kontynuując go do momentu stwierdzenia przez badacza braku dalszych korzyści ze stosowania sorafenibu.

Szczegóły dawkowania zastosowanego w badaniu *DECISION* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu *DECISION*.

Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
<b>Sorafenib</b> 800 mg dziennie (2 × 200 mg dwa razy dziennie, w odstępie 12 godzin podawane na czczo na godzinę przed lub 2 godziny po posiłku)	<b>Placebo</b> dopasowane pod względem wyglądu i dawkowania do stosowanej interwencji	aktywne monitorowanie pacjentów stosujących dodatkowo leki o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna); monitorowanie chorych stosujących leki metabolizowane w wątrobie pod kątem AEs związanych z tymi lekami (sorafenib hamuje wiele enzymów wątrobowych)

Dawka sorafenibu mogła być dostosowywana (lub przerywana) w zależności od obserwowanych działań niepożądanych. Redukcję przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw zmniejszając dzienną dawkę do 600 mg (dwie dawki dziennie: 400 mg oraz 200 mg), a następnie do 400 mg (dwa razy po 200 mg) i do 200 mg dziennie. Ponowne zwiększenie dawki dozwolono gdy chory otrzymał przynajmniej jeden cykl leczenia obniżoną dawką i gdy nie stwierdzono u niego toksyczności  $\geq 1$ . stopnia nasilenia.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu *DECISION* wynosiła 10,6 (IQR: 5,3-15,7) miesiąca w grupie sorafenibu oraz 6,5 (IQR: 3,3-12,9) miesiąca w grupie placebo. Średnia dzienna dawka podawanej substancji wyniosła 651 (SD: 159) mg oraz 793 (SD: 26) mg, odpowiednio w grupie sorafenibu oraz placebo.

Autorzy próby *DECISION* nie przedstawili szczegółowo informacji o dozwolonym lub zabronionym dodatkowym leczeniu, zaznaczono jednak, że szczególnym monitoringiem objęto chorych otrzymujących leki o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfarynę). Ponadto, ponieważ wiadomo iż sorafenib hamuje aktywność szeregu enzymów wątrobowych, szczególny nacisk położono na monitorowanie działań niepożądanych związanych z dodatkowym leczeniem substancjami metabolizowanymi głównie w wątrobie.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *DECISION* I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression Free Survival*), oceniane co 8 tygodni przez niezależną komisję (zaślepioną pod względem stosowanych interwencji) według kryteriów RECIST (w publikacji opisującej badanie przedstawiono również wyniki oceny lokalnej komisji). Zostało ono wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy zamiast najczęściej przedstawianego OS, gdyż długi naturalny przebieg choroby (nawet w przypadku stadium przerzutowego), a w związku z tym długookresowa przeżywalność pacjentów z DTC uniemożliwiała ocenę tego punktu końcowego w racjonalnym okresie obserwacji (oszacowano, że dla uzyskania 267 zgonów okres obserwacji musiałby wynosić około 10 lat, podczas gdy dla tej samej liczby zdarzeń PFS okres obserwacji musiałby wynosić jedynie 2,3 lat), ponadto umożliwienie (ze względów etycznych) przechodzenia chorych z grupy placebo na sorafenib utrudnia ocenę OS i tym samym również dyskwalifikuje je jako miarodajny pierwszorzędowy punkt końcowy u chorych z DTC (*GVD 2014*). W zasadzie w takiej sytuacji wiarygodna ocena OS u chorych z DTC nie będzie do końca możliwa, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), a także czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *Duration Of Response*) oraz czas do progresji choroby (TTP, z ang. *Time To Progression*). Wystąpienie progresji choroby lub odpowiedzi na leczenie było potwierdzane kolejnym badaniem w odstępie co najmniej 4 tygodni. Definicje tych punktów końcowych przedstawiono przy okazji prezentacji wyników dla każdego z nich w rozdziałach poniżej.

Główną ocenę skuteczności przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesiąca, z odcięciem danych w dniu 31 sierpnia 2012 roku (publikacja *Brose 2014*). W przypadku OS wykonano drugą analizę po upływie 9 miesięcy i odcięciu danych 31 maja 2013 roku (doniesienie *Brose 2014a*), natomiast trzecią analizę przeprowadzono po upływie 36 miesięcy (lipiec 2015 roku).



### 5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby w próbie *DECISION* zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji w obrazie radiologicznym lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. PFS było głównym punktem końcowym opisywanego badania. Autorzy przedstawili wyniki oceny niezależnej komisji oraz badaczy. Dane odnośnie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, a także prawdopodobieństwa progresji choroby lub zgonu w danym czasie w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo (hazard względny), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

Ocena	Sorafenib		Placebo		HR (95% CI)
	N	mediana [mies.]	N	mediana [mies.]	
Niezależna komisja	207	10,8	210	5,8	<b>0,59 (0,45; 0,76); p &lt; 0,0001</b>
Badacze	207	10,8	210	5,4	<b>0,49 (0,39; 0,61); p &lt; 0,001</b>

W głównej ocenie, przeprowadzonej przez niezależną komisję (ocena centralna), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była około dwukrotnie większa u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo i wyniosła 10,8 vs 5,8 miesięcy. Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w danym czasie było o około 40% mniejsze podczas stosowania sorafenibu w odniesieniu do placebo: HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), p < 0,0001. Podobne wyniki odnotowano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez lekarzy prowadzących badanie (ocena lokalna): mediany PFS w grupach sorafenibu oraz placebo wyniosły odpowiednio 10,8 oraz 5,4 miesięcy, natomiast hazard względny wyniósł 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61) i był znamieny statystycznie (p < 0,001), potwierdzając wynik głównej oceny.

Autorzy badania nie wykazali, by mutacje genów BRAF lub RAS wpływały na skuteczność sorafenibu (p = 0,653 oraz p = 0,422 w teście interakcji pomiędzy mutacjami BRAF oraz RAS, a przeżyciem wolnym od progresji choroby). Dodatkowa analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych (region geograficzny [Europa, Północna Ameryka, Azja], wiek [<60 lat i ≥60 lat], histologia guza [w ocenie centralnej: brodawkowaty, oskyfilny, pęcherzykowy, nisko zróżnicowany], przerzuty tylko do płuc [tak, nie], przerzuty do kości [tak, nie], wyjściowe pochłanianie FDG [wynik ujemny, wynik dodatni], mediana liczby docelowych lub niedocelowych zmian [<5, ≥5], mediana rozmiaru zmiany docelowej [<71 mm, ≥71 mm], płeć [mężczyźni, kobiety], skumulowana aktywność Ral

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

≥ 600 mCi [tak, nie]) wykazała poprawę PFS w stosunku do grupy placebo – wyniki były spójne liczbowo, a zanik istotności obserwowano w podgrupach o małych liczebnościach.

W badaniu przedstawiono także wyniki w trzech podgrupach histopatologicznych składających się na raka wysoko zróżnicowanego tarczycy, gdzie spójnie obserwowano zmniejszenie ryzyka progresji, a wyniki były statystycznie znamienne w podgrupie z rakiem brodawkowatym: HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,75) oraz oksyfilnym: HR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,78). W przypadku raka pęcherzykowego nie osiągnęły znamienności, ale była to liczbowo najmniejsza podgrupa (n = 31): HR = 0,74 (95% CI: 0,32; 1,74). Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych ze względu na histologię nowotworu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych pod względem typu histologicznego nowotworu.

Histologia nowotworu	n	HR (95% CI)^
Brodawkowaty	235	<b>0,53 (0,37; 0,75); IS</b>
Oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	74	<b>0,44 (0,25; 0,78); IS</b>
Pęcherzykowaty nie z komórek Hürthle'a	31	0,74 (0,32; 1,74); NS
Nisko zróżnicowany	38	0,75 (0,36; 1,57); NS

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji Brose 2014;  
IS – istotne statystycznie, NS – nieistotne statystycznie.

## 5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite zdefiniowano w badaniu *DECISION* jako czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny. Informacje na temat mediany przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa zgonu pacjenta w danym czasie w grupie sorafenibu w porównaniu do grupy placebo przedstawiono w tabeli poniżej. Ponieważ protokół badania, w momencie wystąpienia zdefiniowanej progresji choroby, przewidywał możliwość zniesienia zaślepienia w obu grupach i rozpoczęcia stosowania sorafenibu w grupie kontrolnej, co miało wpływ zakłócający na wiarygodną ocenę przeżycia całkowitego, autorzy wykonali trzy analizy przeżycia – jedną bez dopasowania cross-over pacjentów z placebo na sorafenib, a także dwie korygujące wpływ cross-over chorych między grupami z zastosowaniem metod RPSFT i IPE (szczegółowy opis tych metod zamieszczono w rozdziale poświęconym analizie statystycznej w niniejszym raporcie, patrz rozdział 2.5. W momencie pierwszego odcięcia danych dla analizy przeżycia 150 (71%) chorych z grupy placebo przeszło na sorafenib podawany bez zaślepienia po wystąpieniu progresji choroby. W przypadku uaktualnionej analizy było to 6 chorych więcej (156 [75%]). Dane dotyczące analizy przeżycia całkowitego w opisywanym badaniu zamieszczono w tabeli poniżej.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 16. Przeżycie całkowite; sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

Przeprowadzona analiza	Sorafenib		Placebo		HR (95% CI)
	N	mediana [mies.]	N	mediana [mies.]	
<b>Analiza główna (odcięcie danych: 31 sierpnia 2012)</b>					
Analiza bez korekty	207	NR	210	NR	0,80 (0,54; 1,19); p = 0,14 <sup>^</sup> (0,53; 1,18) <sup>^^</sup>
Analiza z korektą pod względem cross-over, metoda RPSFT	207	NR	210	NR	<b>0,61 (0,40; 0,94); IS</b> (0,18; 2,16) <sup>^^</sup>
Analiza z korektą pod względem cross-over, metoda IPE	207	NR	210	NR	0,70 (0,47; 1,04); NS (0,40; 1,38) <sup>^^</sup>
<b>Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 31 maja 2013, doniesienie <i>Brose 2014a</i>)</b>					
Analiza bez korekty	207	NR	210	NR	0,88 (0,633; 1,236); p = 0,2359 (0,63; 1,25) <sup>^^</sup>
Analiza z korektą pod względem cross-over, metoda RPSFT	207	NR	210	NR	<b>0,69 (0,49; 0,99); IS</b> (0,33; 1,65) <sup>^^</sup>
Analiza z korektą pod względem cross-over, metoda IPE	207	NR	210	NR	0,79 (0,56; 1,11); NS (0,46; 1,61) <sup>^^</sup>
<b>Analiza uaktualniona (odcięcie danych: lipiec 2015, doniesienie <i>Brose 2016</i>)</b>					
Analiza bez korekty	207	NR	210	NR	0,92 (0,71; 1,21); NS (0,71; 1,21) <sup>^^</sup>
Analiza z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda RPSFT	207	NR	210	NR	0,77 (0,58; 1,02); NS (0,42; 1,79) <sup>^^</sup>
Analiza z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda IPE	207	NR	210	NR	0,80 (0,61; 1,05); NS (0,48; 1,71) <sup>^^</sup>

<sup>^</sup> wartość p dla testu jednostronnego;  
<sup>^^</sup> przedział ufności wyznaczony metodą bootstrap, dane z *Brose 2016*;  
 NR nie osiągnięto;  
 NS nieistotne statystycznie;  
 IS istotne statystycznie;  
 RPSFT ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*;  
 IPE ang. *Iterative Parameter Estimation*.

W momencie odcięcia danych dla głównej analizy (31 sierpnia 2012 r.) nie uzyskano mediany przeżycia w żadnej z ocenianych grup, i pomimo liczbowo dłuższego przeżycia w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo, wyniki w analizie bez korekty nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19), p = 0,14. W trakcie leczenia, 150 (71,4%) chorych z grupy placebo przeszło na sorafenib podawany bez zaślepienia po wystąpieniu progresji choroby. Autorzy podali także, że 42/207 (20,3%) chorych z grupy sorafenibu oraz 18/210 (8,6%) z grupy placebo otrzymało kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego po zakończeniu badania. Analiza z korektą pod względem przechodzenia chorych

**Nexavar (sorafenib)** w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

z placebo na sorafenib (*cross-over*, doniesienie *Brose 2014a*) zalecaną metodą RPSFT wykazała istotne różnice wobec grupy placebo (mniejsze ryzyko zgonu w grupie sorafenibu): HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94), natomiast w przypadku analizy metodą IPE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między ocenianymi grupami, HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04).

W doniesieniu konferencyjnym *Brose 2014a* przedstawiono również wyniki uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego, wykonanej z datą odcięcia danych 31 maja 2013 roku. W momencie wykonania tej analizy, 75% chorych z grupy placebo przeszło na terapię sorafenibem. Odnotowano łącznie 138 przypadków zgonów (66 sorafenib, 72 placebo), jednak mediana przeżycia całkowitego również nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup i w głównej ocenie nie istotności statystycznej różnic pomiędzy sorafenibem a placebo w przeżyciu całkowitym: HR = 0,88 (95% CI: 0,633; 1,236),  $p = 0,2359$ . Podobnie jak w głównej analizie, wprowadzenie korekty względem chorych przechodzących z placebo na sorafenib w metodzie RPSFT pozwoliło uzyskać istotny wynik na korzyść sorafenibu: HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,99), natomiast w metodzie IPE wynik był nieznamienych statystycznie: HR = 0,79 (95% CI: 0,56; 1,11). Autorzy podkreślili, że ocena przeżycia całkowitego nie została zakończona i wymaga dalszej obserwacji.

Najnowsze wyniki analizy przeżycia (odcięcie danych w lipcu 2015 roku) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Brose 2016*. Zaznaczono, że w momencie odcięcia danych 158/210 (75%) pacjentów z grupy placebo przeszło na terapię sorafenibem. Autorzy przedstawili hazardy względne przeżycia całkowitego dla grupy sorafenibu vs placebo zarówno bez dopasowania względem zjawiska *cross-over*, jak również z dopasowaniem metodami IPE oraz RPSFT. Obok standardowych przedziałów ufności uzyskanych w modelu Cox'a (prezentowanych również w przypadku poprzednich analiz), autorzy przedstawili również alternatywne przedziały ufności oszacowane metodą bootstrap (autorzy doniesienia przedstawili te przedziały również dla poprzednich analiz: głównej oraz analizy z 2013 roku).

W najnowszej analizie przeżycia całkowitego nadal nie osiągnięto median w żadnej z grup i pomimo dłuższego przeżycia w grupie sorafenibu wynik obliczony bez dopasowania na efekt *cross-over* nie był istotny statystycznie: HR = 0,92 (95% CI: 0,71; 1,21). Znamienność statystyczna nie została osiągnięta także przy wykorzystaniu metody RPSFT: HR = 0,77 (95% CI: 0,58; 1,02) oraz metody IPE: HR = 0,80 (95% CI: 0,61; 1,05). Przedziały ufności obliczone metodą bootstrap w każdej z przeprowadzonych analiz wskazywały na brak istotności statystycznej wyniku.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 5.4.3 Odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *DECISION* przedstawili informacje odnośnie chorych uzyskujących obiektywną (ogólną) odpowiedź na leczenie, którą definiowano jako sumę odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR), zaznaczyć należy, że w badaniu odnotowano jedynie częściową odpowiedź na leczenie. Przedstawiono również odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby (DCR), którą rozumiano jako sumę częściowej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej utrzymującej się przynajmniej przez 6 miesięcy. W badaniu oceniono również częstość występowania choroby stabilnej, utrzymującej się przez 4 miesiące (analiza zdefiniowana w protokole) oraz przez 6 miesięcy (analiza *post-hoc*). Ocenę odpowiedzi wykonano w populacji chorych, u których dokonano wyjściowej oceny wielkości guza oraz co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji (stąd różnice w liczebności chorych w stosunku do populacji ITT). Dane odnośnie tych punktów końcowych zebrano w tabeli poniżej, wyróżniając pogrubioną czcionką znamienne statystycznie wyniki.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz kontrolą choroby (DCR); sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR	24/196 (12,2%)	1/201 (0,5%)	<b>24,61 (3,36; 180,17)</b> p = 0,0016	<b>0,12 (0,07; 0,16)</b> NNH = 9 (7; 15) p < 0,0001
DCR	106/196 (54,1%)	68/201 (33,8%)	<b>1,60 (1,27; 2,02)</b> p < 0,0001	<b>0,20 (0,11; 0,30)</b> NNH = 5 (4; 10) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (na którą składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi, gdyż nie odnotowano przypadku odpowiedzi całkowitej) wystąpiła u 24 (12,2%) chorych otrzymujących sorafenib, podczas gdy w grupie kontrolnej taką odpowiedź uzyskał tylko 1 (0,5%) chory – prawdopodobieństwo wystąpienia ORR u chorych otrzymujących sorafenib było więc około 24-krotnie większe niż w grupie placebo, RB = 24,61 (95% CI: 3,36; 180,17), p = 0,0016. Lecząc 9 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie, NNT = 9 (95% CI: 7; 15).

Kontrolę choroby uzyskało 106 (54,1%) chorych leczonych sorafenibem oraz 68 (33,8%) chorych otrzymujących placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), p < 0,0001. Wskaźnik NNT dla tego porównania

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

wyniósł 5 (95% CI: 4; 10) co oznacza, że lecząc 4 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek kontroli choroby.

Autorzy badania podali, że ogółem stabilizację choroby utrzymującą się przez przynajmniej 4 tygodnie odnotowano u 74% chorych (294/397). Stabilizacja choroby utrzymująca się przez przynajmniej 6 miesięcy została stwierdzona u 41,8% (82/196) chorych w grupie sorafenibu oraz u 33,2% (67/202) w grupie placebo. Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych z częściową odpowiedzią na sorafenib wyniosła 10,2 (95% CI: 7,4; 16,6) miesiąca.

#### 5.4.4 Czas do progresji choroby (TTP)

Czas do progresji choroby w badaniu *DECISION* był punktem końcowym definiowanym jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji w obrazie radiologicznym. Informacje odnośnie tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej, znamienne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 18. Czas do progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

Sorafenib		Placebo		HR (95% CI)
N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
207	11,1 (9,3; 14,8)	210	5,7 (5,3; 7,8)	<b>0,56 (0,43; 0,72); p &lt; 0,0001</b>

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 11,1 (95% CI: 9,3; 14,8) miesięcy u chorych otrzymujących sorafenib i była około dwukrotnie większa niż ta odnotowana w grupie placebo, która wyniosła 5,7 (95% CI: 5,3; 7,8) miesięcy. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72), p < 0,0001, co oznaczało mniejsze o około 40% prawdopodobieństwo progresji choroby w danym czasie u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

#### 5.4.5 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia wśród pacjentów z badania *DECISION* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Schlumberger 2013*. W ocenie jakości życia wykorzystano kwestionariusz FACT-G, a także kwestionariusz EQ-5D. Odpowiedzi na pytania zawarte w danym kwestionariuszu były udzielane samodzielnie przez pacjenta, wyjściowo oraz 1. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Szczegółowe informacje dotyczące tych kwestionariuszy zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Ogółem, odsetek całkowicie wypełnionych kwestionariuszy wyniósł 96%. Wyjściowe wyniki oceny FACT-G były porównywalne z wynikami w populacji ogólnej chorych z nowotworami i wyniosły średnio 82 (SD: 14) w grupie placebo oraz 81 (SD: 15) w grupie sorafenibu (maksymalny wynik oceny wynosił 108 punktów). Podczas pierwszej oceny u chorych z grupy sorafenibu uzyskano mniejszy wynik (76, SD: 15), prawdopodobnie spowodowane to było działaniami niepożądanymi leczenia, ale w dalszych ocenach wynik ten pozostawał względnie stały, podczas gdy w grupie placebo w całym okresie wyniki pozostawały zbliżone do wyjściowych. Analiza liniowym modelem mieszanym (ang. *Mixed Linear Model*) wykazała zmniejszenie wyniku kwestionariusza FACT-G o 3,45 punktów w porównaniu do grupy placebo ( $p = 0,0006$ ). Dla kwestionariusza EQ-5D (zarówno wskaźnik, jak i ocena w skali VAS) obserwowano podobny trend, jak w przypadku kwestionariusza FACT-G. Chociaż zmiany dla obu elementów EQ-5D (wskaźnik oraz skala VAS) były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ), obserwowany efekt nie był duży (odpowiednio -0,07 oraz -6,75,). W porównaniu do placebo, chorzy z grupy sorafenibu uzyskiwali mniejsze wyniki FACT-G oraz EQ-5D (wskaźnik oraz VAS). Różnice były niewielkie, ale wskazywały na wpływ sorafenibu (w kontekście zwiększenia częstości działań niepożądanych) na obniżenie jakości życia leczonych chorych, w porównaniu do placebo. Wyniki oceny jakości życia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena jakości życia chorych w badaniu *DECISION*.

Sorafenib			Placebo			Różnica między grupami; p
N	średnia (SD) w.p.	średnia (SD) w. k.	N	średnia (SD) w.p.	średnia (SD) w. k.	
<b>FACT-G</b>						
bd.	81 (15) pkt.	bd. <sup>^</sup>	bd.	82 (14) pkt.	bd.	-3,45; $p = 0,0006$
<b>EQ-5D</b>						
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-0,07; $p < 0,0001$
<b>EQ-5D-VAS</b>						
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-6,75; $p < 0,0001$

<sup>^</sup> najniższy średni wynik wynosił 76 (SD: 15) punktów i został odnotowany w 1. dniu 2. cyklu oceny QoL; autorzy zaznaczyli, że mogło to mieć związek z działaniami niepożądanymi występującymi u chorych otrzymujących sorafenib; w grupie placebo w tym samym punkcie czasowym średni wynik był zbliżony do wyjściowego; w obu grupach średnie wyniki kwestionariusza FACT-G nie ulegały zmianom.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 5.5 Bezpieczeństwo

Sorafenib jest już od kilku lat powszechnie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz raka wątrobowokomórkowego (np. badania z randomizacją *SHARP* [Llovet 2008] oraz Asian Pacific Trial [Cheng 2009] w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, badanie *TARGET* [Escudier 2007] w populacji chorych z rakiem nerki) – podczas wielu lat obecności na rynku (pierwsze badanie RCT odnośnie tego leku zostało opublikowane w 2007 roku) lek został szczegółowo przebadany pod kątem bezpieczeństwa i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych poza już opisanymi, związanych z jego stosowaniem, a także nie zidentyfikowano działań niepożądanych związanych z konkretnym czynnikiem u pacjentów leczonych w kierunku różnych nowotworów.

Informacje na temat bezpieczeństwa tego leku u chorych z DTC (na podstawie badania *DECISION*) przedstawiono w rozdziałach poniżej. Profil bezpieczeństwa wynikający z tych danych nie odbiegał od ogólnego profilu bezpieczeństwa sorafenibu obserwowanego we wspomnianych badaniach prowadzonych w populacji chorych z rakiem nerki oraz rakiem wątrobowokomórkowym.

### 5.5.1 Działania niepożądane ogółem oraz zgony

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane lub ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, a także odsetek chorych u których konieczne było zakończenie leczenia, jego czasowe wstrzymanie bądź zmniejszenie dawki leku z powodu występujących działań niepożądanych. W tabeli przedstawiono również informacje na temat zgonów odnotowanych podczas trwania leczenia.

Tabela 20. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zmian leczenia oraz zgony; badanie *DECISION*.

AEs	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	204/207 (98,6%)	183/209 (87,6%)	<b>1,13 (1,07; 1,19)</b> p < 0,0001	<b>0,11 (0,06; 0,16)</b> NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001
Ciężkie AEs	77/207 (37,2%)	55/209 (26,3%)	<b>1,41 (1,06; 1,88)</b> p = 0,0184	<b>0,11 (0,02; 0,20)</b> NNH = 10 (6; 51) p = 0,0164
Wstrzymanie leczenia z powodu AEs	137/207 (66,2%)	54/209 (25,8%)	<b>2,56 (2,00; 3,29)</b> p < 0,0001	<b>0,40 (0,32; 0,49)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



AEs	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	133/207 (64,3%)	19/209 (9,1%)	7,07 (4,55; 10,98) p < 0,0001	0,55 (0,48; 0,63) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Zakończenie leczenia z powodu AEs	39/207 (18,8%)	8/209 (3,8%)	4,92 (2,36; 10,28) p < 0,0001	0,15 (0,09; 0,21) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Zgon (opisany jako pojawiający się podczas leczenia, ang. <i>treatment-emergent</i> )	12/207 (5,8%)	6/209 (2,9%)	2,02 (0,77; 5,28) p = 0,1518	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1420

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS - nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane wystąpiły u 99% chorych otrzymujących sorafenib, oraz u 88% chorych, którym podawano placebo, co stanowiło znamienne statystycznie różnice: ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w grupie sorafenibu wobec grupy placebo wyniosło 1,13 (95% CI: 1,07; 1,19),  $p < 0,0001$ . Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 10 (95% CI: 7; 17), co oznacza że lecząc 10 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku działań niepożądanych.

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było znamienne częstsze u chorych otrzymujących sorafenib – wystąpiło u 19% chorych w tej grupie, podczas gdy w grupie placebo zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano jedynie u około 4% chorych. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było niemal pięciokrotnie wyższe u chorych otrzymujących sorafenib niż w grupie kontrolnej, RR = 4,92 (95% CI: 2,36; 10,28),  $p < 0,0001$ , a leczenie 7 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie wiązało się z dodatkowym przypadkiem zakończenia leczenia, NNH = 7 (95% CI: 5; 12). Podobnie, czasowe wstrzymanie podawania leku oraz redukcja dawki z powodu działań niepożądanych występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących sorafenib, niż u chorych z grupy placebo, odpowiednio RR = 2,56 (95% CI: 2,00; 3,29),  $p < 0,0001$ , NNH = 3 (95% CI: 3; 4) oraz RR = 7,07 (95% CI: 4,55; 10,98),  $p < 0,0001$ , NNH = 2 (95% CI: 2; 3). Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu (55/207 [26,6%] chorych), redukcji jego dawki (70/207 [33,8%] chorych) oraz całkowitego wycofania leczenia (11/207 [5,3%]).

Podczas stosowania ocenianych terapii odsetek zgonów (pojawiających się podczas leczenia, ale niekoniecznie z nim związanych, ang. *treatment-emergent*) wyniósł 5,8% (12 przypadków) w grupie sorafenibu oraz 2,9% (6 przypadków), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

grupami w ryzyku wystąpienia zgonu: RR = 2,02 (95% CI: 0,77; 5,28), p = 0,1518. W grupie sorafenibu, spośród 12 zgonów w przypadku 7 przyczyną była choroba nowotworowa, w 2 nie ustalono przyczyny, natomiast pozostałe trzy przypadki to zgon w wyniku zapalenia płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zawału serca. W grupie placebo 4 zgony wynikały z choroby nowotworowej, natomiast w przypadku pozostałych dwóch zgonów przyczyną był odpowiednio obrzęk płuc oraz krwiak podtwardówkowy. W obu grupach leczenia po jednym przypadku zgonu uznano za związany z leczeniem – był to zgon z powodu zawału serca w grupie sorafenibu oraz zgon z powodu krwiaka podtwardówkowego w grupie placebo.

Ciężkie działania niepożądane raportowano rzadziej, odnotowano je u 37% chorych z grupy sorafenibu oraz u 26% z grupy placebo – ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych było o 41% wyższe u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do placebo: RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,88). Lecząc 10 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku ciężkich działań niepożądanych, NNH = 10 (95% CI: 6; 51). W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne ciężkie działania niepożądane.

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano poszczególne ciężkie AEs; badanie *DECISION*.

Ciężkie (z ang. <i>serious</i> ) działanie niepożądane	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Inny nowotwór	9/207 (4,3%)	4/209 (1,9%)	2,27 (0,71; 7,26) p = 0,1664	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1534
Duszność	7/207 (3,4%)	6/209 (2,9%)	1,18 (0,40; 3,45) p = 0,7649	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7647
Płyn w jamie opłucnej	6/207 (2,9%)	4/209 (1,9%)	1,51 (0,43; 5,29) p = 0,5153	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5123

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W publikacji *Worden 2015* autorzy przedstawili szczegółową analizę bezpieczeństwa w podziale na poszczególne cykle leczenia w badaniu *DECISION* (nie była to aktualizacja oceny – ogólna liczba zdarzeń pozostała taka sama jak ta raportowana w publikacji *Brose 2014*). W analizie tej wybrano 8 zdarzeń niepożądanych, dla których wykonano szczegółową analizę: zespół ręka/stopa, wysypkę lub złuszczenie skóry, nadciśnienie, biegunkę, zmęczenie, utratę masy ciała, zwiększenie stężenia TSH oraz hipokalcemię. Spośród tych zdarzeń, w grupie sorafenibu za ciężkie uznano zmęczenie (u 3 pacjentów), utratę masy ciała (2 pacjentów) oraz wysypkę lub złuszczenie skóry (2 pacjentów), oraz zespół ręka/stopa, biegunkę oraz hipokalcemię (po 1 przypadku, w przypadku hipokalcemii zdarzenie ustąpiło

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

po wprowadzeniu suplementacji wapniem). W badaniu nie odnotowano przypadku ciężkiego nadciśnienia.

Ogółem stwierdzono najwyższą częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w 1 i 2 cyklu leczenia (dotyczyło to również przypadków wstrzymania/zmniejszenia lub przerwania leczenia z powodu AEs) i częstość ta malała wraz z kolejnymi cyklami (spadek wykładniczy), w większości przypadków stabilizując się po 4-6 cyklu leczenia. Takie zdarzenia jak wzrost stężenia TSH oraz hipokalce mia osiągały największą częstość w 2 cyklu leczenia. Wśród analizowanych zdarzeń, jedynie nasilenie utraty masy ciała ulegała zwiększeniu – natomiast nasilenie zespołu ręka/stopa oraz wysypki lub złuszczenia skóry ulegała zmniejszeniu w kolejnych cyklach leczenia. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że zdarzenia niepożądane w grupie sorafenibu były przeważnie w 1 lub 2 stopniu nasilenia, występowały na wczesnym etapie leczenia oraz były dobrze kontrolowane w miarę upływu czasu leczenia.

### 5.5.2 Poszczególne działania niepożądane

Poszczególne działania niepożądane odnotowane podczas badania *DECISION* zestawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania przedstawili tylko działania niepożądane występujące u 10% lub więcej chorych w jednej z ocenianych grup.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działania niepożądane; badanie *DECISION*.

Poszczególne AE	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zespół ręka-stopa	158/207 (76,3%)	20/209 (9,6%)	7,98 (5,22; 12,18) p < 0,0001	0,67 (0,60; 0,74) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Biegunka	142/207 (68,6%)	32/209 (15,3%)	4,48 (3,21; 6,24) p < 0,0001	0,53 (0,45; 0,61) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Łysienie	139/207 (67,1%)	16/209 (7,7%)	8,77 (5,43; 14,18) p < 0,0001	0,59 (0,52; 0,67) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Wysypka lub złuszczenie skóry	104/207 (50,2%)	24/209 (11,5%)	4,38 (2,93; 6,53) p < 0,0001	0,39 (0,31; 0,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zmęczenie	103/207 (49,8%)	53/209 (25,4%)	1,96 (1,50; 2,57) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,33) NNH = 5 (3; 7) p < 0,0001
Utrata masy ciała	97/207 (46,9%)	29/209 (13,9%)	3,38 (2,34; 4,88) p < 0,0001	0,33 (0,25; 0,41) NNH = 4 (3; 5)

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Poszczególne AE	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)* p < 0,0001
Nadciśnienie tętni- cze	84/207 (40,6%)	26/209 (12,4%)	<b>3,26 (2,20; 4,85)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,20; 0,36)</b> NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zmniejszenie łak- nienia	66/207 (31,9%)	10/209 (4,8%)	<b>6,66 (3,53; 12,60)</b> p < 0,0001	<b>0,27 (0,20; 0,34)</b> NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	48/207 (23,2%)	7/209 (3,3%)	<b>6,92 (3,21; 14,94)</b> p < 0,0001	<b>0,20 (0,14; 0,26)</b> NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
Świąd	44/207 (21,3%)	22/209 (10,5%)	<b>2,02 (1,26; 3,24)</b> p = 0,0037	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b> NNH = 10 (6; 27) p = 0,0025
Nudności	43/207 (20,8%)	24/209 (11,5%)	<b>1,81 (1,14; 2,87)</b> p = 0,0117	<b>0,09 (0,02; 0,16)</b> NNH = 11 (7; 44) p = 0,0095
Ból głowy	37/207 (17,9%)	15/209 (7,2%)	<b>2,49 (1,41; 4,40)</b> p = 0,0017	<b>0,11 (0,04; 0,17)</b> NNH = 10 (6; 23) p = 0,0008
Kaszel	32/207 (15,5%)	32/209 (15,3%)	1,01 (0,64; 1,58) p = 0,9666	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9666
Zaparcia	31/207 (15,0%)	17/209 (8,1%)	<b>1,84 (1,05; 3,22)</b> p = 0,0325	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b> NNH = 15 (8; 138) p = 0,0283
Duszność	30/207 (14,5%)	28/209 (13,4%)	1,08 (0,67; 1,74) p = 0,7471	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7470
Neuropatia czucio- wa	30/207 (14,5%)	13/209 (6,2%)	<b>2,33 (1,25; 4,34)</b> p = 0,0077	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b> NNH = 13 (8; 41) p = 0,0052
Ból brzucha inaczej nie określony	29/207 (14,0%)	8/209 (3,8%)	<b>3,66 (1,71; 7,82)</b> p = 0,0008	<b>0,10 (0,05; 0,16)</b> NNH = 10 (7; 21) p = 0,0002
Ból kończyn	28/207 (13,5%)	18/209 (8,6%)	1,57 (0,90; 2,75) p = 0,1141	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1093
Inne zdarzenia dermatologiczne	27/207 (13,0%)	5/209 (2,4%)	<b>5,45 (2,14; 13,88)</b> p = 0,0004	<b>0,11 (0,06; 0,16)</b> NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001
Zmiana głosu	25/207 (12,1%)	6/209 (2,9%)	<b>4,21 (1,76; 10,04)</b> p = 0,0012	<b>0,09 (0,04; 0,14)</b> NNH = 11 (8; 24) p = 0,0003
Gorączka	23/207 (11,1%)	10/209 (4,8%)	<b>2,32 (1,13; 4,76)</b> p = 0,0213	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b> NNH = 16 (9; 87) p = 0,0164
Wymioty	23/207 (11,1%)	12/209 (5,7%)	1,94 (0,99; 3,79)	<b>0,05 (0,00; 0,11)</b>

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Poszczególne AE	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,0538	p = 0,0478
Ból pleców	22/207 (10,6%)	22/209 (10,5%)	1,01 (0,58; 1,77) p = 0,9731	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9731
Ból (nie sprecyzowany inaczej)	22/207 (10,6%)	16/209 (7,7%)	1,39 (0,75; 2,57) p = 0,2955	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2924
Ból gardła oraz krtani	21/207 (10,1%)	8/209 (3,8%)	<b>2,65 (1,20; 5,85)</b> p = 0,0158	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b> NNH = 16 (9; 69) p = 0,0110
Inne zdarzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych	74/207 (35,7%)	35/209 (16,7%)	<b>2,13 (1,50; 3,04)</b> p < 0,0001	<b>0,19 (0,11; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Wzrost stężenia TSH w surowicy	69/207 (33,3%)	28/209 (13,4%)	<b>2,49 (1,68; 3,69)</b> p < 0,0001	<b>0,20 (0,12; 0,28)</b> NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Hipokalcemia	39/207 (18,8%)	10/209 (4,8%)	<b>3,94 (2,02; 7,68)</b> p < 0,0001	<b>0,14 (0,08; 0,20)</b> NNH = 8 (5; 13) p < 0,0001
Wzrost aktywności ALT	26/207 (12,6%)	9/209 (4,3%)	<b>2,92 (1,40; 6,07)</b> p = 0,0042	<b>0,08 (0,03; 0,14)</b> NNH = 13 (8; 34) p = 0,0022
Wzrost aktywności AST	23/207 (11,1%)	5/209 (2,4%)	<b>4,64 (1,80; 11,98)</b> p = 0,0015	<b>0,09 (0,04; 0,13)</b> NNH = 12 (8; 26) p = 0,0003

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Przeważnie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych otrzymujących sorafenib i w większości obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Jedynie takie zdarzenia niepożądane jak kaszel, duszność, ból kończyn, wymioty, ból pleców oraz ból nie sprecyzowany inaczej występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia charakterystyczne dla sorafenibu: zespół ręka stopa (76,3% vs 9,6%, sorafenib vs placebo), którego ryzyko wystąpienia było niemal 8-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 7,98 (95% CI: 5,22; 12,18), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2); biegunka (68,6% vs 15,3%) z ryzykiem jej wystąpienia ponad czterokrotnie większym wobec grupy placebo, RR = 4,48 (95% CI: 3,21; 6,24), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3) oraz łysienie (67,1% vs 7,7%), którego ryzyko wystąpienia w grupie sorafenibu niemal 9-krotnie przekraczało to prawdopodobieństwo podczas stosowania placebo, RR = 8,77 (95% CI: 5,43; 14,18), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

W trakcie obserwacji często stwierdzano również wysypkę lub złuszczenie skóry (50,2% vs 11,5%), zmęczenie (49,8% vs 25,4%), utratę masy ciała (46,9% vs 13,9%), nadciśnienie tętnicze (40,6% vs 12,4%) oraz zmniejszenie łaknienia (31,9% vs 4,8%). Wszystkie raportowane istotnie częściej w grupie sorafenibu.

W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo częstości występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

Tabela 23. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia; badanie *DECISION*.

AE 3. lub 4. stopnia	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zespół ręka-stopa	42/207 (20,3%)	0/209 (0,0%)	85,82 (5,32; 1385,32) p = 0,0017	0,20 (0,15; 0,26) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Biegunka	12/207 (5,8%)	2/209 (1,0%)	6,06 (1,37; 26,73) p = 0,0174	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 21 (13; 72) p = 0,0059
Wysypka lub złuszczenie skóry	10/207 (4,8%)	0/209 (0,0%)	21,20 (1,25; 359,47) p = 0,0345	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 57) p = 0,0019
Zmęczenie	12/207 (5,8%)	3/209 (1,4%)	4,04 (1,16; 14,10) p = 0,0287	0,04 (0,01; 0,08) NNH = 23 (13; 127) p = 0,0166
Utrata masy ciała	12/207 (5,8%)	2/209 (1,0%)	6,06 (1,37; 26,73) p = 0,0174	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 21 (13; 72) p = 0,0059
Nadciśnienie tętnicze	20/207 (9,7%)	5/209 (2,4%)	4,04 (1,54; 10,56) p = 0,0044	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 37) p = 0,0016
Zmniejszenie łaknienia	5/207 (2,4%)	0/209 (0,0%)	11,11 (0,62; 199,57) p = 0,1024	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0377
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,51) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2427
Świąd	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,51) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2427
Nudności	0/207 (0,0%)	0/209 (0,0%)	NS	NS
Ból głowy	0/207 (0,0%)	0/209 (0,0%)	NS	NS
Kaszel 3. stopnia	0/207 (0,0%)	0/209 (0,0%)	NS	NS
Zaparcia	0/207 (0,0%)	1/209 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

AE 3. lub 4. stopnia	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszność	10/207 (4,8%)	6/209 (2,9%)	1,68 (0,62; 4,55) p = 0,3047	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2985
Neuropatia czuciowa	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,51) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2427
Ból brzucha (nie sprecyzowany inaczej)	3/207 (1,4%)	1/209 (0,5%)	3,03 (0,32; 28,88) p = 0,3354	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3109
Ból kończyn	1/207 (0,5%)	1/209 (0,5%)	1,01 (0,06; 16,03) p = 0,9946	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9946
Inne zdarzenia dermatologiczne	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,51) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2427
Zmiana głosu	1/207 (0,5%)	0/209 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,92) p = 0,4966	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Gorączka	3/207 (1,4%)	0/209 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,97) p = 0,1949	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1284
Wymioty	1/207 (0,5%)	0/209 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,92) p = 0,4966	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Ból pleców	2/207 (1,0%)	3/209 (1,4%)	0,67 (0,11; 3,99) p = 0,6627	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6602
Ból (nie sprecyzowany inaczej)	1/207 (0,5%)	1/209 (0,5%)	1,01 (0,06; 16,03) p = 0,9946	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9946
Ból gardła oraz krtani	0/207 (0,0%)	0/209 (0,0%)	NS	NS
Inne zdarzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych	0/207 (0,0%)	0/209 (0,0%)	NS	NS
Wzrost stężenia TSH w surowicy	0/207 (0,0%)	0/209 (0,0%)	NS	NS
Hipokalcemia	19/207 (9,2%)	3/209 (1,4%)	<b>6,39 (1,92; 21,28)</b> <b>p = 0,0025</b>	<b>0,08 (0,03; 0,12)</b> <b>NNH = 13 (9; 29)</b> <b>p = 0,0004</b>
Wzrost aktywności ALT	6/207 (2,9%)	0/209 (0,0%)	13,13 (0,74; 231,50) p = 0,0787	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> <b>p = 0,0206</b>
Wzrost aktywności AST	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,51) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2427

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W większości obserwowanych przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania AEs 3. lub 4. stopnia nasilenia. W przypadku działań niepożądanych, dla których odnotowano istotne różnice, częstość ich występowania była znamienne większa u chorych leczonych sorafenibem niż w grupie kontrolnej. Działaniami tymi były ze-

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

spół ręka-stopa, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, oraz hipokalcemia. Spośród tych działań niepożądanych, najczęściej obserwowano zespół ręka-stopa – wystąpił on u 20,3% chorych z grupy sorafenibu przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej, RR = 85,82 (95% CI: 5,32; 1385,32), p = 0,0017. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza że lecząc 5 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zespołu ręka-stopa.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 6 Badania bez randomizacji

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 20 badań bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniających sorafenib u chorych z postępującym (w większości prób), przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem tarczycy (TC): *Ahmed 2011, Benekli 2014, Bugalho 2016, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015, Dadu 2014, Gallo 2015, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009* (opisane w publikacjach *Hoftijzer 2009* i *Schneider 2012*, w których przedstawiono odpowiednio wyniki głównej oraz uaktualnionej analizy), *Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a* (badanie z grupą kontrolną, z którego opisano tylko grupę chorych leczonych sorafenibem, więc w niniejszym raporcie traktowano go jako retrospektywne bez grupy kontrolnej), *Kloos 2009, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Massicotte 2014, Molina-Vega 2018 i Pitoia 2014*. Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną do dobrej jakością, uzyskując 3-7 punktów na 8 możliwych w skali NICE.

W przeprowadzonej analizie poszukiwano badań klinicznych oceniających sorafenib u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) w stadium zaawansowanym, opornym na leczenie radioaktywnym jodem. Włączono próby kliniczne, których całościową populację stanowiła taka grupa chorych lub w których przedstawiono wyniki dla podgrupy spełniającej takie kryteria. Dopuszczono badania gdzie u części pacjentów występował słabo zróżnicowany raka tarczycy (PDTC) – zaliczany jednak do ogólnej grupy raków zróżnicowanych, w miarę możliwości prezentując wyniki w docelowej podgrupie chorych.

Wśród odnalezionych badań, w 12 próbach poszukiwana populacja stanowiła całą ocenianą grupę badania (*Dadu 2014, Gallo 2015, Hoftijzer 2009, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Molina-Vega 2018* oraz *Pitoia 2014*). W pozostałych próbach uwzględniono bardziej ogólne populacje (obejmujące chorych z różnymi typami TC), a wyniki wykorzystane w niniejszej analizie pochodziły z odpowiednich podgrup tych badań.

Szczegóły odnośnie metodyki odnalezionych prób klinicznych zebrano w tabeli poniżej.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 24. Opis metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny skuteczności klinicznej sorafenibu.

Badanie	Metodyka	Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.]	Liczba włączonych chorych	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTMIT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Ahmed 2011</i>	badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej	19 (bd.)	ogółem: 34 DTC: 19	6/8	IVA	bd. (Wielka Bryt.)	Bayer Schering Pharma, Institute of Cancer Research, NHS
<i>Benekli 2014</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	15 (2-49) dla podgrupy DTC	ogółem: 30 DTC: 14	5/8	IVA	bd.	bd.
<i>Bugalho 2016</i>	seria przypadków – badanie typu pre-test/posttest (retrospektywne)	11 (4-14)	ogółem: 5 DTC: 4	5/8	IVA	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	11,5 (bd.)	ogółem: 34 DTC: 16	6/8	IVA	bd.	Brak finansowania zewnętrznego
<i>Chrisoulidou 2015</i>	Badania retrospektywne, jednoramienne	4 (1-6)	ogółem: 24 DTC: 4	4/8	IVA	bd.	bd.
<i>Dadu 2014</i>	badanie retrospektywne	SOR800: 25 (bd.), SOR<800: 27,5 (bd.)	SOR800: 51 SOR<800: 24	5/8	IVA	1	bd.
<i>Gallo 2015</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	bd.	20	5/8	IVA	1	bd.
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej	bd; odcięcie danych dla odp. radiologicznej: 19.01.2008 r.	ogółem:31 DTC: 27	6/8	IVA	1 (USA)	Templeton Family Cancer Research Fund, the Damon Runyon Cancer Research Foundation; grant National Institutes of Health/National Cancer Institute
<i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej	15,8 (7-20) <sup>*s</sup> ; 25 (3,5-39) <sup>ss</sup>	32	6/8	IVA	1 (Holandia)	grant Bayer BV Mijdrecht, the Netherlands
<i>Jerkovich 2019</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	włączano chorych, którzy rozpoczęli terapię MKI między marcem 2011, a październikiem 2018	ogółem:22 sorafenib: 21	5/8	IVA	1	bd.
<i>Kim 2018</i>	retrospektywne badanie kohortowe	12,3 (IQR: 6,1; 24,3)	98	5/8	IVA	6 (Korea)	bd.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Metodyka	Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.]	Liczba włączonych chorych	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTMIT	Liczba ośrodków	Sponsor
	towe jednoramienne					Południowa)	
<i>Kim 2019</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	19,1 (1,8-92,2)	85	4/8	IVA	3 (Korea Południowa)	National Cancer Center (Grant Numbers 1710430-1, 1810151-1)
<i>Kim 2019a</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	co najmniej 3 wizyty (2 miesiące odstępu między nimi)	ogółem: 71 sorafenib: 48	3/8	IVA	1 (Korea Południowa)	Eisai Korea Inc. (w zakresie wsparcia medycznego przy tworzeniu publikacji)
<i>Kloos 2009</i>	badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej	bd.	ogółem: 58 <sup>#</sup> DTC: 52	6/8	IVA	1 (USA)	granty National Cancer Institute, Bethesda, MD
<i>Luo 2014</i>	badanie retrospektywne	Zakres: 3-25	8	3/8	IVA	bd.	The chinese National Major Project for New Drug Innovation (nos. 2008ZX09312 I 2012ZX09303012) oraz Beijing Municipal Science and Technology Commission Major Project for New Drug Innovation (no. Z121107005112005)
<i>Marotta 2013</i>	badanie retrospektywne, jednoramienne	15,5 (bd.)	17	4/8	IVA	1	Italian Minister of Research and University in Rome (no. 2008LFK7J5)
<i>Marotta 2017</i>	badanie prospektywne, jednoramienne	17,0 (bd.)	17	7/8	IVA	1	bd.
<i>Massicotte 2014</i>	badanie retrospektywne	7 (3-28)	ogółem: 62 DTC: 39	6/8	IVA	5	brak
<i>Molina-Vega 2018</i>	badanie retrospektywne	bd.	ogółem: 17 sorafenib: 16	5/8	IVA	1	FEDER funds
<i>Pitoia 2014</i>	badanie kohortowe bez grupy kontrolnej	bd.	8	5/8	IVA	1 (Argentyna)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>s</sup> dane dotyczą wstępnej analizy (publikacja *Hoftijzer 2009*);

<sup>ss</sup> dane dotyczą uaktualnionej analizy z datą odcięcia danych 1 marca 2011 r. (publikacja *Schneider 2012*);

<sup>#</sup> włączono 58 chorych, z czego 56 rozpoczęło leczenie i zostało uwzględnionych w analizie, w tym: 19 pacjentów z PTC w „kohorcie A” (docelowej) i 37 pacjentów (33 z DTC i 4 z ATC) w kohorcie „B” (eksploracyjnej).

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Odnalezione badania były w większości przypadków próbami retrospektywnymi – jedynie badania *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009*, *Marotta 2017* oraz *Pitoia 2014* przeprowadzono prospektywnie. Okres obserwacji włączonych badań był bardzo zróżnicowany i mediana okresu obserwacji (w badaniach które ją prezentowały) wyniosła od 4 miesięcy do 27,5 miesiąca. Znaczną większość badań stanowiły próby jednośrodkowe – jedynie dwa badania prowadzone w Korei Południowej były wielośrodkowymi próbami, prowadzonymi w 6 (*Kim 2018*) oraz 3 (*Kim 2019*) ośrodkach. Informacje o źródłach finansowania badań przedstawiono w 11 próbach, przy czym jedynie w dwóch (*Capdevila 2012*, *Massicotte 2014*) zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania.

W analizowanych badaniach najczęściej raportowanym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST. Oceniano również inne punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do niepowodzenia leczenia, odpowiedź biochemiczną na podstawie zmian stężenia tyreoglobuliny i bezpieczeństwo. W próbie *Kim 2019a* przedstawiono wyłącznie ocenę bezpieczeństwa.

Włączone badania różniły się liczebnością pacjentów w stosunkowo szerokim zakresie. W próbach *Bugalho 2016* oraz *Chrisoulidou 2015* poszukiwana populacja liczyła 4 chorych, natomiast w próbach *Luo 2014* oraz *Pitoia 2014* – po 8 chorych. W pozostałych próbach liczebność pacjentów wynosiła od 16 do 98 – najwięcej pacjentów uwzględniono w próbach *Kim 2018* (98 chorych) oraz *Kim 2019* (85 pacjentów).

Należy zaznaczyć, że w próbie *Kloos 2009* oszacowanie populacji dotyczyło tylko kohorty docelowej (ang. *main statistical arm*) liczącej ostatecznie 19 pacjentów; celem poszerzenia oceny skuteczności sorafenibu w różnych typach histologicznych raka tarczycy wyróżniono także kohortę eksploracyjną (ang. *exploratory arm*), w której nie sprecyzowano docelowej liczby chorych (rekrutację przerwano w momencie uzyskania wymaganej liczebności kohorty docelowej, w efekcie stanowiło ją 37 pacjentów). Obie kohorty różniły się także pod względem kryteriów włączenia – docelową stanowili pacjenci z brodawkowatym rakiem tarczycy (PTC, z ang. *papillary thyroid cancer*) nieleczeni chemioterapią, a eksploracyjną chorzy z DTC (w tym z PTC leczeni chemioterapią, z pęcherzykowym rakiem tarczycy [FTC, z ang. *follicular thyroid cancer*], z rakiem z komórek Hürthle'a [HTC, z ang. *Hürthle Cell thyroid cancer*] lub z mieszanym rakiem tarczycy) lub z anaplastycznym rakiem tarczycy (ATC, z ang. *anaplastic thyroid cancer*). Wyniki przedstawiono z podziałem na pacjentów z PTC nieleczonych (n = 33) i leczonych chemioterapią cytotoksyczną (n = 8), chorych z HTC lub FTC (n = 11) i chorych z

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

anaplastycznym TC (n = 4). W niniejszym raporcie dane z tego badania prezentowano łącznie dla pierwszych trzech podgrup, wyróżniając 52 pacjentów z DTC.

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w analizowanych badaniach. Z uwagi na specyfikę badań retrospektywnych, gdzie uwzględniani pacjenci są identyfikowani na podstawie danych historycznych i nie mogą być utraceni z obserwacji, dane o przepływie przedstawiono dla badań prospektywnych. W przypadku badań retrospektywnych raportowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – informacje te podsumowano w odpowiednim rozdziale przedstawiającym ocenę bezpieczeństwa w opisywanych badaniach. Zarówno w badaniach retrospektywnych, jak i prospektywnych, z uwagi na dostępność danych, wyniki danego punktu końcowego nie zawsze podawano w całej ocenianej populacji – informacje o liczebności populacji w ocenie poszczególnych punktów końcowych podano w rozdziałach prezentujących ich wyniki.

Tabela 25. Przepływ chorych w prospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

Badanie	Włączeni (N)	Rozpoczęcie leczenia, n (%)	Analiza	Całkowite przerwanie leczenia, n (%)				
				Ogółem	AEs	PD	utrata z obserwacji	inne
<i>Ahmed 2011</i>	34	34 (100%)	34 (100%)	9 (26%*)	2 (6%*)	5 (15%*)	0 (0%) <sup>§§</sup>	2 (6%*)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	31	30 (97%*)	30 (97%*)	10 (32%*)	6 (20%)	1 (3%*) <sup>§</sup>	0 (0%) <sup>§§</sup>	4 (13%*)
<i>Hoftijzer 2009</i>	32	31 (97%*)	<b>Wstępna analiza</b>					
			32 (100%)	20 (63%) <sup>§§</sup>	6 (19%*) <sup>^</sup>	13 (41%*)	0 (0%) <sup>§</sup>	1 (3%*)
			<b>Uaktualniona analiza (odcięcie danych: 1 marzec 2011 r.)</b>					
			31 (97%*)	27 (84%*)	10 (31%*) <sup>#</sup>	16 (50%*)	0 (0%) <sup>§</sup>	1 (3%*)
<i>Kloos 2009</i>	58	56 (97%*)	56 (97%*)	54 (93%*)	14 (24%*)	35 (60%*)	0 (0%) <sup>§</sup>	5 (9%*)
<i>Marotta 2017</i>	17	17 (100%)	17 (100%)	nie przedstawiono szczegółowego opisu przepływu chorych				
<i>Pitoina 2014</i>	8	8 (100%)	8 (100%)	nie przedstawiono szczegółowego opisu przepływu chorych <sup>###</sup>				

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> w tym: badanie *Ahmed 2011*: zgon (n = 2); badanie *Gupta-Abramson 2008*: nieprzestrzeganie zasad leczenia (n = 2), powikłania radioterapii zmian innych niż docelowe, pogorszenie stanu sprawności z powodu zapalenia płuc i zmęczenia (n = 1); badanie *Hoftijzer 2009*: rezygnacja pacjenta (n = 1); badanie *Kloos 2009*: inne przyczyny (n = 5);

<sup>§§</sup> nie podano bezpośrednio takich danych, ale na podstawie opisu przepływu chorych wiadomo, że żadnego nie utracono z obserwacji;

<sup>§</sup> 1 (3%) pacjentka przerwała leczenie z powodu powikłań klinicznych i gwałtownej progresji choroby w okresie 4 pierwszych dni stosowania leku;

<sup>§§</sup> 9 chorych przerwało terapię przed 26 tygodniem (pozostałych 22 kontynuowało leczenie i spośród nich 11 przerwało terapię po 26 tygodniu);

<sup>^</sup> w tym AEs związane z leczeniem (n = 2), niezwiązane z leczeniem (n = 2) i AEs, w przypadku których nie podano takiej informacji (n = 2);

<sup>#</sup> w tym AEs związane z leczeniem (n = 7);

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## podano jedynie, że 1 (12,5%) pacjentka przerwała leczenie z powodu niewydolności serca prawdopodobnie związanej z sorafenibem (zmarła po 5 miesiącach od ostatniej dawki leku); dodatkowo 2 (25%) innych pacjentów miało StD przez 8 i 12 miesięcy, po czym wystąpiła u nich progresja choroby i zgon.

W opisywanych badaniach prawie wszyscy włączeni chorzy ( $\geq 97\%$ ) rozpoczęli leczenie sorafenibem i zostali włączeni do analizy. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w badaniu *Hoftijzer 2009* wstępną analizę wykonano w obrębie włączonych chorych ( $N = 32$ ), bez względu na to czy otrzymali oni leczenie czy nie, natomiast w przypadku uaktualnionej analizy – w ocenie skuteczności włączono chorych otrzymujących leczenie przez 6 miesięcy (do momentu pierwszej oceny odpowiedzi radiologicznej) lub dłużej (populacja per-protocol:  $N = 26$ ), a w ocenie bezpieczeństwa – pacjentów otrzymujących  $\geq 1$  dawkę sorafenibu (populacja poddana leczeniu:  $N = 31$ ).

Odsetek pacjentów przerywających leczenie różnił się pomiędzy badaniami, wynosił od 26% w próbie *Ahmed 2011* do 93% w badaniu *Kloos 2009*; w przypadku próby *Hoftijzer 2009* wiadomo, że 13% ( $n = 4$ ) pacjentów kontynuowało terapię w momencie uaktualnionej analizy. W większości prób terapię przerywano najczęściej (15-60%) z powodu progresji choroby, jedynie w badaniu *Gupta-Abramson 2008* tylko jedna pacjentka (3%) przerwała leczenie z tego powodu oraz z uwagi na powikłania kliniczne. Drugą przyczynę stanowiły działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania sorafenibu u 6-31% chorych. Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że w badaniach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* i *Kloos 2009* żadnego chorego nie utracono z obserwacji.

W badaniach *Marotta 2017* oraz *Pitoia 2014* nie podano szczegółów odnośnie przepływu chorych. W pierwszym z tych badań podano, że nie odnotowano zgonów w trakcie okresu obserwacji, a prezentowane wyniki sugerują, że wszyscy pacjenci byli poddani ocenie na końcu obserwacji, jednak nie zostało to określone bezpośrednio. W przypadku drugiego badania (*Pitoia 2014*) podano jedynie, że u 1 (12,5%) pacjentki nastąpiło przerwanie leczenia z powodu niewydolności serca (w konsekwencji nastąpił zgon), natomiast dodatkowo 2 (25%) innych chorych z początkowo stabilną chorobą doświadczyło progresji zakończonej zgonem.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich badaniach włączano chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC; w niektórych próbach ta populacja stanowiła tylko część całkowitej populacji badania), z opornością na terapię radioaktywnym jodem (Ral) lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Ponadto, w niektórych badaniach (*Ahmed 2011, Benekli 2014, Bugalho 2016, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Kim 2018, Massicotte 2014*) kryterium włączenia do badania spełniali również chorzy z rozpoznaniem rdzeniastego (MTC), anaplastycznego lub niskozróżnicowanego raka tarczycy lub ogółem z rakiem tarczycy. W większości analizowanych badań u chorych musiała wystąpić progresja choroby (przeważnie radiologiczna oceniana według kryteriów RECIST lub biochemiczna, zdefiniowana jako > 25% zwiększenie stężenia tyreoglobuliny [próba *Ahmed 2011*] albo nie sprecyzowano takiej informacji) w okresie 3-18 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub leczenia. Kryterium postępującego schorzenia nie wyróżniono w próbach *Benekli 2014, Dadu 2014, Jerkovich 2019, Kloos 2009, Kim 2019a i Massicotte 2014*. W badaniach wymagano także obecności zmian mierzalnych. Dodatkowo w większości prób uwzględniano chorych ze stanem sprawności  $\leq 2$ . stopnia w ocenie ECOG, w badaniu *Pitoia 2014* chorych z ECOG 2, a w próbach *Benekli 2014* oraz *Chrisoulidou 2015* pacjentów z ECOG 0-1 (w badaniu *Bugalho 2016* wymagano z kolei stopnie sprawności 0-1 wg WHO). Natomiast w badaniu *Kloos 2009* zaznaczono jedynie, że pacjenci musieli charakteryzować się dobrym stanem sprawności, w próbie *Marotta 2013* włączano chorych niezależnie od statusu ECOG, a w pozostałych badaniach nie przedstawiono takiej informacji.

W przypadku wcześniejszego leczenia raka tarczycy w większości badań włączano pacjentów z opornością na terapię radioaktywnym jodem (Ral) (zakończoną wcześniej niż 3 lub 4 tygodnie przed rozpoczęciem sorafenibu odpowiednio w *Gupta-Abramson 2008 i Kloos 2009*, lub wcześniej niż 24 tygodnie, w przypadku, gdy po zastosowaniu Ral stwierdzono jodochwytność w *Kloos 2009* bądź potwierdzoną WBS w próbie *Hoftijzer 2009*). W badaniach *Ahmed 2011, Capdevila 2012 i Kloos 2009* uczestniczyli również pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii Ral, co zdefiniowano jedynie w pierwszej próbie, jako obniżona jodochwytność w badaniu diagnostycznym lub brak możliwości zastosowania Ral z powodu rozległych przerzutów w obrębie dróg oddechowych. W próbie *Jerkovich 2019* oporność na Ral definiowano jako obecność zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, progresja zmiany pochłaniającej jod i/lub otrzymanie skumulowanej dawki jodu radioaktywnego

o aktywności >600 mCi, a w próbie *Kim 2018* jako obecność co najmniej jednej zmiany docelowej bez wychwyty jodu lub progresja zmiany docelowej z obecnym wychwytem jodu po leczeniu jodem radioaktywnym w ciągu ostatnich 14 mies. lub PD pomimo otrzymania dawki skumulowanej jodu radioaktywnego  $\geq 600$ mCi. Oprócz tego w badaniu *Capdevila 2012* pacjentów wykluczał również brak możliwości kwalifikacji do leczenia chirurgicznego lub radioterapią. W próbie *Bugalho 2016*, *Dadu 2014* i *Massicotte 2014* nie zdefiniowano wymogu oporności na leczenie jodem radioaktywnym wśród kryteriów włączenia. Z kolei w badaniach *Benekli 2014*, *Capdevila 2012*, *Gallo 2015*, *Kim 2018*, *Kim 2019*, *Kim 2019a*, *Luo 2014*, *Marotta 2013*, *Marotta 2017* i *Pitoia 2014* nie sprecyzowano wymienionego kryterium oporności na Ral. Kryterium dopuszczenia do udziału w badaniu *Chrisoulidou 2015* była oporność na terapie konwencjonalne, do którego zaliczano leczenie chirurgiczne i Ral.

Ponadto, w badaniu *Kloos 2009* włączano pacjentów z PTC po 1-3 schematach chemioterapii, zakończonej wcześniej niż miesiąc przed włączeniem (przy czym dotyczyło to kohorty eksploracyjnej, w przypadku kohorty docelowej – głównym kryterium włączenia stanowił PTC i brak chemioterapii). W badaniu *Gupta-Abramson 2008* dopuszczano udział pacjentów otrzymujących wcześniej leki biologiczne (między innymi inhibitory kinaz), o ile ich stosowanie zakończono > 3 miesiące przed rozpoczęciem sorafenibu. Odmiennie w próbie *Hoftijzer 2009* pacjenci nie mogli stosować wcześniej leków z tej grupy, a w badaniu *Ahmed 2011* – inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz leków o działaniu antyangiogennym. Do badania *Kim 2018* nie włączano pacjentów, u których ogólnie stosowano uprzednio leczenie celowane. W badaniu *Gallo 2015* kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze leczenie tradycyjną chemioterapią lub brak możliwości zastosowania napromienienia wiązką zewnętrzną. W dwóch badaniach, *Kloos 2009* i *Pitoia 2014*, sprecyzowano także, że chorzy mogli być wcześniej poddani radioterapii (zakończony wcześniej niż 1 miesiąc w *Kloos 2009*, podobnie jak w przypadku chemioterapii). Do badania *Dadu 2014* włączano pacjentów, u których stosowano sorafenib w ramach I linii leczenia z wyjątkiem chorych, u których nie było dostępnych informacji na temat dawki początkowej leku. Populacja pacjentów włączonych do analizy przedstawionej w badaniu *Marotta 2013* stanowiła chorych po leczeniu chirurgicznym. W próbie *Chrisoulidou 2015* dopuszczano stosowanie wcześniejszych terapii w postaci leczenia chirurgicznego, chemioterapii, Ral i ERBT pod warunkiem zakończenia leczenia co najmniej 6 miesięcy przed wdrożeniem terapii TKI.

Kryteria wykluczenia przedstawiono w części badań – nie opisano ich w próbach *Pitoia 2014*, *Marotta 2017*, *Marotta 2013*, *Kim 2019a*, *Luo 2014*, *Chrisoulidou 2015*, *Capdevila 2012*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*. Po pierwsze wykluczano pacjentów z określonymi schorzeniami współwystępującymi (*Ahmed*

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



2011, Gallo 2015) lub z wynikami badań laboratoryjnych, które nie spełniały wymaganych wartości (Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009). Dodatkowo w badaniu Hoftijzer 2009, którego głównym celem była ocena wpływu sorafenibu na zwiększenie jodochwytności, wykluczano pacjentów z bardzo słabą odpowiedzią na leczenie (w przypadku których przypuszczano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności). W badaniach Molina-Vega 2018, Kim 2019, Jerkovich 2019, Ahmed 2011 wykluczano również pacjentów z rozpoznaniem anaplastycznego lub rdzeniastego raka tarczycy. Częstym kryterium wykluczającym z udziału w próbie była ciąża (Gallo 2015, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009).

Szczegółowe kryteria selekcji chorych w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań bez grupy kontrolnej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Ahmed 2011	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony histologicznie, przerzutowy lub miejscowo zaawansowany DTC z przeciwwskazaniami do terapii RaI lub przerzutowy/miejscowo zaawansowany MTC</li> <li>progresja wg RECIST w ostatnich 18 miesiącach lub progresja biochemiczna (zwiększenie stężenia Tg o &gt; 25%) w ostatnich 12 miesiącach</li> <li>ECOG &lt; 2</li> <li>choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18 lat</li> <li>oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące</li> <li>prawidłowa czynność wątroby i układu hematologicznego</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ATC</li> <li>nowotwór złośliwy w wywiadzie</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi lub stosowanie ≥ 2 leków na nadciśnienie</li> <li>przerzuty wewnątrzczaszkowe (niestabilne przez 6 miesięcy w badaniu radiologicznym)</li> <li>potwierdzona aktywna choroba wieńcowa</li> <li>skazy krwotoczne</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory kinazy tyrozynowej, leki o działaniu anty-angiogennym</li> </ul> <p><b>Dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie dziurawca zwyczajnego (St Johns Wort), ryfampicyny lub warfaryny</li> <li>klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min., aktywność lipaz i amylaz ≥ 2 × GGN</li> </ul>
Benekli 2014	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany DTC lub MTC</li> <li>ECOG 0-1</li> <li>choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie jodem radioaktywnym</li> </ul> <p><b>Dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci retrospektywnie wydzieleni z bazy Tureckiego Ministerstwa Zdrowia</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Bugalho 2016	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany rak tarczycy</li> <li>udokumentowana progresja choroby zgodnie z kryte-</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>riami RECIST w ciągu roku poprzedzającego wdrożenie leczenia</p> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którym zaoferowano stosowanie sorafenibu poza wskazaniem (<i>off-label</i>) – w terapii zaawansowanego raka tarczycy</li> <li>stopień sprawności wg WHO 0-1</li> <li>prawidłowa funkcja nerek, wątroby, serca i szpiku kostnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Capdevila 2012</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowy rak tarczycy, w tym pęcherzykowaty, brodawkowaty, rdzeniasty i anaplastyczny</li> <li>progresja choroby wg kryteriów RECIST w ciągu ≤ 12 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>choroba mierzalna przy użyciu kryteriów RECIST</li> <li>ECOG ≤ 2</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, jodem radioaktywnym lub radioterapią</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> <li>pacjenci włączeni do hiszpańskiego programu stosowania sorafenibu poza wskazaniem (<i>off-label</i>)</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby, szpiku kostnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Chrisoulidou 2015</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowy, oporny na leczenie konwencjonalne rak tarczycy</li> <li>progresja choroby w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania, udokumentowana na podstawie tomografii komputerowej, MRI i stężenia Tg</li> <li>ECOG 0-1</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie konwencjonalne</li> <li>otrzymywanie TKIs między kwietniem 2009 r. a grudniem 2014 r.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby i szpiku kostnego</li> <li>pacjenci z klinicznej bazy danych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Dadu 2014</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany, przerzutowy DTC</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie sorafenibem jako I linia leczenia poza badaniem klinicznym od stycznia 2005 r. do lipca 2013 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci leczeni sorafenibem w nieznannej dawce</li> </ul>

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>w <i>University of Texas MD Anderson Cancer Center</i></p> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli (≥ 18 lat)</li> </ul>	<p>początkowej</p> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Gallo 2015</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, oporny na terapię radioaktywnym jodem DTC lub PDTC, w którym stwierdzono progresję w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu</li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana (za pomocą CT lub MRI) w momencie włączenia</li> <li>▪ stopień sprawności wg ECOG: 0-2</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oporność na terapię radioaktywnym jodem</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek ≥ 18 lat</li> <li>▪ prawidłowa funkcja szpiku kostnego, krzepnięcie krwi, wątroby oraz odpowiednia czynność nadnerczy</li> <li>▪ odpowiednio kontrolowane ciśnienie tętnicze krwi z lub bez leków przeciwnadciśnieniowych</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze leczenie tradycyjną chemioterapią lub choroby spełniający kryteria wykluczające ich z zastosowania napromienienia wiązką zewnętrzną</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciąża lub karmienie piersią</li> <li>▪ zaburzenia sercowo-naczyniowe: zastoinowa niewydolność serca (klasa II NYHA), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 6 miesięcy, zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub wydłużenie odstępu QTc</li> </ul>
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzutowy lub nieoperacyjny TC (zróżnicowany, nisko-zróżnicowany, rdzeniasty lub anaplastyczny), oporny na leczenie Ral</li> <li>▪ progresja wg RECIST w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>▪ ECOG &lt; 2</li> <li>▪ choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dozwolone leczenie chirurgiczne</li> <li>▪ dozwolona terapia Ral zakończona &gt; 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem</li> <li>▪ dozwolona monoterapia lekiem biologicznym (inhibitorem kinazy, szczepionką lub przeciwciałem) zakończona &gt; 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek ≥ 18 lat</li> <li>▪ oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące</li> <li>▪ gotowość stosowania środków antykoncepcyjnych</li> </ul>	<p><b>Jednostka choroba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhibitory szlaku Ras (w tym trastuzumab, inhibitory EGFR, transferazy farnezyli i ERK aktywowanej mitogenami)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liczba leukocytów &lt; 3000/μl, ANC &lt; 1500/μl, PLT ≤ 100000/μl, stężenie Hb &lt; 9 g/dl, osoczowe stężenie kreatyniny &gt; 1,5 × GGN (lub klirens kreatyniny &lt; 75 ml/min. w całodobowej zbiorce moczu), bilirubiny &gt; 1,5 × GGN, aktywność AST, ALT i fosfatazy zasadowej &gt; 2,5 × GGN, PT/INR &gt; 1,5 × GGN</li> <li>▪ brak możliwości doustnego przyjęcia leku</li> <li>▪ ciąża</li> </ul>
<i>Hoftijzer 2009</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzutowy lub nieoperacyjny (wznowa miejscowa) DTC, oporny na leczenie Ral</li> <li>▪ progresja choroby wg RECIST w okresie roku przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem</li> <li>▪ ECOG ≤ 2 (ECOG &lt; 2 w <i>Schneider 2012</i>)</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tyreoidektomia</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wykluczano chorych ze słabą odpowiedzią na leczenie, w przypadku których zakładano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności w wyniku terapii sorafenibem</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leki biologiczne</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeciwwskazania do zastosowania rekombinowa-</li> </ul>

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak skuteczności terapii RaI potwierdzona WBS</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nego TSH lub sorafenibu</li> <li>ciąża</li> </ul>
<i>Jerkovich 2019</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie DTC, choroba oporna na terapię jodem radioaktywnym (definiowane jako obecność zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, progresja zmiany pochłaniającej jod i/lub otrzymanie skumulowanej dawki jodu radioaktywnego o aktywności &gt;600 mCi)</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie TKI w okresie marzec 2011 – październik 2018</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowe oraz co najmniej jedno podczas okresu obserwacji obrazowanie umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie po 3-6 miesięcy terapii MKI</li> <li>wiek ≥ 18 lat</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rdzeniasty lub anaplastyczny TC</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Kim 2018</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z postępującym opornym na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC)</li> <li>histologicznie potwierdzony DTC (włączając raka brodawkowatego, pęcherzykowatego [w tym z komórek Hürthle'a] lub nisko zróżnicowanego raka tarczycy)</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana docelowa potwierdzona w obrazowaniu osiowym (z ang. <i>axial imaging modality</i>)</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie sorafenibem w okresie od 1 kwietnia 2011 roku do 31 grudnia 2016 roku</li> <li>oporność na leczenie jodem radioaktywnym (zdefiniowana jako obecność co najmniej jednej zmiany docelowej bez wychwytu jodu lub progresja zmiany docelowej z obecnym wychwytem jodu po leczeniu jodem radioaktywnym w ciągu ostatnich 14 mies., lub PD pomimo otrzymania dawki skumulowanej jodu radioaktywnego ≥22,3 GBq [600mCi])</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat</li> <li>dobry lub umiarkowany poziom sprawności (ECOG 0-2)</li> <li>prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>WBC &gt;2500/μl, całkowita liczba neutrofilii ≥1500/μl, liczba płytek krwi ≥100 000/μl, stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/dl</li> <li>aktywność AST i ALT ≤2,5 x GGN</li> </ul> </li> <li>stężenie kreatyniny ≤1,25 x GGN lub klirens kreatyniny ≥60 ml/min obliczany wzorem Cockcroft-Gault'a</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci bez obecnej zmiany docelowej w wyniku zabiegu chirurgicznego lub radioterapii</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci biorący udział w badaniu DECISION</li> <li>pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie celowane</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Kim 2019</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy DTC oporny na leczenie radiojodem</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie anaplastycznego raka tarczycy</li> <li>brak mierzalnych zmian docelowych</li> </ul>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana wskazująca na progresję lub pojawienie się nowych zmian w ciągu 12 miesięcy</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oporność na leczenie radiojodem</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul>	<p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul>
Kim 2019a	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie DTC (oporny na Ral)</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie sorafenibem <math>\geq 6</math> miesięcy w okresie od stycznia 2014 r. do kwietnia 2018 r. w jednym ośrodku (Gangnam Severance Hospital, Seul, Korea Południowa)</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niesprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul>
	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <p><u>Kohorta docelowa (main statistical arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzutowy PTC</li> </ul> <p><u>Kohorta eksploracyjna (exploratory arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzutowy DTC (w tym FTC i rak tarczycy z komórek Huertle'a), ATC lub mieszany TC</li> <li>▪ przerzutowy PTC (wyłącznie pacjenci po 1-3 schematach chemioterapii lub pacjenci z brakiem zachowanego materiału tkankowego)</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia dotyczące obu kohort:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dobry stan sprawności</li> <li>▪ choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <p><u>Populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapia Ral zakończona <math>&gt; 4</math> tygodnie przed włączeniem (lub <math>&gt; 24</math> tygodnie w przypadku potwierdzonej jodochwytności w badaniu diagnostycznym), lub przeciwskażania do takiego leczenia</li> <li>▪ radioterapia zakończona <math>&gt; 4</math> tygodnie przed włączeniem</li> </ul> <p><u>Kohorta docelowa (main statistical arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak chemioterapii</li> </ul> <p><u>Kohorta eksploracyjna (exploratory arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-3 schematy chemioterapii (dotyczy wyłącznie pacjentów z PTC), zakończone <math>&gt; 4</math> tygodnie przed włączeniem</li> </ul> <p><u>Kryteria dotyczące obu kohort:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oporność na leczenie Ral lub przeciwskażania do zastosowania takiego leczenia</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy z zachowanym materiałem tkankowym</li> <li>▪ dopuszczano udział pacjentów bez zachowanego materiału tkankowego, pod warunkiem, że potwierdzono u nich PTC</li> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liczba leukocytów <math>&lt; 3000/\mu\text{l}</math>, ANC <math>&lt; 1500/\mu\text{l}</math>, PLT <math>&lt; 100000/\mu\text{l}</math>, aktywność ALT, AST i kreatyniny <math>&gt; 1,5 \times \text{GGN}</math></li> </ul>
Kloos 2009	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <p><u>Kohorta docelowa (main statistical arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak chemioterapii</li> </ul> <p><u>Kohorta eksploracyjna (exploratory arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-3 schematy chemioterapii (dotyczy wyłącznie pacjentów z PTC), zakończone <math>&gt; 4</math> tygodnie przed włączeniem</li> </ul> <p><u>Kryteria dotyczące obu kohort:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oporność na leczenie Ral lub przeciwskażania do zastosowania takiego leczenia</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy z zachowanym materiałem tkankowym</li> <li>▪ dopuszczano udział pacjentów bez zachowanego materiału tkankowego, pod warunkiem, że potwierdzono u nich PTC</li> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liczba leukocytów <math>&lt; 3000/\mu\text{l}</math>, ANC <math>&lt; 1500/\mu\text{l}</math>, PLT <math>&lt; 100000/\mu\text{l}</math>, aktywność ALT, AST i kreatyniny <math>&gt; 1,5 \times \text{GGN}</math></li> </ul>
Luo 2014	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci leczeni z powodu rozpoznania przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) w okresie od stycznia 2011 r. do czerwca 2012</li> <li>histologiczne potwierdzenie brodawkowatego lub pęcherzykowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym</li> <li>progresja choroby w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie jodem radioaktywnym</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>supresja TSH (<math>&lt; 0,5</math> mU/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Marotta 2013	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na leczenie radiojodem po leczeniu chirurgicznym</li> <li>udokumentowana progresja choroby w ciągu ostatnich 6 miesięcy w oparciu o kryteria RECIST</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie radiojodem</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Marotta 2017	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporny na leczenie jodem radioaktywnym DTC</li> <li>sorafenib był podawany tylko w sytuacji stwierdzenia udokumentowanej progresji choroby, zdefiniowanej zgodnie z RECIST</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie radiojodem</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy włączani do badania z jednego ośrodka w sposób konsekwentny</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Massicotte 2014	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) lub rdzeniastego raka tarczycy (MTC)</li> <li><math>\geq 1</math> zmiana mierzalna</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie TKI w jednym z centrów TUTHY-REF (<i>Tumeurs Re'fractaires de la Thyroïde</i>)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak dostępności do badań tomografii komputerowej w celu oceny odpowiedzi na leczenie</li> </ul>
Molina-Vega 2018	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie anaplastycznego lub rdzeniastego raka tarczycy</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<b>Wcześniejsze leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie TKI w ciągu ostatnich 7 lat</li> <li>oporność na leczenie jodem radioaktywnym (leczenie rozpoczynano u chorych z postępującą chorobą nowotworową)</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Pitoia 2014</i>	<b>Jednostka chorobowa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony histologicznie przerzutowy DTC (w tym PTC i FTC), oporny na leczenie Ral</li> <li>chorzy niekwalifikujący się do leczenia z intencją wyleczenia lub standardowej terapii paliatywnej</li> <li>progresja wg RECIST w okresie roku przed włączeniem</li> <li>choroba mierzalna wg RECIST</li> <li>ECOG 2</li> </ul> <b>Wcześniejsze leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia chirurgiczna</li> <li>terapia Ral</li> <li>dozwolona również radioterapia, ablacja prądem o częstotliwości radiowej, przeszskórne wstrzyknięcie etanolu</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>&gt; 18</math> lat</li> <li>prawidłowa czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego</li> </ul>	<b>Jednostka chorobowa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Wcześniejsze leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<sup>5</sup>	zdefiniowane jako zmiany nie wykazujące jodochwytności podczas terapii (n = 17) lub w badaniu diagnostycznym w przypadku potwierdzonego radiologicznie raka tarczycy (n = 1); dodatkowo przeciwwskazanie do terapii Ral stwierdzono u 1 pacjenta z DTC z powodu rozległych zmian w obrębie dróg oddechowych;	
ATC	anaplastyczny rak tarczycy (ang. <i>anaplastic thyroid cancer</i> );	
FTC	pęcherzykowy rak tarczycy (ang. <i>follicular thyroid cancer</i> );	
HTC	rak z komórek Hürthle'a (ang. <i>Hürthle cell thyroid cancer</i> );	
MTC	rdzeniasty rak tarczycy (ang. <i>medullary thyroid cancer</i> );	
PTC	brodawkowaty rak tarczycy (ang. <i>papillary thyroid cancer</i> ).	

## 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W niniejszym raporcie przedstawiono charakterystykę łącznie dla 705 chorych ocenianych w 19 badaniach. Liczebność populacji pomiędzy poszczególnymi próbami różniła się i wynosiła od 5 pacjentów do 98 chorych (bez względu na rodzaj terapii czy też rodzaj TC, które oceniano w próbach).

W części analizowanych badań odsetek mężczyzn był nieco większy niż kobiet (od 52,9% w *Molina-Vega 2018* do 61% w *Hoftijzer 2009*), jedynie w próbach *Benekli 2014*, *Gupta-Abramson 2008* i *Pitoia 2014* stosunek płci wynosił 1:1. Z kolei w badaniach *Bugalho 2016*, *Capdevila 2012*, *Gallo 2015*, *Jerko-vich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019*, *Kim 2019a*, *Luo 2014*, *Marotta 2013*, *Marotta 2017* wśród populacji

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

włączonych pacjentów dominowały kobiety, a odsetek zakwalifikowanych mężczyzn wahał się w zakresie od 24% do 47,1%. W opisywanych badaniach uczestniczyli chorzy średnio w wieku 53-63 lat lub o medianie wieku 55-67 lat, z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności w większości badań. Stopień sprawności wg skali ECOG nie został uwzględniony w badaniach *Bugalho 2016*, *Dadu 2014*, *Hoftijzer 2009*, *Kim 2018*, *Kim 2019*, *Kloos 2009*, *Luo 2014*, *Massicotte 2014* i *Pitoia 2014*. W pozostałych próbach pacjenci ze stopniem sprawności 0-1 w ECOG stanowili ponad połowę zakwalifikowanych chorych, z wyjątkiem badania *Marotta 2013*, gdzie populacja chorych z ECOG 2 i 3 stanowiła 70%.

W próbach *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009*, *Pitoia 2014*, *Bugalho 2016*, *Dadu 2014*, *Gallo 2015*, *Jerkovich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019*, *Kim 2019a*, *Luo 2014*, *Marotta 2013*, *Marotta 2017*, *Molina-Vega 2018* u wszystkich lub większości (90-100%) chorych stwierdzano DTC (z ang. *differentiated thyroid cancer*), w tym raka brodawkowatego, pęcherzykowego lub z komórek Hürthle'a (w tej grupie uwzględniano także pojedyncze przypadki raka niskozróżnicowanego, dodatkowo w *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009*, *Gallo 2015*, *Dadu 2014*, *Kim 2018*, *Kim 2019*, *Kim 2019a* i *Massicotte 2014*; wyróżniono go także u jednego chorego w próbie *Bugalho 2016*, jednak z uwagi na to, że było możliwe jego wyodrębnienie od pacjentów z PTC, chory nie został uwzględniony w niniejszym opisie). W badaniach *Ahmed 2011*, *Benekli 2014*, *Capdevila 2012*, *Chrisoulidou 2015*, *Gupta-Abramson 2008* i *Massicotte 2014* uwzględniono także pacjentów z MTC, natomiast w próbach *Capdevila 2012*, *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* z ATC.

Ogółem najczęstszym miejscem przerzutów nowotworu były płuca (57-100%). Drugim częstym miejscem lokalizacji przerzutów były węzły chłonne (od 25% w badaniu *Bugalho 2016* i *Pitoia 2014* do 100% w próbie w próbach *Marotta 2013* i *Marotta 2017* [szyjne węzły chłonne]) i kości (około 43-75% w *Hoftijzer 2009*, *Pitoia 2014*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*, *Massicotte 2014*). Ponadto autorzy większości badań podali (co można stwierdzić na podstawie danych lub kryteriów włączenia), że wyjściowo wszyscy chorzy mieli progresję choroby (radiologiczną, biochemiczną lub progresję objawów), z wyjątkiem próby *Kloos 2009*, gdzie progresję wg RECIST stwierdzono u 59% osób, podczas gdy u pozostałych (41%) występowała stabilna choroba lub status choroby nie był znany. W próbie *Massicotte 2014* odnotowano, że w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem do badania progresja choroby była stwierdzona u 92% chorych.

W próbach *Hoftijzer 2009*, *Pitoia 2014*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*, *Chrisoulidou 2015*, *Jerkovich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019a*, *Luo 2014* oraz *Molina-Vega 2018* wszyscy chorzy charakteryzowali się opornością na terapię Ral. W badaniu *Kim 2019* oporność na Ral była odnotowana prawie u wszystkich cho-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



rych – 99%. W próbie *Ahmed 2011* dotyczyła ona 89% pacjentów z DTC (autorzy zaznaczyli, że u 17 [89%] spośród 19 pacjentów z DTC stwierdzono niską jodochwytność w trakcie terapii Ral, natomiast 11% miało przeciwwskazania do tego leczenia; pozostali pacjenci z tego badania mieli MTC i nie zostali uwzględnieni w niniejszej analizie [15/34; 44%]). Natomiast w badaniach *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* odsetek pacjentów leczonych Ral wynosił odpowiednio 93% i 91% populacji ogółem (w próbach tych również włączano mieszaną populację pacjentów, dlatego można przypuszczać, że w podgrupie z DTC wszyscy lub znaczna większość chorych stosowała wcześniej takie leczenie). Leczenie jodem radioaktywnym odnotowano u 61% chorych w badaniu *Massicotte 2014*. Z kolei w próbie *Capdevila 2012* oporność na leczenie jodem radioaktywnym była stwierdzona jedynie u 38% chorych.

W ośmiu badaniach (*Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Pitoia 2014*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*, *Capdevila 2012*, *Chrisoulidou 2015*, *Gallo 2015*) wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci (91-100%) byli poddani leczeniu chirurgicznemu. Dodatkowo, w większości prób około 12-64% chorych otrzymywało chemioterapię, a 29% do 75% było poddanych radioterapii. W badaniu *Capdevila 2012* odnotowano 1 pacjenta (3%), który był wcześniej leczony TKI (sunitynib). W badaniu *Kim 2019* wcześniejszą terapię TKI odnotowano u 6% pacjentów, a w próbie *Marotta 2017* u 12%. Największy odsetek leczonych TKI stwierdzono w badaniu *Massicotte 2014* – 42%.

Szczegółowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej zamieszczono w tabeli poniżej.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 27. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

Badanie	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana (zakres) wieku [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Typ histologiczny TC, n (%)	Rozsiew choroby, n (%)	Status choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
<i>Ahmed 2011</i>	34	19 (56*)	55 (21-78)	0: 21 (62*) 1: 13 (38*)	DTC: 19 (56*)^ MTC: 15 (44*)	bd.	PD: 34 (100)‡	chirurgia: 31 (91*) Ral: 17/19 (89*)# chemioterapia: 4 (12*)	bd.
<i>Benekli 2014</i> <sup>&amp;&amp;</sup>	14	7 (50)	58,5 (43-79)	0: 6 (42,8) 1: 5 (35,7) 2: 1 (7,1) nieznany: 2 (14,2)	DTC: 14 (100)	płuca: 8 (57,1) kości: 6 (42,8) węzły chłonne: 5 (35,7) inne: 1 (7,1)	bd.	chirurgia: 13 (92,8) radioterapia: 8 (57,1) Ral: 100 (100) chemioterapia: 9 (64,2)	mediana 3 dawek (zakres): 3 (1-7)
<i>Bugalho 2016</i> <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	4	1 (25*)	64 (56-69)*	bd.	PTC: 3 (75*) PTC z obszarami słabo zróżnicowanymi: 1 (25*)	płuca: 4 (100*) opłucna: 1 (25*) kości: 3 (75*) węzły chłonne: 1 (25*)	PD: 4 (100*)	radioterapia: 3 (75*) Ral: 4 (100*) tyreoidektomia: 4 (100*)	średnia (SD): 489 (278)
<i>Capdevila 2012</i>	34	16 (47,1*)	57,3 (28,8-84,6)	0: 5 (15) 1: 20 (59) 2: 9 (26)	PTC: 7 (23) FTC: 9 (26) MTC: 15 (44) ATC: 3 (7)	bd.	PD: 34 (100%)	chirurgia: 33 (97) radioterapia: 19 (56) Ral: 13 (38) chemioterapia: 11 (32) analogi somatostatyny: 7 (20) TKI (sunitynib): 1 (3)	bd.
<i>Chrisoulidou 2015</i> <sup>**</sup>	24	14 (58,3%); w podgrupie chorych z DTC i SOR: 2/4 (50,0%)	58,29 (42-74); w podgrupie chorych z DTC i SOR: średnia 58,25 (SD: 6,8)*	0: 22 (91) 1: 2 (9)	PTC: 6 (25*) FTC: 3 (12,5*) Hürthle: 4 (16,7*) PDTC: 1 (4,2*) MTC: 10 (41,7*)	śródpiersie: 5 (20,8) płuca: 14 (58) wątroba: 9 (37,5) kości: 7 (29,1)	PD: 24 (100%) (na podstawie kryteriów wyjściowych)	w podgrupie chorych z DTC (n= 14): chirurgia: 14 (58,3%*) Ral: 14 (58,3%*) chemioterapia systemowa: 3 (21,4%*) ERBT: 6 (42,9%*)	319 (150-900)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana (zakres) wieku [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Typ histologiczny TC, n (%)	Rozsiew choroby, n (%)	Status choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
<i>Dadu 2014<sup>c</sup></i>	SOR = 800mg/d N = 51	29 (57)	średnia (SD): 54 (10)	bd.	PTC, konwencjonalny: 23 (45) PTC, FTC: 7 (14) PTC, wysokokomórkowy: 1 (2) PTC słabo zróżnicowane: 3 (6) FTC: 2 (4) FTC, Hürthle: 8 (16) FTC, izolowany: 2 (4) TC słabo zróżnicowany, nieokreślony: 5 (10)	płuca: 50 (98) kości: 16 (31)	bd.	bd.	średnia (SD): 346 (236)
	SOR < 800mg/d N = 24	13 (54)	średnia (SD): 53 (9)	bd.	PTC, konwencjonalny: 9 (37) PTC, FTC: 4 (17) PTC, wysokokomórkowy: 1 (4) PTC słabo zróżnicowane: 2 (8) FTC: 2 (8) FTC, Hürthle: 3 (13) FTC, izolowany: 3 (13) TC słabo zróżnicowany, nieokreślony: 0 (0)	płuca: 21 (88) kości: 8 (33)	bd.	bd.	średnia (SD): 343 (217)
<i>Gallo 2015</i>	20	7 (35)	56,5 (37-76)	0: 8 (40) 1: 11 (55) 2: 1 (5)	PDTC: 7 (35*) FTC/Hürthle: 9 (45*) PTC: 4 (20*)	bd.	PD: 20 (100%) (na podstawie kryteriów wyj-	tyreoidektomia: 20 (100) chemioterapia: 3 (15) ERBT: 7 (35)	94,8 (IQR: 21,4-181,2)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana (zakres) wieku [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Typ histologiczny TC, n (%)	Rozsiew choroby, n (%)	Status choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	15 (50)	średnia (zakres): 63 (31-89)	0: 19 (63) 1: 11 (37)	DTC: 27 (90)* MTC: 1 (3) ATC: 2 (7)^^^	bd.	PD: 30 (100)	chirurgia: 30 (100) Ral: 28 (93) radioterapia: 11 (37) chemioterapia: 5 (17) Inne: 0 (0)^##	bd.
<i>Hoftijzer 2009</i>	32	19 (61)	64 (53-82)	bd.	DTC: 32 (100) <sup>§</sup>	Płuca: bd. <sup>§</sup> kości: bd. <sup>§</sup> LA/DM: 9 (29) inne: 6 (19) <sup>*§§</sup>	PD: 32 (100)	Ral: 32 (100) radioterapia: 15 (47)	15,2 (3,7-30,0) <sup>@</sup> (włączeni chorzy: n = 32)
<i>Jerkovich 2019</i>	22	10 (45,5*)	61 (36-75)	0: 12 (54) 1: 10 (46)	PTC: 14 (64) FTC: 6 (27) Hürthle: 2 (9)	struktury szyi i śródpiersia: 14 (63) płuca: 14 (63) kości: 8 (36) inne: 2 (9)	PD: 22 (100)*	Ral: 22 (100)	średnia (SD): 487 (390)
<i>Kim 2018</i>	98	30 (31)	mediana (IQR): 65,6 (57,7-72,2)	bd.	PTC: 67 (68) FTC: 18 (18) PDTC: 12 (12) PTC i FTC: 1 (1)	płuca: 96 (98) węzły chłonne: 54 (55) kości: 36 (37) opłucna: 14 (14) wątroba: 2 (2) struktury głowy i szyi: 24 (24) inne: 7 (7)	PD: 98 (100*)	Ral: 98 (100) ERBT: 37 (38) ablacja RF: 6 (6) chemioterapia systemowa: 3 (3) chirurgia: 26 (27)	14,8 [GBq] (IQR: 7,7-22,2)
<i>Kim 2019</i>	85	33 (39)	55 (22-81)	bd.	PTC: 60 (71) FTC: 17 (20) PDTC: 8 (9)	płuca: 74 (87) kości: 30 (35) mózg: 10 (12)	PD: 85 (100%) (na podstawie kryteriów wyj-	Ral: 84 (99) TKI: 5 (6)	615 (150-1650)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana (zakres) wieku [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Typ histologiczny TC, n (%)	Rozsiew choroby, n (%)	Status choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
<i>Kim 2019a</i> <sup>&amp;&amp;&amp;&amp;</sup>	48	20 (41,7%)	62,0 (32,6-79,0)	0: 16 (33,3) 1: 24 (50,0) 2: 8 (16,7)	PTC: 35 (72,9%) FTC: 9 (18,8%) Hürthle: 1 (2,1%) PDTC: 3 (6,3%)	płuca: 41 (85,4) kości: 16 (33,3) mózg: 3 (6,3) wątroba: 2 (4,2) inne (nerki, śródpiersie): 2 (4,2)	bd.	wcześniejsza terapia systemowa: 0 (0%) Ral: 48 (100*)	730 (30-1580)
<i>Kloos 2009</i>	56	31 (55*)	PTCd: 67 (33-90) <sup>&amp;</sup> ; PTCe: 56 (27-76) <sup>&amp;</sup> ; non-PTC <sup>&amp;</sup> : 61 (44-86)	bd.	DTC: 52 (93*) <sup>§§</sup> ATC: 4 (7*)	w. chłonne: 53 (95)* płuca: 54 (96)* kości: 12 (21)* Inne: 8 (14)* <sup>§§§</sup>	PD: 33 (59)* <sup>††</sup> StD: 19 (34)* nieznany: 4 (7)*	Ral: 52 (91*) radioterapia: 26 (46)* chemioterapia: 11 (20)* inne: 21 (38)*	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	3 (37,5)*	55 (43-67)	bd.	PTC: 7 (87,5) FTC: 1 (12,5)	płuco: 87,5% węzły chłonne: 62,5% kości: 37,5% tkanki miękkie: 37,5% nerka: 12,5% tchawica: 12,5%	PD: 8 (100%)	Ral: 8 (100)	> 600 mCi <sup>b</sup> (620-1820)
<i>Marotta 2013</i>	17	8 (47)	61	0: 0 (0) 1: 5 (29) 2: 6 (35) 3: 6 (35) 4: 0 (0)	PTC: 7 (41) FTC: 10 (59)	węzły chłonne szyi: 17 (100) płuco: 15 (88) nawrót w łożo pęcherzykowe/tarczycy: 5 (29) węzły chłonne śródpiersia: 4 (24) wątroba: 8 (47) kości: 6 (35)	PD: 17 (100)	chemioterapia: 7 (41) EBRT: 7 (41)	bd.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana (zakres) wieku [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Typ histologiczny TC, n (%)	Rozsiew choroby, n (%)	Status choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
<i>Marotta 2017</i>	17	4 (24)	58	0: 4 (24) 1: 7 (41) 2: 6 (35) 3: 0 (0) 4: 0 (0)	PTC: 6 (35) FTC: 11 (65)	węzły chłonne szyjne: 17 (100) płuco: 14 (82) węzły chłonne śródpiersia: 8 (47) wątroba: 7 (41) kości: 4 (24)	PD: 17 (100%) (na podstawie kryteriów wyjściowych)	chemioterapia: 0 (0) EBRT: 5 (29) TKI: 2 (12)	bd.
<i>Massicotte 2014</i>	62	37 (60)	średnia (zakres): 61 (27-77)	bd.	PTC: 22 (35) FTC: 5 (8) Hürthle: 5 (8) PDTC: 13 (21) MTC: 17 (27)	węzły chłonne: 46 (74) płuco: 47 (76) kości: 28 (45) wątroba: 19 (31) opłucna: 13 (21) nadnercza: 6 (10)	PD w okresie 14 mies. przed badaniem: 57 (92) <sup>^^^</sup>	Ral: 38 (61) chemioterapia: 18 (29) radioterapia: 40 (65) TKI: 26 (42)	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	17	9 (52,9)	średnia (SD): 64,7 (11,7)	0: 9 (52,9) 1: 5 (29,4) 2: 2 (11,8) 3: 1 (5,9)	PTC: 9 (52,9) FTC: 2 (11,8) Hürthle: 6 (35,3)	kości: 2 (11,8) płuca + węzły chłonne: 4 (23,5) płuca + struktury głowy i szyi: 3 (17,6) płuca + kości: 2 (11,8) płuca + nadnercza: 1 (5,9) struktury głowy i szyi + węzły chłonne: 1 (5,9) płuca + węzły chłonne + struktury głowy i szyi: 3 (17,6) płuca + kości + nadnercza: 1 (5,9)	bd. (w kryteriach włączenia podano, że leczenie rozpoczynano u chorych z postępującą chorobą nowotworową)	Ral: 17 (100)	średnia (SD): 338,6 (187)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana (zakres) wieku [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Typ histologiczny TC, n (%)	Rozsiew choroby, n (%)	Status choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
<i>Pitoina 2014</i>	8	4 (50)	średnia (SD): 61 (12) (zakres: 48-73)	bd.	DTC: 8 (100)	w. chłonne: 2 (25)* płuca: 6 (75)* kości: 6 (75)*	PD: 8 (100)	chirurgia: 8 (100) Ral: 8 (100) radioterapia: 4 (50*) inne: 2 (25*)	średnia (SD): 810 (312)

*	obliczono na podstawie dostępnych danych;
**	w grupie chorych z DTC tylko 4 pacjentów otrzymywało sorafenib;
<sup>a</sup>	dane z dodatkowej publikacji <i>Schneider 2012</i> , prezentującej wyniki uaktualnionej analizy dla 31 chorych, którzy rozpoczęli leczenie sorafenibem; w publikacji źródłowej <i>Hoftijzer 2009</i> przedstawiono charakterystyki dla populacji włączonej do badania (N = 32), które były zbliżone do populacji poddanej leczeniu;
<sup>b</sup>	dane dotyczą 7 pacjentów;
<sup>c</sup>	w badaniu <i>Dadu 2014</i> pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy otrzymujące sorafenib w dawce początkowej 800 mg/d oraz < 800 mg/d;
&	przedstawiono dane odpowiednio dla docelowej kohorty chorych z PTC (PTCd: n = 19), oraz dla kohorty eksploracyjnej, z podziałem na pacjentów z PTC (PTCe: n = 22) i pacjentów z innym typem raka tarczycy (non-PTC: n = 15);
&&	charakterystyka przedstawiona jedynie dla populacji pacjentów z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy (DTC); u 16 pozostałych chorych stwierdzono MTC;
&&&	w próbie uwzględniono jeszcze jednego chorego z PDTC, który nie został uwzględniony w analizie, ponieważ udało się w niej wydzielić dane dla pozostałych pacjentów;
&&&&	w badaniu opisano także grupę 23 chorych leczonych lenwatynibem, która nie została uwzględniona w analizie;
^	w tym 2/19 (11%) chorych ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy;
^^	ATC lub niskozróżnicowany rak tarczycy;
^^^	u 5 chorych leczenie wrożono ze względu na dużą masę guza lub objawową chorobę;
§	w tym 2/32 (6%) chorych ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy;
§§	w tym 2/52 (4%) chorych ze słabo zróżnicowanym pęcherzykowym rakiem tarczycy;
§	w publikacji źródłowej <i>Hoftijzer 2009</i> podano, że większość włączonych pacjentów (30/32 [94%]) miała przerzuty w płucach, a u 14/32 (44%) stwierdzono przerzuty w kościach;
§§	w tym wyłącznie tarczycy i inne umiejscowienie przerzutów;
§§§	narządy wewnętrzne: wątroba, nerki lub nadnercza;
†	w tym u 28 (82%) chorych stwierdzono progresję radiologiczną, a u 6 (18%) progresję biochemiczną (zwiększenie stężenia Tg o 25%);
††	w tym u 28 (85%) chorych stwierdzono progresję wg RECIST, a u 5 (15%) progresję objawów;
#	podano odsetek w przeliczeniu na liczbę chorych z DTC, w obrębie których 17 miało obniżoną jodochwytność podczas leczenia Ral (chorzy z opornością na terapię), 1 miał przeciwskazania do terapii Ral z powodu obniżonej jodochwytności w badaniu diagnostycznym, a u innego chorego przeciwskazaniem były rozległe zmiany w obrębie dróg oddechowych; pozostali chorzy oceniani w badaniu mieli MTC i nie zostali uwzględnieni w analizie;
##	dane dotyczą wcześniejszej terapii inhibitorami kinaz;
@	przedstawiona mediana odnosi się do aktywności Ral stosowanej wcześniej u chorych w liczbie 1-4 podań, nie odpowiada więc całkowitej skumulowanej dawce przedstawionej w pozostałych badaniach, stąd znaczne różnice wartości w porównaniu do pozostałych prób;
LA	miejscowo zaawansowany (ang. <i>locally advanced</i> ) rak tarczycy, w tym: zmiany w łożu tarczycy (n = 5), szyjnych węzłach chłonnych (n = 4);
DM	przerzuty odległe (ang. <i>distant metastases</i> );
ATC	anaplastyczny rak tarczycy (ang. <i>anaplastic thyroid cancer</i> );
MTC	rdzeniasty rak tarczycy (ang. <i>medullary thyroid cancer</i> );
Ral	leczenie jodem radioaktywnym (z ang. <i>radioactive iodine</i> );
ERBT	napromienianie z pól zewnętrznych (z ang. <i>external beam radiation therapy</i> ); RF
	ablacja falami o częstotliwości radiowej (z ang. <i>radiofrequency ablation</i> ).

**Nexavar (sorafenib)** | w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Przeważnie w opisywanych badaniach sorafenib stosowano u wszystkich lub większości pacjentów w dawce zgodnej z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego, a więc wyjściowo w całkowitej dawce dobowej wynoszącej 800 mg (doustnie 400 mg BID). Dodatkowo w badaniu *Gallo 2015* w przypadku pacjentów z istotnymi chorobami współwystępującymi stosowano dawkę 600 mg/dobę, w próbie *Massicotte 2014* i *Molina-Vega 2018* pacjenci mogli otrzymać dawkowanie w postaci 400 mg raz dziennie, a w badaniu *Dadu 2014* wyróżniono podgrupę pacjentów otrzymujących dawkę wyjściową sorafenibu < 800 mg/dobę. W próbie *Kim 2019a* sorafenib stosowano w dawce początkowej 400 mg BID, 600 mg dziennie lub ≤ 400 mg dziennie. W czterech analizowanych próbach (*Bugalho 2016*, *Kim 2018*, *Kim 2019* i *Marotta 2017*) nie odnaleziono szczegółów na temat dawkowania stosowanego sorafenibu. W badaniach, w których wyróżniono osobne dane dla populacji DTC, mediana okresu leczenia mieściła się w zakresie 4-22 miesięcy (w zależności od analizowanego podtypu DTC).

W części badań podano do kiedy kontynuowano analizowaną terapię – w próbie *Ahmed 2011* była ona prowadzona do uzyskania co najmniej choroby stabilnej wg RECIST w 12. miesiącu leczenia, w badaniu *Capdevila 2012* do momentu udowodnienia korzyści klinicznej (częściowa odpowiedź lub choroba stabilna wg RECIST) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, a w próbie *Kloos 2009* do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, chorób uniemożliwiających dalszą terapię lub rezygnacji pacjenta (dodatkowo w badaniu tym terapię uznawano za całkowicie zakończoną również w przypadku wstrzymania podawania leku na dłużej niż 21 dni). Ponadto, w badaniu *Hoftijzer 2009* bezpośrednio określono wyjściowy okres leczenia wynoszący 6 miesięcy, po którym następowała pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie według RECIST. Po tym czasie pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią albo stabilizacją choroby mogli kontynuować terapię.

W większości analizowanych prób pacjentom podawano tylko sorafenib. Inne terapie (sunitynib, wanedanib, lenwatynib, aksytynib czy pazopanib w pierwszej lub kolejnej linii leczenia) oceniano natomiast w próbach *Chrisoulidou 2015*, *Jerkovich 2019*, *Massicotte 2014*, *Kim 2019a* i *Molina-Vega 2018*, ale wyniki dla nich nie zostały opisane w niniejszym raporcie, więc w poniższej tabeli nie podano szczegółów ich dawkowania.

W większości analizowanych prób dopuszczano redukcję dawki, tymczasowe wstrzymanie leczenia sorafenibem czy jego całkowite zakończenie związane z pojawiającymi się zdarzeniami niepożądanymi.

<b>Nexavar (sorafenib)</b>	w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym
----------------------------	--



Danych o modyfikacjach leczenia sorafenibem nie odnaleziono natomiast w próbach *Marotta 2017* i *Molina-Vega 2018*. W badaniach, w których wyróżniono osobne dane dla populacji DTC i sorafenibu (dla próby *Dadu 2014* uwzględniono dane z podgrupy SOR800), częstość redukcji dawki mieściła się w zakresie 50-62%, natomiast tymczasowego przerwania leczenia wynosiła 43% i 65%.

Autorzy badań *Ahmed 2011*, *Capdevila 2012*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* i *Kim 2018* podali informacje o dodatkowym leczeniu, które stanowiła terapia hormonalna stosowana w celu utrzymania wymaganego stężenia T4 i/lub TSH, a także leki w celu kontroli określonych działań niepożądanych. W próbach *Gupta-Abramson 2008* i *Hoftijzer 2009* w przypadku utraty masy ciała chorzy otrzymywali zalecenia dietetyczne i suplementację diety (oraz megestrol celem poprawy łaknienia dodatkowo w pierwszej próbie). Ponadto, w badaniach tych stosowano odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia HFSR (*Gupta-Abramson 2008*) i nadciśnienia tętniczego krwi (*Hoftijzer 2009*).

Szczegóły dotyczące procedur medycznych stosowanych w opisywanych badaniach zawiera tabela poniżej – gdzie było to możliwe podawano informacje dotyczące tylko podgrupy pacjentów z DTC, natomiast przy badaniach, w których przedstawiono informacje dla całej populacji badania, uwzględniającej także inne rodzaje raka tarczycy, zastosowano odpowiednie znaczniki.

Tabela 28. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji, włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

Badanie	Interwencja	Modyfikacje/zakończenie leczenia	Dodatkowe leczenie/procedury medyczne
<i>Ahmed 2011</i>	<b>Sorafenib</b> – 400 mg BID (terapia mogła być kontynuowana w przypadku uzyskania co najmniej choroby stabilnej wg RECIST w 12. miesiącu leczenia – chorego wykluczano z badania w momencie wystąpienia progresji radiologicznej).  Mediana czasu trwania leczenia: 16,5 miesiąca <sup>&amp;</sup>	Redukcja dawki do 400 mg/dzień lub 400 mg co drugi dzień w celu kontroli poważnej toksyczności; dopuszczano również czasowe wstrzymanie leczenia.  Zakończenie leczenia: 9/34 (26,5%*) <sup>&amp;</sup>  Tymczasowe przerwanie terapii: 28* (82%) <sup>&amp;</sup>  Redukcja do dawki 400 mg dziennie: 27* (79%; u 33% z nich konieczna była dalsza redukcja dawki do 400 mg co drugi dzień) <sup>&amp;</sup>	■ tyroksyna (N = 34; 100%)
<i>Benekli 2014</i>	<b>Sorafenib</b> – najczęściej chorzy rozpoczęli terapię w dawce 400 mg BID (24 pacjentów, 80%) <sup>1</sup> .  Mediana trwania terapii sorafenibem w podgrupie DTC: 15 (zakres: 2-49) miesięcy. Mediana czasu stosowania sorafenibu w całej populacji badania wyniosła 12 (zakres: 1-49) miesięcy <sup>1</sup> .	Redukcja dawki: 7/30 (23%*) <sup>1</sup>  Wzrost dawki do 400 mg BID: 1/30 (3%*) <sup>1</sup>	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Interwencja	Modyfikacje/zakończenie leczenia	Dodatkowe leczenie/procedury medyczne
	Mediana dawki leczenia (zakres): 800 (400-800) mg/dzień <sup>1</sup> .		
<i>Bugalho 2016</i>	<b>Sorafenib</b> – nie podano szczegółów na temat dawkowania.	Przerwanie terapii u wszystkich analizowanych pacjentów.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	<b>Sorafenib</b> – w dawce 400 mg BID do momentu udowodnienia korzyści klinicznej (częściowa odpowiedź lub choroba stabilna wg RECIST) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	Większość odnotowanych AEs była kontrolowanych poprzez opóźnienie terapii lub redukcję dawki. Redukcja dawki z powodu toksyczności: 12 (35%)****	Badacze zaznaczyli, że podczas terapii sorafenibem nie było konieczne zwiększenie dawki lewotyrosyny.
<i>Chrisoulidou 2015</i>	<b>Sorafenib</b> – w dawce 400 mg BID. Mediana trwania terapii sorafenibem w podgrupie DTC: 4* (zakres: 1-6) miesiące <sup>2</sup> .	2 (50%) chorych zakończyło leczenie z powodu poważnych AEs.	bd.
<i>Dadu 2014</i>	<b>Sorafenib</b> – w badaniu wyróżniono dwie podgrupy w zależności od schematu dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podgrupa SOR800: w dawce 800 mg/dzień jako dawka początkowa</li> <li>▪ podgrupa SOR&lt;800: w dawce &lt;800 mg/dzień jako dawka początkowa (w podgrupie tej tylko 1 chory otrzymywał sorafenib w dawce początkowej 200 mg/dzień, pozostali otrzymywali w dawce 400 mg/dzień)</li> </ul>	<p><u>Grupa SOR800:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakończenie leczenia ogółem: 42 (82%*)</li> <li>▪ zakończenie leczenia z powodu progresji: 33/42 (79%)</li> <li>▪ zakończenie leczenia z powodu toksyczności: 9/42 (21%)</li> <li>▪ redukcja dawki i przerwanie leczenia: 46 (90%*)</li> <li>▪ redukcja dawki: 27/46 (59%)</li> </ul> <p><u>Grupa SOR&lt;800:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakończenie leczenia ogółem: 22 (92%*)</li> <li>▪ zakończenie leczenia z powodu progresji: 20/22 (91%)</li> <li>▪ zakończenie leczenia z powodu toksyczności: 2/22 (9%)</li> <li>▪ redukcja dawki i przerwanie leczenia: 21 (88%*)</li> <li>▪ redukcja dawki: 9/21 (43%)</li> <li>▪ przerwanie leczenia: 14/21 (67%)</li> </ul>	bd.
<i>Gallo 2015</i>	<b>Sorafenib</b> – pacjenci rozpoczynali leczenie sorafenibem w dawce 800 mg/dobę (2 razy tabletki 200 mg BID) lub 600 mg/dobę w przypadku istotnych chorób współwystępujących, utrzymując TSH-supresyjne dawki L-tyrosyny. Mediana trwania terapii sorafenibem: 5,75 (95% CI: 0,99; 8,02) miesiąca***. Dawka skumulowana wyniosła 94800 mg (zakres międzykwartylowy: 21400-181200 mg)***. Średnia dzienna dawka wyniosła 601,73 mg***.	Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w maksymalnej dawce wymagali jej redukcji lub czasowego przerwania terapii w celu uzyskania kontroli pojawiających się AEs. W momencie zakończenia obserwacji 3 chorych nadal otrzymywało terapię***.	bd.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Interwencja	Modyfikacje/zakończenie leczenia	Dodatkowe leczenie/procedury medyczne
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	<b>Sorafenib</b> – doustnie 400 mg BID (cykl leczenia zdefiniowano jako 4-tygodniowy). mediana czasu trwania leczenia: 6,2 mies.*/**	Dostosowanie dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia w celu kontroli toksyczności. Redukcja dawki w celu kontroli toksyczności: 14 (47%)** Tymczasowe przerwanie leczenia: 19 (63%)**	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie hormonalne<sup>S</sup></li> <li>leki przeciwzapalne w przypadku HFSR</li> <li>zalecenia dietetyczne i suplementacja w przypadku utraty masy ciała <ul style="list-style-type: none"> <li>megestrol (800 mg/dzień) celem poprawy łaknienia (n = 6; 20%*)</li> </ul> </li> </ul>
<i>Hoftijzer 2009**</i>	<b>Sorafenib</b> – w dawce początkowej 400 mg BID przez 26 tygodni; możliwość kontynuacji u chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią albo chorobą stabilną wg RECIST do momentu stwierdzenia progresji wg RECIST. Mediana (zakres) czasu trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza wstępna: 7,4 (0,1-18,2) miesięcy*</li> <li>analiza uaktualniona: 15 (0,1-39) miesięcy<sup>#</sup></li> </ul> Mediana dawki w 26. tygodniu: 400 mg/dzień Mediana (zakres) dawki <sup>^^^</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>w 3. i 6. miesiącu: 600 (200-800) mg/dzień</li> <li>w 12. miesiącu: 600 (400-800) mg/dzień</li> </ul> Średnia (SD) dawka <sup>^^^</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>w 3. miesiącu: 671 (198) mg/dzień</li> <li>w 6. miesiącu: 584 (230) mg/dzień</li> <li>w 12. miesiącu: 562 (175) mg/dzień</li> </ul>	Dostosowanie dawki w celu kontroli toksyczności. Redukcja dawki w celu kontroli toksyczności <sup>^^^</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>w 3. miesiącu: 13 (42%)</li> <li>w 6. miesiącu: 16 (52%)</li> <li>w 12. miesiącu: 18 (58%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia zastępcza tyroksyną<sup>^</sup></li> <li>po włączeniu: I131<sup>^^</sup> następnie po 3 dniach scyntygrafia całego ciała i 1 dzień po pierwszej scyntygrafii rozpoczęcie leczenia sorafenibem</li> <li>suplementacja mineralna, zalecenia dietetyczne, żywienie dojelitowe w przypadku utraty masy ciała</li> <li>leki obniżające ciśnienie w celu kontroli nadciśnienia tętniczego krwi</li> </ul>
<i>Jerkovich 2019</i>	<b>Sorafenib</b> – wszyscy pacjenci otrzymali dawkę 400 mg BID jako dawkę początkową (21 chorych, którzy otrzymali sorafenib w 1 linii leczenia <sup>3</sup> ). Mediana okresu leczenia ogółem: 11,2 (zakres: 4,8-79,6) miesiąca <sup>3</sup> . Mediana okresu trwania terapii wśród 18 pacjentów leczonych sorafenibem w 1 linii leczenia wynosiła 9,5* (zakres: 4-79).	Redukcja dawki: 13 (62%) Tymczasowe przerwanie: 9 (43%) 1 chory zakończył leczenie sorafenibem definitywnie z powodu niewydolności serca.	bd.
<i>Kim 2018***</i>	<b>Sorafenib</b> - doustnie, nie podano szczegółów na temat dawkowania. Średnia dawka dzienna: 666 +/- 114 mg.	Redukcja dawki, przerwania tymczasowe leczenia i zakończenie terapii z powodu AEs: odpowiednio 19 (19%), 38 (39%) i 13 (13%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L-tyroksyna w celu supresji TSH: 98 (100%)</li> </ul>
<i>Kim 2019***</i>	<b>Sorafenib</b> – nie podano szczegółów na temat dawkowania Średnia dawka: 602 mg.	Dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii. Redukcja dawki lub tymczasowe prze-	bd.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Interwencja	Modyfikacje/zakończenie leczenia	Dodatkowe leczenie/procedury medyczne
		<p>przerwanie leczenia: 49%</p> <p>Modyfikacja dawki: 64%</p> <p>Czas do zastosowania modyfikacji: 0,9 miesiąca</p>	
Kim 2019a <sup>&amp;&amp;</sup>	<p><b>Sorafenib</b> – w dawce początkowej 400 mg dwa razy dziennie (41,7% chorych) lub 600 mg dziennie (33,3%) lub ≤ 400 mg dziennie (25,0%); na końcu obserwacji sorafenib w dawce 800 mg otrzymywało 14,6% chorych, a pozostali chorzy otrzymywali lek w dawce zredukowanej: ≤ 400 mg dziennie (41,7%) lub 600 mg dziennie (43,8%)</p>	<p>Zakończenie leczenia z powodu AEs: 4 (8,3%)</p> <p>Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby: 17 (35,4%)</p> <p>Zakończenie leczenia z powodu zgonu: 5 (10,4%)</p> <p>Zmniejszenie dawki leku z powodu AEs: 27 (56,3%)</p>	bd.
Kloos 2009	<p><b>Sorafenib</b> – doustnie 400 mg BID, bez lub z jedzeniem.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, chorób uniemożliwiających dalszą terapię lub rezygnacji pacjenta. Terapię uznawano za całkowicie zakończoną również w przypadku wstrzymania podawania leku na dłużej niż 21 dni.</p> <p>Mediana okresu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PTC – docelowa kohorta (n = 19): 14 miesięcy</li> <li>▪ PTC – kohorta eksploracyjna (n = 22): 22 miesiące</li> <li>▪ HTC/FTC (n = 11): 11 miesięcy</li> </ul>	<p>Redukcja dawki do 600 mg/dzień lub 400 mg/dzień w celu kontroli toksyczności; możliwy był powrót do dawki wyjściowej.</p> <p>Czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku niehematologicznych AEs związanych z terapią (≥ 3. stopnia lub ≥ 2. stopnia, ale nawracających) lub HFSR ≥ 2. stopnia; wznowienie leczenia w przypadku kontroli objawów do ≤ 1. stopnia.</p> <p>Redukcja dawki we wszystkich wymienionych obok grupach: 29/52 (56%*)</p> <p>Mediana czasu do redukcji dawki (zakres) [miesiące]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PTC – docelowa kohorta (n = 19): 1,5 (1-12)</li> <li>▪ PTC – kohorta eksploracyjna (n = 22): 4,5 (0,5-26)</li> <li>HTC/FTC (n = 11): 1,7 (0,5-9,5)</li> </ul> <p>Redukcja dawki wymagana w celu poprawy nietolerancji leku: 52%</p>	bd.
Luo 2014	<p><b>Sorafenib</b> – w dawce początkowej 400 mg BID doustnie (wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego, otrzymywali sorafenib do momentu wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności).</p>	<p>Redukcja dawki i tymczasowe przerwanie leczenia były dopuszczalne w przypadku wystąpienia toksyczności. 5 chorych (62,5%) wymagało redukcji dawki z powodu AEs. Mediana czasu do redukcji dawki dla wszystkich obserwowanych toksyczności wynosiła 56 (zakres: 20-82) dni.</p>	bd.
Marotta 2013	<p><b>Sorafenib</b> – w dawce początkowej 400 mg BID doustnie.</p>	<p>Wszyscy chorzy wymagali redukcji dawki i/lub tymczasowego przerwania leczenia w celu kontroli pojawiających się AEs. Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 16 dni.</p>	bd.
Marotta 2017	<p><b>Sorafenib</b> – nie podano szczegółów na temat dawkowania.</p>	bd.	bd.

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Interwencja	Modyfikacje/zakończenie leczenia	Dodatkowe leczenie/procedury medyczne
<i>Massicot-te 2014</i>	<b>Sorafenib</b> – 400 mg BID lub raz dziennie <sup>5</sup> . Mediana okresu trwania leczenia sorafenibem wśród pacjentów z DTC: 7 (zakres: 3-28) miesięcy.	Odnotowano 34 redukcje dawki, 6 tymczasowych przerw terapii i 6 zakończeń leczenia (u 26 chorych spośród 39 pacjentów z DTC leczonych SOR).	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	<b>Sorafenib</b> – w dawce 400 mg BID doustnie (10 [56%*] chorych) lub 200 mg BID doustnie (8 [44%*]) <sup>4</sup> . Średnia dawka podtrzymująca: 416,3 ± 57,7 mg dziennie.	bd.	bd.
<i>Pitoina 2014</i>	<b>Sorafenib</b> – w dawce 400 mg BID (chorego wykluczano z badania w momencie wystąpienia progresji radiologicznej) Średni czas trwania leczenia: 12 (SD: 3, zakres: 6-16) miesięcy.	U 2 (25%) chorych dawka sorafenibu została zredukowana do 400 mg/dzień, a u dwóch innych do 600 mg/dzień (z powodu AEs). Dwóch kolejnych chorych pozostawało na terapii maksymalną dawką (800 mg/dzień; jeden chorych po 16 miesiącach leczenia).	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane dla całej populacji badania, z uwzględnieniem pacjentów z rdzeniastym lub słabo zróżnicowanym/anaplastycznym TC;

\*\*\* dane dla całej populacji badania, z uwzględnieniem pacjentów ze słabo zróżnicowanym TC;

\*\*\*\* dane dla całej populacji badania, z uwzględnieniem podgrup pacjentów z rdzeniastym i anaplastycznym TC;

& dane dla całej populacji badania, z uwzględnieniem pacjentów z rdzeniastym i słabo zróżnicowanym TC;

&& w badaniu wyróżniono także grupę pacjentów leczonych lenwatinibem, która nie została uwzględniona w niniejszym raporcie;

<sup>5</sup> wiadomo, że u 10/34 (33%) chorych zostało skierowanych do endokrynologa w celu dostosowania schematu terapii hormonalnej z powodu zwiększenia stężenia TSH > 0,10 mU/l;

<sup>^</sup> wiadomo, że u 11/32 (34%) chorych konieczna była redukcja lub zwiększenie dawki tyroksyny w celu utrzymania wymaganego stężenia T4 i TSH;

<sup>^^</sup> 7 dni przed podaniem I131 chorym zalecano dietę ubogą w jod, a przez 2 wcześniejsze następujące po sobie dni podawano im domięśniowo 0,9 mg rFSH;

<sup>^^^</sup> dane z publikacji *Schneider 2012*;

<sup>#</sup> dane przedstawiono w tabeli z wynikami uaktualnionej oceny skuteczności (*Schneider 2012*); w tekście publikacji podano taki sam zakres okresu leczenia – od 0,1 do 39 miesięcy, ale medianę wynoszącą 9,2 miesiąca;

<sup>1</sup> dane dla całej populacji badania, obejmującej zarówno chorych z DTC, jak i pacjentów z MTC;

<sup>2</sup> dane dla chorych z DTC; w badaniu poza sorafenibem niektórzy chorzy otrzymywali także sunitynib i wandetanib, ponadto u części chorych występował MTC, a nie DTC;

<sup>3</sup> poza nimi w 1 linii leczenia 1 chorych otrzymywał lenwatinib. U 7 pacjentów otrzymujących sorafenib konieczne było zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci lenwatinibu, a u jednego także trzeciej linii z użyciem pazopanibu;

<sup>4</sup> oprócz sorafenibu chorzy otrzymywali także lenwatinib lub aksytynib w 1 lub kolejnych liniach leczenia;

<sup>5</sup> oprócz pacjentów leczonych sorafenibem, wyróżniono chorych otrzymujących sunitynib lub wandetanib.

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 6.4 Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej sorafenibu u chorych ze przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), opornym na leczenie RaI, przeprowadzono na podstawie 19 odnalezionych badań bez randomizacji. Danych takich nie przedstawiono w badaniu *Kim 2019a*.

W niniejszym raporcie uwzględniano dane dotyczące pacjentów z wysokozróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, w tym FTC, PTC lub HTC) leczonych sorafenibem i we włączonych badaniach przedstawiono takie dane dla przynajmniej jednego punktu końcowego oceny skuteczności. Wyniki w wybranych podgrupach (w szczególności w podziale na poszczególne histologie nowotworu), jeśli były prezentowane w danym badaniu, również zostały przedstawione.

### 6.4.1 Odpowiedź na leczenie

Autorzy wszystkich badań oceniali odpowiedź radiologiczną na leczenie według kryteriów RECIST. Wyróżniano odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR), stabilizację choroby (StD), oraz progresję (PD). Dodatkowo, autorzy badań wyróżniali obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) – sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej, a także korzyść kliniczną (CB) – sumę odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej. W niektórych badaniach wyróżniano trwałą stabilizację choroby (DStD), którą definiowano jako stabilną chorobę utrzymującą się przez przynajmniej pół roku, a także trwałą odpowiedź na leczenie, definiowaną jako odpowiedź częściowa lub chorobę stabilną utrzymującą się przez przynajmniej pół roku (DCR). Dane dotyczące rodzaju i częstości występowania odpowiedzi na leczenie zamieszczono w tabeli poniżej. Odsetki chorych z poszczególnym rodzajem odpowiedzi zostały przeliczone na populację, w której ocenę prowadzili autorzy danego badania (przy każdym typie odpowiedzi zaznaczono, na jaką liczbę chorych obliczano odsetek). Ponieważ w części badań populacja docelowa niniejszej analizy nie stanowiła całej ocenianej populacji, w tabeli zaznaczono odpowiednio dla jakiej grupy prezentowano wyniki. Dodatkowo, przedstawiono również ocenę w podgrupach (w szczególności podgrupach wyróżnionych na podstawie histologii nowotworu), jeśli takie wyniki były prezentowane w publikacjach. Ponieważ ocena odpowiedzi dotyczyła różnych okresów obserwacji/leczenia, w tabeli zamieszczono informację o okresie, w którym prowadzono ocenę odpowiedzi. Wartości ORR lub CB, jeśli nie były prezentowane w badaniu, były obliczane jako suma odpowiednich kategorii odpowiedzi. W badaniach *Ahmed 2011* (dane po 12 miesiącach) oraz *Benekli 2014* podano jedynie odsetek chorych z ORR, i nie udało się ustalić liczby pacjentów oraz całkowitej liczby osób, dla których liczono ten odsetek.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 29. Odpowiedź obiektywna na leczenie u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

Badanie	Oceniana grupa	Okres leczenia/obserwacji	n/N (%*)					
			CR	PR	StD	PD	ORR	CB
Ahmed 2011 <sup>§</sup>	podgrupa z DTC	6 mies.	0/19 (0,0%)	3/19 (15,8%)	13/19 (68,4%)	0/19 (0,0%)	3/19 (15,8%)	16/19 (84,2%)
		12 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	18,0%	bd.
Gupta-Abramson 2008 <sup>§</sup>	podgrupa z DTC	≥ 4 mies. <sup>§§</sup>	0/22 (0,0%)	7/22 (31,8%)	15/22 (68,2%)	0/22 (0,0%)	7/22 (31,8%)	22/22 (100,0%)
Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012) <sup>^</sup>	cała populacja badania	6 mies.	0/32 (0,0%)	8/32 (25,0%)	11/32 (34,4%)	7/32 (21,9%)	8/32 (25,0%)	19/32 (59,4%)
	Chorzy z przerzutami w kościach		0/14 (0,0%)	5/14 (35,7%)	7/14 (50,0%)	0/14 (0,0%)	5/14 (35,7%)	12/14 (85,7%)
	Chorzy bez przerzutów w kościach		0/18 (0,0%)	3/18 (16,7%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)	3/18 (16,7%)	7/18 (38,9%)
	PTC		0/9 (0,0%)	2/9 (22,2%)	6/9 (66,7%)	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)	8/9 (88,9%)
	PTC <i>follicular variant</i>		0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)	0/3 (0,0%)	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)
	FTC		0/14 (0,0%)	4/14 (28,6%)	5/14 (35,7%)	5/14 (35,7%)	4/14 (28,6%)	9/14 (64,3%)
	Populacja <i>per-protocol</i>		mediana (zakres): 25 (3,5-39) mies.	0/26 (0,0%)	8/26 (30,8%)	3/26 (11,5%)	15/26 (57,7%)	8/26 (30,8%)
Kloos 2009	podgrupa z DTC	0,25-33 mies.	0/52 (0,0%)	6/52 (11,5%) <sup>#</sup>	34/52 (65,4%) DStD: 29/52 (55,8%)	6/52 (11,5%)	6/52 (11,5%)	40/52 (76,9%)
Pitoia 2014	cała populacja badania	średnia (zakres): 12 (6-16) mies.	0/8 (0,0%)	1/8 (12,5%)	5/8 (62,5%)	2/8 (25,0%)	1/8 (12,5%)	6/8 (75,0%)
Benekli 2014	podgrupa z DTC	Mediana (zakres): 12 (2-49) mies.	bd.	bd.	6/14 (42,9%)	bd.	14,0%	bd.

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Oceniana grupa	Okres leczenia/obserwacji	n/N (%*)					
			CR	PR	StD	PD	ORR	CB
Bugalho 2016	podgrupa z DTC	Mediana (zakres): 11,5 (4-14)* mies.	0/4 (0,0%)	0/4 (0,0%)	1/4 (25,0%)	3/4 (75,0%)	0/4 (0,0%)	1/4 (25,0%)
Chrisoulidou 2015	podgrupa z DTC	Mediana (zakres): 4 (1-6)* mies.	0/4 (0,0%)	0/4 (0,0%)	2/4 (50,0%)	0/4 (0,0%)	0/4 (0,0%)	2/4 (50,0%)
Gallo 2015	cała populacja badania	3 mies.	0/14 (0,0%)	5/14 (35,7%)	8/14 (57,1%)	1/14 (7,1%)	5/14 (35,7%)	13/14 (92,9%)
		6 mies.	0/14 (0,0%)	1/14 (7,1%)	6/14 (42,9%)	4/14 (28,6%)	1/14 (7,1%)	7/14 (50,0%) DCR: 7/14 (50%)
Jerkovich 2019	cała populacja badania	Mediana (zakres): 9,5 (4-79)* mies.	0/18 (0,0%)	2/18 (11,1%)	DStD: 13/18 (72,2%)	3/18 (16,7%) <sup>\$\$\$</sup>	2/18 (11,1%)	15/18 (83,3%)
	cała populacja badania, odpowiedź na końcu obserwacji	bd.	0/18 (0,0%)	0/18 (0,0%)	7/18 (38,9%)	11/18 (61,1%)	0/18 (0,0%)	7/18 (38,9%)
Kim 2019 <sup>^</sup>	cała populacja badania	Mediana (zakres): 9,5 (4-79)* mies.	0/78 (0,0%)	8/78 (10,3%)	DStD: 52/78 (66,7%)	bd.	8/78 (10,3%)	60/78 (76,9%)
Kim 2018	cała populacja badania	Mediana (IQR): 7,7 (3,7; 15,3)	0/98 (0,0%)	25/98 (25,5%)	64/98 (65,3%) DStD: 41/98 (41,8%)	37/98 (37,8%) <sup>^^</sup>	25/98 (25,5%)	89/98 (90,8%) DCR: 66/98 (67,3%)
		Mediana (IQR): 12,3 (6,1; 24,3)	0/98 (0,0%)	bd.	bd.	45/98 (45,9%)	bd.	bd.
Marotta 2017	cała populacja badania	Mediana obserwacji: 17 mies.	0/17 (0,0%)	6/17 (35,3%)	8/17 (47,1%)	3/17 (17,6%)	6/17 (35,3%)	14/17 (82,4%)

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Badanie	Oceniana grupa	Okres leczenia/obserwacji	n/N (%*)					
			CR	PR	StD	PD	ORR	CB
<i>Molina-Vega 2018</i>	podgrupa leczona sorafenibem	3 miesiące	0/16 (0,0%)	4/16 (25,0%)	8/16 (50,0%)	1/16 (6,3%)	4/16 (25,0%)	12/16 (75,0%)
		6 miesięcy	0/16 (0,0%)	2/16 (12,5%)	9/16 (56,3%)	1/16 (6,3%)	2/16 (12,5%)	11/16 (68,8%)
		12 miesięcy	0/16 (0,0%)	1/16 (6,3%)	8/16 (50,0%)	3/16 (18,8%)	1/16 (6,3%)	9/16 (56,3%)
		18 miesięcy	0/16 (0,0%)	1/16 (6,3%)	6/16 (37,5%)	1/16 (6,3%)	1/16 (6,3%)	7/16 (43,8%)
		24 miesiące	0/16 (0,0%)	0/16 (0,0%)	7/16 (43,8%)	0/16 (0,0%)	0/16 (0,0%)	7/16 (43,8%)
<i>Capdevila 2012</i>	podgrupa z DTC		0/16 (0,0%)	3/16 (18,8%)	8/16 (50,0%)	4/16 (25,0%)	3/16 (18,8%)	11/16 (68,8%)
	podgrupa z PTC	bd.	0/7 (0,0%)	1/7 (14,3%)	3/7 (42,9%)	3/7 (42,9%)	1/7 (14,3%)	4/7 (57,1%)
	podgrupa z FTC		0/9 (0,0%)	2/9 (22,2%)	5/9 (55,6%)	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)	7/9 (77,8%)
<i>Luo 2014</i>	cała populacja badania	6 miesięcy	0/8 (0,0%)	4/8 (50,0%)	3/8 (37,5%)	1/8 (12,5%)	4/8 (50,0%)	7/8 (87,5%) DCR: 5/8 (62,5%)
	cała populacja badania, odpowiedź na końcu obserwacji	bd.	bd.	bd.	bd.	4/8 (50%)	bd.	bd.
<i>Marotta 2013</i>	cała populacja badania	bd.	0/17 (0,0%)	5/17 (29,4%)	7/17 (41,2%)	3/17 (17,6%)	5/17 (29,4%)	12/17 (70,6%) DCR: 8/12 (66,7%)
<i>Massicotte 2014</i>	podgrupa leczona sorafenibem	Mediana 7 (zakres: 3; 28)	0/39 (0,0%)	6/39 (15,4%)	30/39 (76,9%) DStD: 15/39 (38,5%)	3/39 (7,7%)	6/39 (15,4%)	36/39 (92,3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytano z wykresu, wykorzystując dane dla histologii składających się na DTC;

§§ ocenę wykonywano 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia u ostatniego włączonego pacjenta;

§§§ progresja w ciągu pierwszych 5 miesięcy terapii;

^ w badaniu *Kim 2019* podano, że mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 4,2 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 7 (zakres 3-25,8) miesięcy, w badaniu *Hoftijzer 2009* w dłuższej analizie, podano że mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi wyniosła 29,6 (zakres: 3-33) miesiąca, natomiast mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi stabilnej wyniosła 26,5 (zakres: 3-38) miesiąca;

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

---

# PR odnotowano wyłącznie u chorych z PTC (n = 41); mediana (zakres) czasu do wystąpienia PR u chorych nieleczonych chemioterapią n = 33): 12 (2-12) mies., u chorych leczonych chemioterapią (n = 8): 20 (bd.) mies.; mediana (zakres) czasu trwania PR odpowiednio: 9 (6-14) mies. i 6 (bd.) mies.;

NA brak możliwości oceny (z ang. *not available*).

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Porównanie odpowiedzi na leczenie pomiędzy analizowanymi badaniami było utrudnione z uwagi na różnice w liczebności populacji, a także różnice w okresie obserwacji. W dwóch analizowanych próbach, gdzie uwzględniono tylko 4 chorych (*Bugalho 2016* i *Chrisoulidou 2015*), nie zaobserwowano żadnego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W pozostałych próbach ogółem odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie mieścił się w zakresie od 10,3% do 50% wśród ocenianych populacji, natomiast przy uwzględnieniu wyników dla specyficznych podgrup wynosił maksymalnie 66,7% – należy jednak zaznaczyć, że wartość ta została odnotowana w badaniu *Hoftijzer 2009* w podgrupie chorych z PTC (wariant foliularny, ang. *follicular variant*), która obejmowała jedynie 3 osoby. Na obiektywną odpowiedź składały się jedynie przypadki częściowej odpowiedzi, gdyż w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Uzyskane wyniki nie wskazują jednoznacznie, by odpowiedź zależała od czasu leczenia, gdyż w krótszych bądź dłuższych okresach oceny różnych badań można było odnaleźć zbliżone odsetki chorych z ORR. Niemniej jednak w badaniu *Molina-Vega 2018*, gdzie podano konsekwentnie wyniki po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia, obserwowano spadek odsetka ORR. Obserwowane spadki ORR w dłuższych okresach w większości przypadków nie były spowodowane progresją choroby, a uzyskaniem choroby stabilnej. Odsetki korzyści klinicznej, która uwzględnia stabilizację choroby, były wysokie i wynosiły od 25% do 100%. Odsetek progresji w większości przypadków był niski i nie przekraczał 20%; w niektórych badaniach obserwowano wyższe wartości, do 75%, jednak dotyczyły one albo badań z małą populacją (kilku chorych), albo długich okresów obserwacji czy wyników na końcu obserwacji (tzn. przypadków gdzie zaprezentowano ostatni dostępny wynik odpowiedzi na leczenie, a nie najlepszą odpowiedź w całym okresie obserwacji).

Ponadto autorzy badania *Hoftijzer 2009* po pierwszych 6 miesiącach leczenia zaobserwowali istotnie większą częstość występowania progresji choroby u pacjentów z przerzutami w kościach w porównaniu do chorych bez takich przerzutów ( $p = 0,005$ ). Nie zaobserwowali oni natomiast istotnego wpływu płci ( $p = 0,593$ ) i wieku chorych ( $p = 0,172$ ), wyjściowego stadium zaawansowania nowotworu w klasyfikacji TNM ( $p = 0,488$ ), typu histologicznego nowotworu ( $p = 0,614$ ) i obecności mutacji BRAFV600E ( $p = 0,760$ ) na odpowiedź radiologiczną na leczenie sorafenibem.

#### 6.4.2 Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg

Tyreoglobulina (Tg) jest markerem nowotworowym służącym do oceny odpowiedzi biochemicznej na leczenie u chorych z DTC. Definicje dotyczące częstości występowania tej odpowiedzi przedstawiono w badaniach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009* oraz *Luo 2014*, przy czym w pierwszej

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

z tych prób dane liczbowe prezentowano łącznie dla chorych z DTC lub z pacjentów MTC (którzy nie spełniali kryteriów włączenia w raporcie, a odpowiedź biochemiczną oceniano u nich na podstawie stężenia kalcytoniny i CEA). Szczegóły dotyczące odpowiedzi na leczenie w ocenie stężenia Tg w surowicy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg w badaniach bez grupy kontrolnej.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Liczba chorych (N)	n/N (%)
<i>Ahmed 2011</i> <sup>§</sup>		całkowita odpowiedź (brak definicji) + częściowa odpowiedź (↓ stężenia Tg o > 25%)	19 <sup>§#</sup>	ND <sup>§#</sup>
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	Odpowiedź biochemiczna	↓ stężenia Tg średnio o 70% w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia	19 <sup>^</sup>	17 (95%)
<i>Kloos 2009</i>		↓ stężenia Tg o > 25% w 2 testach w odstępie 8 tygodni	33	18 (55%)*
<i>Luo 2014</i>	CR	↓ stężenia Tg do wartości w granicach normy	8	4 (50%)
	PR	↓ stężenia Tg o > 25%, ale do poziomu powyżej górnej granicy normy		2 (25%)
	PD	↑ stężenia Tg o > 25%		0 (0,0%)
	StD	Wynik pomiędzy PR a PD		2 (25,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> nie przedstawiono danych osobno dla chorych z DTC; zaprezentowano dane dotyczące odpowiedzi biochemicznej w populacji ogółem – chorych z DTC (n = 19) lub z MTC (n = 15), dlatego nie zostały uwzględnione w raporcie;

<sup>#</sup> podano jedynie, że u chorych z DTC odnotowano zmniejszenie średniego stężenia Tg po 3 miesiącach, które powróciło do wartości wyjściowych po 9 miesiącach; kolejne zmniejszenie stężenia Tg w 12. i 15. miesiącu odnotowano jedynie u pacjentów z częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą wg RECIST, którzy kontynuowali leczenie sorafenibem;

<sup>^</sup> chorzy z dostępnymi danymi dotyczącymi stężenia Tg w surowicy.

Odpowiedź biochemiczną na leczenie odnotowano u 55% pacjentów w badaniu *Kloos 2009* oraz u 95% pacjentów w próbie *Gupta-Abramson 2008* (w drugiej próbie zaznaczono, że redukcja stężenia Tg w surowicy wyniosła średnio 70% w okresie pierwszych 4 miesięcy terapii). W badaniu *Luo 2014* wyróżniono całkowitą i częściową odpowiedź, a także progresję oraz chorobę stabilną w oparciu o kryterium zmian stężenia Tg. Ogółem, całkowitą odpowiedź uzyskało 4 (50%) chorych, natomiast częściową odpowiedź stwierdzono u 2 (25%) pacjentów. U kolejnych 2 (25%) pacjentów choroba miała charakter stabilny. U żadnego z ocenianych pacjentów nie stwierdzono progresji choroby według kryterium opartego na zmianach stężenia Tg.

Ponadto w badaniu *Hoftijzer 2009* oceniano zmiany stężenia Tg w trakcie leczenia sorafenibem i po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami początkowymi odnotowano zmniejszenie wartości tego parametru o medianie -16 (zakres od -2746 do 17836) µg/l. Zaznaczono przy tym, że nadir stężenia Tg (mediana 29 [zakres: 0,5-7634] µg/l) odnotowano po okresie o medianie 3 (zakres: 0-5) miesięcy. Autorzy podali dodatkowo, że zmiany stężenia Tg odzwierciedlały odpowiedź radiologiczną na leczenie –

**Nexavar (sorafenib)** w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

u pacjentów z PR obserwowano redukcję, a u chorych z StD i PR zwiększenie stężenia analizowanego markera nowotworowego. Natomiast w próbie *Pitoia 2014* wyjściowe stężenie Tg uległo redukcji średnio o 50%.

Tabela 31. Zmiana stężenia Tg w trakcie leczenia w badaniach *Hoftijzer 2009* i *Pitoia 2014*.

Badanie	Okres leczenia	Populacja/podgrupa	N	Mediana (zakres) stężenia Tg [ $\mu\text{g/l}$ ]		Mediana (zakres) zmiany
				w.p.	w.k.	
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009</i> , <i>Schneider 2012</i> )	6 mies.	populacja ogółem	32	77 (4,4-8570)	46 (0,9-19500) (n = 22)	-16 (od -2746 do 17836)
	mediana: 15 (zakres: 0,1-39) mies.	chorzy z CR	0	-	-	-
		chorzy z PR	8	50 (4,5-3126)	19 (0,9-1894)	-24 (od -2746 do 2,6)
		chorzy z StD	3	41 (2-1817)	94 (14-4140)	19 (od -60,8 do 3724)
		chorzy z PD	15	382 (26,5-8570)	373 (38-89400)	49 (-5320 do 87736)
<i>Pitoia 2014</i>	średnia (zakres): 12 (6-16)	chorzy z DTC	8	bd.	bd.	średnia zmiana procentowa (SD): -50 (23)

### 6.4.3 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) oceniano w 12 badaniach włączonych do analizy klinicznej. Autorzy najczęściej prezentowali medianę przeżycia całkowitego (rozumianego jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), ale w niektórych publikacjach podano również odsetek osób dożywających określonego punktu czasowego (przeżycie 6, 12 oraz 24 miesięczne). Uzyskane dane odnośnie przeżycia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przeżycie całkowite u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

Badanie	Analizowana grupa	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	N	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Przeżycie po czasie (95% CI)
<i>Ahmed 2011</i>	podgrupa z DTC	19 (bd.)	19	NO	12 mies.: 79% (bd.) 24 mies.: 72% (bd.)
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Schneider 2012</i> )	populacja per-protocol	uaktualniona analiza: 25 (3,5-39)	26	34,5 (19; 50)	bd.
	chorzy z BM		bd.	23 (20; 2%)	bd.
	chorzy bez BM		bd.	NO	bd.
<i>Kloos 2009</i>	chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią	bd.	33	23 (18; 34)	12 mies.: 87% (75%; 99%)
	chorzy z PTC leczeni chemioterapią		8	37,5 (4; 42,5)	12 mies.: 63% (29%; 96%)
	chorzy z FTC lub HTC		11	24,2 (11; 37,5)	12 mies.: 64% (38%;

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Analizowana grupa	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	N	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Przeżycie po czasie (95% CI)  90%)
<i>Benekli 2014</i>	podgrupa z DTC	bd.	14	NO	bd.
<i>Bugalho 2016</i>	populacja ogółem	bd.	5	14 (zakres: 6; 38)^	bd.
<i>Gallo 2015</i>	populacja ogółem	bd.	20	28,38 (bd.)	6 mies.: 89,06% (95% CI: 62,66%; 97,17%), 12 mies.: 65,77% (35,15%; 84,54%)
<i>Kim 2019</i>	populacja ogółem	19,1 (1,8-92,2)	85	NO **	bd.
<i>Kim 2018</i>	populacja ogółem	mediana (IQR) 12,3 (6,1; 24,3)	98	NO	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	chorzy z DTC	11,5 (bd.)	16	23,6 (bd.)	bd.
	Ogółem	bd.	75	39 (17,9; 60,0)	bd.
<i>Dadu 2014</i>	Grupa 1	bd.	51	56 (30,6; 81,3)	bd.
	Grupa 2	bd.	24	30 (16,1; 43,8)	bd.
<i>Luo 2014</i>	populacja ogółem	bd.	8	12,6 (bd.)	12 mies.: 85,7% (bd.) 24 mies.: 42,9%
<i>Marotta 2013</i>	populacja ogółem	15,5 (bd.)	17	10,0 (bd.)	12 mies.: 41,1% (bd.)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* autorzy podali że w badaniu odnotowano 26 (30%) zgonów, mediana czasu do zgonu wśród tych chorych wyniosła 11,8 (zakres: 1,8-32,2) miesięcy;

^ mediana przeżycia dla wszystkich 5 chorych po zakończeniu leczenia sorafenibem;

BM przerzuty w kościach (z ang. *bone metastases*); NO – nie osiągnięto.

Z uwagi na różne okresy obserwacji oraz różną liczebność analizowanych grup pacjentów, wzajemne odniesienie mediany przeżycia raportowanej w uwzględnianych badaniach było utrudnione. Najdłuższą medianę OS, wynoszącą 56 miesięcy, odnotowano u chorych z podgrupy 1 (otrzymującej sorafenib w początkowej dawce 800 mg/dzień). W drugiej podgrupie tego badania (otrzymującej sorafenib w początkowo niższej dawce – w praktyce dwukrotnie niższej niż w podgrupie 1) mediana przeżycia całkowitego była niemal o połowę krótsza (30 miesięcy), natomiast wypadkowo w badaniu mediana przeżycia wyniosła 39 miesięcy. Długi okres przeżycia odnotowano również w badaniu *Kloos 2009*, gdzie jego mediana wyniosła 37,5 miesiąca wśród chorych z PTC otrzymujących wcześniej chemioterapię. Pacjenci w pozostałych dwóch podgrupach tego badania uzyskali przeżycie całkowite o medianie wynoszącej 23 i 24,2 miesiąca. W badaniu *Hoftijzer 2009* w uaktualnionej analizie (publikacja *Schneider 2012*) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 34,5 miesiąca. W pozostałych publikacjach przeżycie było krótsze – mediany mieściły się w zakresie od 10 miesięcy (badanie *Marotta 2013*) do 28,38 mie-

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

sięcy (Gallo 2015). W badaniach Ahmed 2011, Benekli 2014, Kim 2018 oraz Kim 2019 nie osiągnięto mediany przeżycia.

Dodatkowo autorzy badania Hoftijzer 2009 zaobserwowali gorsze przeżycie całkowite pacjentów z przerzutami w kościach w porównaniu do populacji ogółem, podczas gdy u pacjentów bez zmian w kośćcu nie było możliwe oszacowanie mediany OS (co może świadczyć o lepszym przeżyciu w tej podgrupie).

Odsetek rocznego przeżycia w analizowanych badaniach wynosił od 41,1% w badaniu Marotta 2013 do 87% w badaniu Kloos 2009, natomiast dwuletnie przeżycie wynosiło 42,9% w badaniu Luo 2014 i 72% w próbie Ahmed 2011. W badaniu Gallo 2015 przedstawiono dodatkowo informacje o półrocznym przeżyciu, które wyniosło 89%.

#### 6.4.4 Przeżycie wolne od progresji choroby

W analizowanych badaniach oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), standardowo definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji lub zgonu. W badaniach Hoftijzer 2009, Dadu 2014 oraz Kim 2018 ten punkt końcowy zdefiniowano w nieco węższym zakresie – jako czas do wystąpienia progresji. Z kolei w próbie Capdevila 2012 nie przedstawiono jasnej definicji tego punktu końcowego. Dane dotyczące oceny PFS zamieszczono w tabeli poniżej, przedstawiając wyniki dla chorych z DTC otrzymujących sorafenib. W niektórych badaniach grupa ta stanowiła całą populację badania, w innych – jedynie podgrupę. Dodatkowo przedstawiono również wyniki w innych podgrupach, jeśli były prezentowane (podział na poszczególne typy histologiczne DTC, przerzuty do kości, wcześniejsze leczenie). W badaniu Dadu 2014, gdzie oceniano różne dawki początkowe sorafenibu, wyróżniono dwie podgrupy: podgrupa 1 otrzymywała sorafenib w dawce początkowej 800 mg/dzień, natomiast podgrupa 2 – w dawce <800 mg/dzień. W próbie Molina-Vega 2018 podano medianę PFS dla całej analizowanej grupy (18 miesięcy) i nie udało się oszacować tego punktu końcowego w populacji docelowej (chorych leczonych tylko sorafenibem) niniejszej analizy.

Tabela 33. Przeżycie wolne od progresji choroby u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

Badanie	Analizowana grupa	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12-mies.PFS (95% CI)
Ahmed 2011	podgrupa z DTC	19 (bd.)	19	nie osiągnięto	68% (bd.)**
Gupta-Abramson 2008	populacja ogółem	bd.	27	19,3* (bd.)	bd.
Hoftijzer 2009	populacja ogółem	wstępna analiza:	32	13,3 (10,8; 15,6)*	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Analizowana grupa	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12-mies.PFS (95% CI)
<i>(Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	chorzy z BM	14,5 (6,4-18,4)*	14	11,8 (8; 15,5)*	bd.
	chorzy bez BM		18*	15,9 (13,3; 18,4)*	bd.
	populacja per-protocol		26	18 (7; 29)	bd.
	chorzy z BM	uaktualniona analiza: 25 (3,5-39)	bd.	12 (bd.)^	bd.
	chorzy bez BM		bd.	20 (13; 27)	bd.
<i>Kloos 2009</i>	chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią		33	16 (8; 27,5)	59% (40%; 78%)
	chorzy z PTC leczeni chemioterapią	bd.	8	10 (4; 28)	47% (10%; 83%)
	chorzy z HTC lub FTC		11	4,5 (2; 16)	30% (5%; 55%)
<i>Benekli 2014</i>	podgrupa z DTC	bd.	14	21,3 (5,8; 36,7)	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	chorzy z DTC	11,5 (bd.)	16	13,3 (6,28; 20,45)	bd.
<i>Dadu 2014</i>	populacja ogółem	bd.	61	10 (5,1; 14,8)	bd.
	Podgrupa 1	bd.	39	11 (6,1; 15,8)	bd.
	Podgrupa 2	bd.	22	8 (5,8; 10,1)	bd.
<i>Gallo 2015</i>	populacja ogółem	bd.	20	8,25 (bd.)	48,86 (20,97)**
<i>Jerkovich 2019</i>	chorzy otrzymujący sorafenib w 1 linii	bd.	18	16,5 (bd.)	bd.
<i>Kim 2019</i>	populacja ogółem	19,1 (1,8-92,2)	78	14,4 (1,6; 92,2)	bd.
<i>Kim 2018</i>	populacja ogółem	mediana (IQR) 12,3 (6,1; 24,3)	98	9,7 (4,5; 16,7)	bd.
<i>Luo 2014</i>	populacja ogółem	bd.	8	9,2* (bd.)	49,6%**
<i>Marotta 2017</i>	populacja ogółem	17 (bd.)	17	12 (bd.)	bd.
<i>Marotta 2013</i>	populacja ogółem	15,5 (bd.)	17	9 (5,8; 12,2)	bd.
<i>Massicotte 2014</i>	chorzy z DTC otrzymujący sorafenib	bd.	39	7,2 (bd.)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniach *Ahmed 2011* oraz *Luo 2014* podano również 24-miesięczne PFS, które wyniosły odpowiednio 62,0% oraz 49,6%, dodatkowo w badaniu *Gallo 2015* podano półroczne PFS które wyniosły 81,43% (95% CI: 52,26%; 93,70%);

^ w momencie analizy nie było możliwe oszacowanie 95% przedziału ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; autorzy zaznaczyli, że badanie nie było zaprojektowane w celu oszacowania PFS;

BM przerzuty w kościach (z ang. *bone metastases*).

W analizowanych badaniach obserwowano dużą rozpiętość wyników PFS, co mogło pośrednio wynikać ze znacznych różnic w prowadzonym okresie obserwacji oraz w liczebności populacji każdego z badań.

W badaniach, gdzie przedstawiono informacje o medianie okresu obserwacji, wynosiła ona od 11,5 do 25 miesięcy, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 9 do 18 miesięcy

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



(najwyższa wartość została odnotowana w uaktualnionej analizie do badania *Hoftijzer 2009* w okresie obserwacji o medianie 25 miesięcy). Ogółem w większości badań mediana PFS oscylowała w granicach 8-13 miesięcy, a więc wartości zbliżonych do tej obserwowanej dla grupy sorafenibu w badaniu *DECISION*. Najdłuższe przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano w próbie *Benekli 2014*, gdzie mediana wyniosła 21,3 (95% CI: 5,8; 36,7) miesięcy, nie wiadomo jednak jak długo prowadzono obserwację. W badaniu *Ahmed 2011* okres obserwacji był zbyt krótki do oszacowania mediany PFS, podobnie jak w przypadku analizy przeżycia całkowitego – nie została ona osiągnięta.

W przypadku analizy w podgrupach badania *Kloos 2009* u chorych z PTC niepoddanych chemioterapii mediana PFS wyniosła 16 miesięcy, podczas gdy u pacjentów z tym samym typem zróżnicowanego raka tarczycy otrzymujących sorafenib po zastosowaniu takiego leczenia była równa 10 miesięcy. Najkrótszą medianą PFS (4,5 miesiąca) odznaczyli się chorzy z HTC lub FTC (przy czym liczebność pacjentów z tymi typami raka tarczycy była niska). Autorzy badania *Hoftijzer 2009* we wstępnej analizie wykazali istotnie gorszą medianę PFS u pacjentów z przerzutami w kościach niż u chorych bez zmian w kościach, odpowiednio 11,8 i 17,3 miesiąca ( $p = 0,046$ ). Wnioskowanie to potwierdzono w uaktualnionej analizie, odpowiednio mediany PFS 12 i 20 miesięcy.

W badaniu *Kim 2019* przedstawiono dodatkową analizę w podgrupach wyróżnionych względem rozmiaru docelowych zmian – wśród pacjentów z tych podgrup nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu do całej populacji. Biorąc pod uwagę jedynie zmiany w płucach, wykazano jednak lepsze przeżycie u chorych z mniejszymi zmianami ( $\leq 1,5$  cm) w porównaniu do chorych z większymi zmianami (1,6 cm do  $> 3$  cm),  $p = 0,01$ . Podobnie, uwzględniając jedynie zmiany w płucach, istotny wpływ na PFS (polepszenie) wykazano u chorych bez wychwytu znacznika w obrazowaniu PET ( $p < 0,05$ , w porównaniu do chorych u których odnotowano wychwyt. Autorzy oszacowali również czas podwojenia wymiaru guza i wyróżnili podgrupy chorych względem czasu takiego podwojenia ( $\leq 6$  miesięcy, 6-12 miesięcy, 1-5 lat oraz  $> 5$  lat) – wśród takich podgrup odnotowano, że czas podwojenia  $\leq 6$  miesięcy był negatywnym czynnikiem progresji, wskazując na ponad 2-krotne jej ryzyko w porównaniu do podgrupy z czasem podwojenia wielkości guza  $> 5$  lat ( $p < 0,01$ ), zarówno gdy rozpatrywano wszystkie docelowe zmiany, jak i te obecne jedynie w płucach.

#### 6.4.5 Czas do niepowodzenia leczenia

W jednym z analizowanych badań, *Dadu 2014*, autorzy wyróżnili punkt końcowy opisywany jako czas do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*). Definiowano go jako czas od rozpoczęcia

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

leczenia sorafenibem do jego zaprzestania z powodu progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Wyniki w całej analizowanej populacji, oraz w podgrupie 1 (początkowa dawka sorafenibu 800 mg/dzień) i podgrupie 2 (początkowa dawka <800 mg/dzień) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Czas do niepowodzenia leczenia, badanie *Dadu 2014*.

Badanie	Grupa	Mediana (zakres) okresu obserwacji	N	Mediana TTF (95% CI) [mies.]
<i>Dadu 2014</i>	Ogółem		71	9 (5,4; 12,5)
	Podgrupa 1	bd.	47	10 (5,6; 14,3)
	Podgrupa 2		24	8 (3,4; 12,5)

Ogółem, mediana TTF wyniosła 9 (95% CI: 5,4; 12,5) miesięcy i była wyższa u chorych otrzymujących większą dawkę początkową sorafenibu: 10 (95% CI: 5,6; 14,3) miesięcy w porównaniu do 8 (95% CI: 3,4; 12,5) miesięcy u pacjentów otrzymujących początkową dawkę sorafenibu <800 mg/dzień.

## 6.1 Bezpieczeństwo

Autorzy większości badań bez grupy kontrolnej (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009, Pitoia 2014, Benekli 2014, Chrisoulidou 2015, Gallo 2015, Jerkovich 2019, Kim 2019, Kim 2019a, Kim 2018, Molina-Vega 2018, Capdevila 2012, Dadu 2014, Luo 2014, Marotta 2013, Massicotte 2014, Bugalho 2016*) przedstawili ocenę bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem (Ral). W badaniu *Dadu 2014* nie przedstawiono danych dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, a w próbie *Marotta 2017* nie przedstawiono żadnych danych dotyczących analizy bezpieczeństwa.

W próbach *Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Benekli 2014, Capdevila 2012* dane przedstawiono łącznie dla różnych typów raka tarczycy, w tym także dla raka rdzeniastego tarczycy, przy czym większość (47-93%) ocenianej populacji stanowili chorzy z DTC. W publikacjach *Bugalho 2016, Dadu 2014, Gallo 2015, Kim 2019, Kim 2019a, Massicotte 2014, Kloos 2009, Hoftijzer 2009* oraz *Kim 2018* oprócz pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) włączano także pacjentów ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC), stanowili oni jednak mniejszość włączanej populacji (4-35%). Nie stanowi to znaczącego ograniczenia ponieważ typ histologiczny raka tarczycy nie jest uznany za czynnik wpływający na bezpieczeństwo leczenia.

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

W badaniu *Chrisoulidou 2015* przedstawiono wyniki bezpieczeństwa stosowania różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych ze zróżnicowanym lub rdzeniastym opornym na leczenie rakiem tarczycy, jednak zaprezentowano również osobno wyniki dla każdego pacjenta, dlatego uwzględniono jedynie wyniki dla populacji uwzględnionej w niniejszej analizie, tj. ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem (Ral) leczonych sorafenibem. Również w publikacji *Massicotte 2014* zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie chorych z rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem (Ral) leczonych sorafenibem, dlatego w niniejszej analizie wykorzystano tylko dane dla tej podgrupy.

Ocenę bezpieczeństwa wykonywano w obrębie chorych otrzymujących  $\geq 1$  dawkę sorafenibu. Należy zaznaczyć, że w przypadku próby *Hoftijzer 2009* w niniejszej analizie przedstawiono dane z dodatkowej publikacji *Schneider 2012*, prezentującej wyniki uaktualnionej analizy obejmującej pacjentów poddanych leczeniu (N = 31), nie zaprezentowano danych z publikacji źródłowej, gdyż dotyczyły wstępnej analizy z krótszego okresu leczenia i dodatkowo były przedstawione dla całej włączonej populacji, niezależnie od rozpoczęcia przez chorego terapii (N = 32).

### 6.1.1 Zgony

W jedenastu badaniach, *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009*, *Pitoia 2014*, *Gallo 2015*, *Jerkovich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019a*, *Marotta 2017*, *Molina-Vega 2018*, *Capdevila 2012*, *Marotta 2013* podano informacje o zgonach. W próbie *Ahmed 2011* odnotowano 2/34 (6%) zgony w trakcie leczenia sorafenibem. W publikacji *Gupta-Abramson 2008* wystąpił jeden zgon (1/30 [3%]) z powodu niewydolności wątroby (odnotowany 12 tygodni po stwierdzeniu u niego zwiększonych wartości testów wątrobowych 3-4. stopnia w 8. tygodniu leczenia; nie stwierdzono związku zgonu z leczeniem). Natomiast w próbie *Kloos 2009* raportowano 4/56 (7%) zgony, w tym 1 z powodu ostrej białaczki szpikowej, zapalenia płuc na tle zakażenia grzybem *Aspergillus* oraz złamania biodra spowodowanego wypadkiem. Ostatni przypadek zgonu (nagłego) odnotowano w 21. miesiącu badania (pomimo redukcji dawki leku z powodu HFSR; związek zgonu z leczeniem był mało prawdopodobny). W próbie *Pitoia 2014* jedna pacjentka zmarła z powodu niewydolności serca, prawdopodobnie związanej z leczeniem sorafenibem. W publikacji *Gallo 2015* zaobserwowano 6/20 (30%) zgonów z czego wszystkie przypisano progresji choroby podstawowej. W badaniu *Jerkovich 2019* zaobserwowano 5/21 (24%) zgonów z czego 4 przypisano progresji choroby podstawowej, natomiast jeden zgon wystąpił u pacjentki, która doświadczyła w trakcie leczenia sorafenibem znaczącego spadku frakcji wyrzutowej serca, z normaliza-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

cją po przerwaniu leczenia; mimo to pacjentka zmarła nagle 5 miesięcy po odstawieniu sorafenibu. W próbie *Kim 2018* wystąpił jeden zgon u 71-letniego mężczyzny, najprawdopodobniej z powodu związanego z leczeniem toksycznego zapalenia wątroby. Także w badaniu *Kim 2019a* odnotowano 5 zgonów (10%) – wszystkie wynikały z progresji choroby i nie były związane z leczeniem. W próbie *Marotta 2017* w czasie obserwacji wśród pacjentów nie wystąpiły zgony. Autorzy badania *Molina-Vega 2018* opisali wystąpienie trzech zgonów – dwa przypisano progresji choroby podstawowej, jeden zgon związany był z sepsą. W badaniu *Capdevila 2012* przyczyną jedyne go zaobserwowanego zgonu był krwotok wewnątrzczaszkowy, a jego związek z leczeniem sorafenibem pozostaje w opinii autorów niejasny. W publikacji *Marotta 2013* łącznie wystąpiło 5 (30%) zgonów – 3 zgony z powodu krwotoku z górnych dróg oddechowych (należy zaznaczyć, że ci chorzy mieli stopień sprawności ECOG = 3 oraz wyjściowo zaawansowane nacieki nowotworowe w tchawicy i przełyku), a pozostałe dwa zgony były wynikiem ostrego zespołu wieńcowego.

### 6.1.2 Przerwanie lub modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych (AEs) oraz u których konieczne było czasowe wstrzymanie lub redukcja dawki leku z powodu toksyczności. Dane na ten temat przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach bez grupy kontrolnej za wyjątkiem badania *Marotta 2017*.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie lub była konieczna modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych w badaniach bez grupy kontrolnej.

Badanie	N	Zakończenie (przerwanie) leczenia z powodu AEs	Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs	Redukcja dawki leku z powodu AEs	Czas do redukcji dawki leku
<i>Ahmed 2011</i>	34	2 (6%*)	28* (82%)	27*/^ (79%)	mediana: 0,5 mies.* średnia: 1,2 mies.*
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	6 (20%)	19 (63%)^^	14 (47%)	bd.
<i>Hoftijzer 2009 (Schneider 2012)</i>	31	10 (32%*)#	bd.	18 (58%)	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	bd.	bd.	29* (52%)	mediana: od 1,5 do 4,5 mies. (zakres: 0,5-26) <sup>§</sup>
<i>Pitoia 2014</i>	8	1 (12,5%*) <sup>SS</sup>	bd.	4 (50,0%)*	bd.
<i>Benekli 2014</i>	30	1 (3,3%*)	bd.	7 (23%)	bd.
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	2 (50%*)	bd.	bd.	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	N	Zakończenie (przerwanie) leczenia z powodu AEs	Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs	Redukcja dawki leku z powodu AEs	Czas do redukcji dawki leku
<i>Gallo 2015</i>	20	nie podano liczby przerwania leczenia z powodu AEs – na końcu okresu obserwacji 17 pacjentów (85%) przerwało leczenie sorafenibem, a 5 (25%) chorych zakończyło leczenie przed pierwszym skanem CT z powodu AEs	wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli od leczenia sorafenibem w dawce 400 mg BID wymagali czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki		bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	1 (5%*) <sup>@</sup>	9 (43%*)	13 (62%*)	bd.
<i>Kim 2019</i>	85	20 (23%) <sup>\$\$\$</sup>	22* (26%)	42* (49%)	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	13 (13%)	19 (19%)	38 (39%)	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	4 (8,3%)* <sup>**</sup>	bd.	27 (56,3%)* <sup>**</sup>	bd.
<i>Marotta 2017</i>	17	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	1 (6%) <sup>^^^</sup>	6 (38%*)	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	32	bd.	bd.	12 (35%)	bd.
<i>Dadu 2014</i>	75	11 (15%)* (n = 9 w podgrupie SOR800, n = 2 w podgrupie SOR <800)	44 (66%)* (n = 30 w podgrupie SOR800, n = 14 w podgrupie SOR <800)	36 (54%)* (n = 27 w podgrupie SOR800, n = 9 w podgrupie SOR <800)	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	0 (0%) <sup>@@</sup>	bd.	5 (62,5%)	mediana: 56 dni (zakres 20 – 82 dni)
<i>Marotta 2013</i>	17	2 (12%*) <sup>###</sup>	17 (100%)	podano dane łącznie dla czasowego wstrzymania leczenia i redukcji dawki leku	mediana: 16 dni średnia: 25 dni
<i>Massicotte 2014</i>	39	26 (67%)	pacjentów doświadczyło AEs wymagających modyfikacji leczenia <sup>@@@</sup>		bd.
<i>Bugalho 2016</i>	5	1 (20%)* <sup>###</sup>	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przerwanie leczenia z powodu: niedrożności tętnicy wieńcowej, utrata masy ciała, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz choroba naczyń mózgowych (po 1 chorym); redukcja dawki z powodu: reakcji skórnych rąk i stóp (24 chorych), ogólna słabość (7), ból głowy (2), nadciśnienie tętnicze (2) i utrata masy ciała (7);

# w tym u 7 pacjentów przerwano leczenie z powodu AEs związanych z sorafenibem;

### z powodu krytycznego niedokrwienia kończyn; w badaniu nie podano, u którego chorego nastąpiło zakończenie terapii z powodu AEs, więc konserwatywnie przedstawiono odsetek w przeliczeniu na łączną liczbę analizowanych pacjentów (także z chorym z PDTC);

#### z powodu niekontrolowanej biegunki i zespołu ręka-stopą;

^ dane dotyczą chorych, u których zmniejszono dawkę do 400 mg/dzień; spośród nich u 33% (9/27) konieczna była dalsza redukcja dawki leku do 400 mg co drugi dzień;

^^ leczenie przerywano najczęściej na okres od 1 dnia do 2 tygodni (poza jednym pacjentem, u którego konieczne było wstrzymanie leczenia na okres 3 tygodni z powodu bólu mięśniowo-szkieletowego);

^^^ pacjent nie został uwzględniony w analizie;

§ chorzy z PTC z docelowej kohorty (n = 19): mediana 1,5 mies.; kohorta eksploracyjna (n = 37): chorzy z PTC (n = 22): mediana 4,5 mies.; chorzy z HTC lub FTC (n = 11): mediana: 1,7 mies.; dla 4 chorych dane na ten temat nie były dostępne;

\$\$ leczenie przerwano po 9 miesiącach u pacjentki z niewydolnością serca prawdopodobnie związaną z sorafenibem; po 5 miesiącach od ostatniej dawki leku nastąpił u niej nagły zgon;

\$\$\$ najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były zapalenie jamy ustnej (n = 4), zespół ręka-stopą (n = 3), nadciśnienie tętnicze (n = 3);

@ z powodu niewydolności serca;

@@ przerwano leczenie u 4 pacjentów, jednak z powodów niezwiązanych z AEs, u n = 2 pacjentów z powodu progresji choroby (PD), u n = 1 pacjent z powodu radioterapii związanej z bólem z powodu przerzutów kostnych, u n = 1 pacjenta z powodu braku możliwości dalszego opłacania leczenia;

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

@@@ łącznie 46 zdarzeń wymagających modyfikacji leczenia, u 26/39 pacjentów (67%): 34 redukcji dawki leku, 6 zdarzeń wymagających czasowego wstrzymania leczenia oraz 6 zdarzeń wymagających przerwania leczenia.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs był bardzo zróżnicowany we włączonych publikacjach i wynosił 0-50% (z tym, że ta największa wartość dotyczyła badania, w którym oceniano 4 chorych). W siedmiu włączonych publikacjach odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs mieścił się w zakresie od 12-23%. W sześciu publikacjach był on znacznie niższy i mieścił się w zakresie od 0-8,3%. Jedynie w dwóch włączonych publikacjach *Hoftijzer 2009* (*Schneider 2012*) i *Chrisoulidou 2015* zaobserwowano wyższe odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs, stanowiące odpowiednio 32% i 50%.

Modyfikacja terapii w postaci czasowego wstrzymania podawania sorafenibu była konieczna u 19% do 82% chorych. Natomiast u 23-79% pacjentów leczonych w poszczególnych badaniach zastosowano redukcję dawki tego leku. W badaniu *Gallo 2015* podano informację, że wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli od leczenia sorafenibem w dawce 400 mg BID wymagali czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki. Również w publikacji *Marotta 2013* u wszystkich pacjentów wymagane było czasowe wstrzymania leczenia lub redukcji dawki. W próbie *Ahmed 2011*, *Luo 2014* oraz *Marotta 2013* podano, że mediana czasu do zmniejszenia dawki sorafenibu wynosiła odpowiednio 0,5 miesiąca, 56 dni (zakres: 20-82 dni) i 16 dni, a w badaniu *Kloos 2009* wyniosła od 1,5 do 4,5 miesiąca, w zależności od podgrupy.

### 6.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych (AEs) ogółem oraz 3. lub 4. stopniu ciężkości. Ze względu na dużą liczbę działań niepożądanych wyróżniono także zbiorczą kategorię „AEs występujących w 1 badaniu”. Szczegółowe dane liczbowe dotyczące działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów w badaniach bez grupy kontrolnej przedstawiono z podziałem na kategorie CTCAE w postaci tabelarycznej osobno dla AEs ogółem i AEs 3. lub 4. stopnia nasilenia.

W badaniu *Massicotte 2014* nie przedstawiono analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych w postaci ilości pacjentów, u których dane AEs wystąpiły, ale w postaci odsetka całkowitej ilości AEs, które zaobserwowano w badaniu. Z tego powodu nie zostało ono ujęte w poniższych tabelach i zostało opisane osobno. W badaniu *Massicotte 2014* najczęściej obserwowanymi AEs były: zespół ręka-stopa

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

(28%), spadek masy ciała (26%), biegunka (23%), zmęczenie (10%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (10%).

W publikacji *Molina-Vega 2018* przedstawiono wyniki bezpieczeństwa zarówno w postaci odsetka całkowitej ilości AEs, które zaobserwowano w danym badaniu, jak i w postaci odsetka pacjentów, którzy doświadczyli danego AE. W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki bezpieczeństwa w sposób spójny ze sposobem prezentacji danych w większości włączonych do analizy badań, tj. w postaci odsetka pacjentów, którzy doświadczyli danego AE, natomiast pozostałe dane przedstawiono w tekście poniżej. Autorzy badania *Molina-Vega 2018* zaobserwowali 35 AEs 1. stopnia nasilenia co stanowiło 70% wszystkich AEs, 8 przypadków AEs 2. stopnia nasilenia, co stanowiło 16% wszystkich AEs oraz 7 przypadków AEs 3. stopnia nasilenia, co stanowiło 14% wszystkich AEs. Spośród AEs 1. stopnia nasilenia u chorych leczonych sorafenibem zaobserwowano: 9 (25,7%) przypadków zespołu ręka-stopa, 8 (22,9%) przypadków biegunki, 5 (14,3%) przypadków łysienia, 5 (14,3%) przypadków zmęczenia, 4 (11,4%) przypadki wysypki, 3 (8,6%) przypadki zapalenia błon śluzowych, 1 (2,9%) przypadek nadciśnienia tętniczego. Spośród AEs 2. stopnia nasilenia zaobserwowano: 3 (37,5%) przypadki zmęczenia, 2 (25%) przypadki biegunki, 2 (25%) przypadki zapalenia błon śluzowych oraz 1 (14,3%) przypadek zespołu ręka-stopa. W grupie AEs 3. stopnia nasilenia najczęściej obserwowano zmęczenie (n = 3, 42,9%), nadciśnienie tętnicze (n = 2, 28,6%) oraz po jednym przypadku (14,3%) zapalenia błon śluzowych i zespołu ręka stopa.

W badaniu *Dadu 2014* nie przedstawiono danych dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, i dlatego tego badania nie zamieszczono również w poniższych tabelach prezentujących dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Marotta 2017* nie przedstawiono informacji dotyczących analizy bezpieczeństwa, dlatego ta publikacja również nie została uwzględniona w poniższych tabelach.

W publikacji *Bugalho 2016* przedstawiającej serię przypadków podano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych pacjentów (przypadków), z których jeden chory miał słabo zróżnicowanego raka tarczycy (PDTC) i nie został uwzględniony w poniższej analizie.

W poniższych tabelach przedstawiono jedynie badania, w których raportowano zdarzenia niepożądane w danej kategorii wg CTCAE.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



### 6.1.3.1 AEs ogółem

Dla większości włączonych badań nie zaprezentowano odpowiednich danych dotyczących wszystkich zdarzeń niepożądanych i wszystkich zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia. Dane były dostępne jedynie w publikacjach *Chrisoulidou 2015*, *Gallo 2015*, *Jerkovich 2019*, *Kim 2018* oraz *Molina-Vega 2018*. Zdarzenia niepożądane obserwowano u zdecydowanej większości chorych (90-100%) w publikacjach dla których dostępne były te dane. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia obserwowano u 35-50% pacjentów leczonych sorafenibem.

Tabela 36. Częstość występowania AEs ogółem we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	AEs ogółem	AEs ogółem 3. lub 4. stopnia nasilenia
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	4 (100%)*	2 (50%)*
<i>Gallo 2015</i>	20	20 (100%)	7 (35%)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	19 (90%)	9 (43%)
<i>Kim 2018</i>	98	93 (95%)^	40 (41%)^
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	16 (100%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ podano ilość AEs związanych z leczeniem.

### 6.1.3.2 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Spośród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania najczęściej występującym AE było zmęczenie raportowane w większości włączonych badań i występujące u 25-95% chorych leczonych sorafenibem. Często obserwowane także ból głowy (2-16%). W publikacji *Gallo 2015* odnotowano wystąpienie reakcji anafilaktycznej u jednego pacjenta. Pozostałe AEs z tej kategorii były raportowane tylko w pojedynczej lub w dwóch publikacjach. Wśród tych AEs najczęściej występowały: ból brzucha lub odbytu (n = 38, 68%, *Kloos 2009*), ból kończyn (n = 33; 59%, *Kloos 2009*), ogólne osłabienie (50%, *Kim 2019a*), ból lub skurcze brzucha (n = 13; 38,2%, *Ahmed 2011*), ból w górnej części czaszki (n = 14; 25%, *Kloos 2009*) i zapalenie stawów (20%, *Gupta-Abramson 2008*). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zmęczenie	Ból głowy	Ból pleców	Gorączka	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	20 (58,8%)	5 (14,7%)	1 (2,9%)	2 (5,9%)	uderzenia gorąca (n = 2, 5,9%), objawy grypopo-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Nazwa badania	N	Zmęczenie	Ból głowy	Ból pleców	Gorączka	AEs występujące w 1 badaniu
						dobne (n = 2, 5,9%), przeziębienie (n = 3, 8,8%), ból gardła (n = 5, 14,7%), ból lub skurcze brzucha (n = 13, 38,2%), ból w nadbrzuszu (n = 1, 2,9%), gorączka neutropeniczna (n = 1, 2,9%), zimne stopy (n = 1, 2,9%), obrzęk płuc i obwodowy (n = 1, 2,9%), ból prawej części ciała (n = 1, 2,9%), nadwrażliwość na lek (n = 4, 11,8%), uczucie pulsowania w głowie (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	19 (63%)*	2 (7%)	bd.	2 (7%)	zapalenie gardła (17%)
<i>Kloos 2009</i>	56	46 (82%)*	9 (16%)*	6 (11%)*	bd.	ból w klatce piersiowej (n = 8*; 14%*), ból (n = 9*; 16%*), ból w górnej części czaszki (n = 14*; 25%*), ból kończyn (n = 33*; 59%*), ból brzucha lub odbytu (n = 38*; 68%*), omdlenie (n = 1; 2%)
<i>Pitoia 2014</i>	8	3 (38%*)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	1 (25%)*	bd.	bd.	bd.	obrzęk uogólniony (n = 1, 25%)
<i>Gallo 2015</i>	20	19 (95%)	bd.	bd.	bd.	reakcja anafilaktyczna (n = 1, 5%)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	9 (43%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	29 (30%)	2 (2%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	bd.	5 (10,4%)	bd.	bd.	ogólne osłabienie (n = 24, 50%)
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	11 (68,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	19 (56%)*	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	4 (50%*)	1 (12,5%)	bd.	bd.	bd.

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania	N	Zmęczenie	Ból głowy	Ból pleców	Gorączka	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Marotta 2013</i>	17	12* (71%)	bd.	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Spośród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania 3. lub 4. stopnia nasilenia najczęściej występującym AE było zmęczenie raportowane w większości włączonych badań i występujące u 4-18,8% chorych leczonych sorafenibem. Większość AEs 3. lub 4. stopnia nasilenia w tej kategorii były raportowane w pojedynczych badaniach i były rzadkie, nie przekraczały 9% chorych. U jednego pacjenta w badaniu *Chrisoulidou 2015* (25%) wystąpił obrzęk uogólniony, u 6 (12,5%) chorych z badania *Kim 2019a* ogólne osłabienie, a u 7 (13%) pacjentów z próby *Kloos 2009* ból kończyn. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zmęczenie	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	3 (8,8%)	ból w nadbrzuszu, gorączka, gorączka neutropeniczna, ból głowy (po: n = 1; 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	1 (3%)	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	9 (16%)	ból pleców, ból ogółem (po n = 2, 4%*), ból kończyn (n = 7*, 13%*) ból w klatce piersiowej (n = 4; 7%*); ból w górnej części czaszki, omdlenie (po: n = 1; 2%*), nadwrażliwość na lek (n = 3, 8,8%)
<i>Benekli 2014</i>	30	2 (7%*)	bd.
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	bd.	obrzęk uogólniony (n = 1, 25%)
<i>Gallo 2015</i>	20	1 (5%)	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	3 (14%)	bd.
<i>Kim 2019</i>	85	3 (4%)	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	bd.	ogólne osłabienie (n = 6, 12,5%)
<i>Kim 2018</i>	98	7 (7%)	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	3 (18,8%)*	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	5 (15%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.1.3.3 Badania diagnostyczne

Spośród odchyień w badaniach diagnostycznych zdarzeniem niepożądanym raportowanym w większości włączonych badań była utrata masy ciała, która występowała przeważnie u 25-85% chorych leczo-

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

nych sorafenibem. Jedynie w publikacji *Kim 2018* to AE odnotowano tylko u 1% włączonych chorych. W niektórych badaniach raportowano również podwyższoną aktywność transaminaz (2-50% chorych), wzrost TSH (11,8-76% chorych), podwyższoną aktywność amylazy (12,5% i 29,4% chorych) czy nieprawidłowe stężenie bilirubiny (38,2% chorych). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Częstość występowania odchyleń w badaniach diagnostycznych we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Utrata masy ciała	Podwyższona aktywność transaminaz	Wzrost TSH/niedoczynność tarczycy	Wzrost aktywności amylazy	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	10 (29,4%)	AST, n = 8 (23,5%) ALT, n = 12 (25,3%)	4 (11,8%)	10 (29,4%)	nieprawidłowe stężenie bilirubiny (n = 13, 38,2%), nieprawidłowe stężenie kreatyniny (n = 4, 11,8%), nieprawidłowa aktywność lipazy (n = 6, 22,2%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	18 (60%)*	bd.	bd.	bd.	zwiększenie wartości testów wątrobowych (n = 2, 7%)
<i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	31	18 (58%)	bd.	8 (26%)	bd.	niedoczynność przytarczyc (n = 10, 32%), hematuria (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	46 (82%)*	AST, n = 26 (46%)* ALT, n = 22 (39%)*	bd.	bd.	podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (n = 7, 13%*), podwyższone stężenie bilirubiny (n = 3, 5%*), podwyższona aktywność LDH (n = 25, 45%*), podwyższone stężenie kreatyniny (n = 3, 5%*)
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	1 (25%)*	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	17 (85%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	8 (38%)	bd.	3 (14%)	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	1 (1%)	AST, n = 2 (2%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	24 (50,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	bd.	2 (6%)	bd.	bd.	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania	N	Utrata masy ciała	Podwyższona aktywność transaminaz	Wzrost TSH/niedoczynność tarczycy	Wzrost aktywności amylazy	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Luo 2014</i>	8	5 (62,5%*)	4 (50%*)	bd.	1 (12,5%)	bd.
<i>Marotta 2013</i>	17	6* (35%)	bd.	13* (76%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Spśród odchyleń w badaniach diagnostycznych 3. lub 4. stopnia nasilenia zdarzeniem niepożądanym raportowanym w wielu włączonych badaniach była utrata masy ciała, która występowała maksymalnie u 10% chorych leczonych sorafenibem. W niektórych badaniach raportowano również podwyższoną aktywność transaminaz – maksymalnie 6% chorych, podwyższoną aktywność amylazy (12,5% i 17,6% chorych) czy nieprawidłowe stężenie bilirubiny (2,9% chorych). W publikacji *Kim 2019* u jednego chorego (1%) wystąpił białkomocz 3. lub 4. stopnia nasilenia. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Częstość występowania odchyleń w badaniach diagnostycznych 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Utrata masy ciała	Podwyższona aktywność transaminaz	wzrost aktywności amylazy	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	0 (0%)	ALT, n = 1 (2,9%)	6 (17,6%)	nieprawidłowe stężenie bilirubiny (n = 1, 2,9%), nieprawidłowa aktywność lipazy (n = 3, 11,1%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	3 (10%)	bd.	bd.	zwiększenie wartości testów wątrobowych (n = 2, 7%)
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	3 (10%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	3 (5%*)	bd.	bd.	bd.
<i>Benekli 2014</i>	30	1 (3%*)	bd.	bd.	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	0 (0)	bd.	bd.	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	0 (0)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2019</i>	85	1 (1%)	bd.	bd.	białkomocz (n = 1, 1%)
<i>Kim 2019a</i>	48	4 (8,3%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	0 (0)	AST, n = 2 (2%)	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	bd.	2 (6%*)	bd.	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	bd.	bd.	1 (12,5%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 6.1.3.4 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Wśród zdarzeń niepożądanych w kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania w połowie włączonych badań raportowano dane dotyczące zaburzeń łaknienia (anoreksja), która występowała od 12,5-35% chorych w większości badań, a w przypadku czterech prób znacznie częściej, w próbie *Kloos 2009* u 32 (57%) chorych, w badaniu *Kim 2019a* u 29 (60,4%) pacjentów, w publikacji *Gallo 2015* aż u 16 (80%) chorych, a w badaniu *Bugalho 2016* u połowy pacjentów (z 4 uwzględnionych i ocena ta dotyczyła zarówno anoreksji, jak i utraty masy ciała). W badaniu *Kim 2018* wyróżniono punkt końcowy anoreksja/nudności, który raportowano dla 7 (7%) chorych. W trzech badaniach często odnotowano hipokalcemię, którą stwierdzono u 29-50% chorych, a w dwóch próbach hiperglikemię (11% i 12,5%). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zaburzenia łaknienia (anoreksja)	Hipokalcemia	Hipokaliemia	Hiperglikemia	Hiponatremia	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	10 (29,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	zaburzenia perystaltyki jelit, nieprawidłowe wchłanianie żółci, objawy ze strony woreczka żółciowego (nieस्प्रेचowane), zwiększony apetyt (po n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	6 (20%)*	bd.	bd.	2 (7%)	bd.	odwodnienie (n = 1, 3%)
<i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	31	bd.	15 (48%)	bd.	bd.	1 (3%)	hipofosfatemia (n = 11, 35%)
<i>Bugalho 2016</i>	4	2 (50%)^	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	32 (57%)*	bd.	6 (11%*)	4 (7%*)	36 (64%)*	niskie stężenie albuminy (n = 2, 4%*)
<i>Gallo 2015</i>	20	16 (80%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	6 (29%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	anoreksja/nudności (n = 7, 7%)

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania	N	Zaburzenia łaknienia (anoreksja)	Hipokalcemia	Hipokaliemia	Hiperglikemia	Hiponatremia	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Kim 2019a</i>	48	29 (60,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	zaburzenie czynności nerek nerek, zapalenie wątroby (po n = 1 (2,1%))
<i>Capdevila 2012</i>	34	7 (21%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	1 (12,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	bd.	bd.	bd.
<i>Marotta 2013</i>	17	6* (35%)	5* (29%)	bd.	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ anoreksja/utrata masy ciała.

Spośród zaburzeń metabolizmu i odżywiania 3. lub 4. stopnia nasilenia najczęściej raportowano wyniki dla zaburzeń łaknienia (anoreksja), które występowały u  $\leq 9\%$  chorych (tylko w próbie *Kim 2019a* były częstsze, 20,8%). Hipokalcemia 3. lub 4. stopnia nasilenia została odnotowana w badaniu *Luo 2014* u jednego (12,5%) chorego, a w *Kloos 2009* u 2 (4%). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zaburzenia łaknienia (anoreksja)	Hipokalcemia	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	1 (3%)	bd.	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	0 (0)	bd.	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	bd.	2 (4%*)	hiponatremia (n = 3, 5%*)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	1 (5%)	bd.	bd.
<i>Kim 2019</i>	85	5 (6%)	bd.	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	10 (20,8%)	bd.	zapalenie wątroby (po n = 1 (2,1%))
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	bd.	anoreksja/nudności (n = 1, 1%)
<i>Capdevila 2012</i>	34	3 (9%)	bd.	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	bd.	1 (12,5%)	bd.

### 6.1.3.5 Zaburzenia żołądka i jelit

Wśród zdarzeń niepożądanych w kategorii zaburzeń żołądka i jelit w większości włączonych badań dostępne były dane dotyczące biegunki, która występowała od 38-80% chorych. W wielu badaniach raportowano również występowanie zapalenia błony śluzowej (w części publikacji raportowano zapa-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

lenie błony śluzowej jamy ustnej), które obserwowano u 12,5-55% chorych. Spośród innych AEs raportowanych w więcej niż jednym badaniu najczęściej zgłaszano wzdęcia (w jednym aż 70% chorych), nieco rzadziej nudności (10-55%), znacznie rzadziej zaparcia (1-20,6%), zaburzenia połykania (8,8% i 10%), suchość w jamie ustnej (5-17%). W publikacji *Jerkovich 2019* u 2 (9%) chorych wystąpiła hepatotoksyczność.

Wśród zdarzeń niepożądanych w kategorii zaburzeń żołądka i jelit 3. lub 4. stopnia nasilenia biegunkę raportowano u maksymalnie 15% chorych, a zapalenie błony śluzowej występowało u maksymalnie 10% chorych. Pozostałe AEs raportowano u pojedynczych chorych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Ogółem	Biegunka	Wzdęcia	Nudności	Wymioty	Zaparcia	Zaburzenia połykania	Suchość w jamie ustnej	Zapalenie błony śluzowej	Ból brzucha	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	bd.	26 (76,5%)	3 (8,8%)*	9 (26,5%)	6 (17,6%)	7 (20,6%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)	9 (26,5%)	13 (38,2%)	niestrawność (n = 4, 11,8%), zapalenie języka (n = 12, 35,3%), zapalenie jelita grubego (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	24 (80%)*	bd.	bd.	bd.	2 (7%)	3 (10%)	5 (17%)	14 (47%) <sup>^^</sup>	bd.	nudności lub wymioty (n = 9, 30%), niestrawność lub wzdęcia (n = 19, 63%)
<i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	31	bd.	16 (52%)	bd.	3 (10%)	bd.	bd.	bd.	bd.	15 (48%)	bd.	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	bd.	42 (75%)*	39 (70%)*	31 (55%)*	10 (18%)*	bd.	bd.	3 (5%)*	9 (16%)* <sup>^^</sup>	bd.	ból języka lub zębów (n = 8*, 14%*), zgaga (n = 22*, 39%*)
<i>Pitoia 2014</i>	8	bd.	3 (38%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (13%)*	bd.	bd.
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	bd.	2 (50%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (50%)* <sup>^^</sup>	bd.	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	14 (70%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	11 (55%)	1 (5%)	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	bd.	11 (52%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	hepatotoksyczność (n = 2, 9%)
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	46 (47%)	bd.	bd.	bd.	1 (1%)	bd.	bd.	26 (27%)	2 (2%)	ostre zapalenie trzustki (n = 1, 1%)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Nazwa badania	N	Ogółem	Biegunka	Wzdęcia	Nudności	Wymioty	Zaparcia	Zaburzenia połykania	Suchość w jamie ustnej	Zapalenie błony śluzowej	Ból brzucha	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Kim 2019</i>	48	bd.	30 (62,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	25 (52,1%)	bd.	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	bd.	10 (62,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	6 (37,5%)	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	bd.	21 (62%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (6%)*	16 (47%)*^	11 (32%)*	brak apetytu: (n = 1, 3%)
<i>Luo 2014</i>	8	bd.	4 (50%*)	bd.	3 (37,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (12,5%)^	bd.	bd.
<i>Marotta 2013</i>	17	bd.	11* (65%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	5* (29%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej;

^^ zapalenie jamy ustnej lub błon śluzowych.

Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Ogółem	Biegunka	Zapalenie błony śluzowej	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	bd.	1 (2,9%)	3 (8,8%)	zaparcia, zapalenie jelita grubego (po n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	2 (7%)	bd.	bd.
<i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	31	bd.	2 (6%)	3 (10%*)	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	bd.	2 (4%)*	1 (2%)*^	ból języka lub zębów, ból brzucha lub odbytu, niedrożność jelit, perforacja jelita (po: n = 1, 2%*)
<i>Benekli 2014</i>	30	bd.	2 (7%*)	bd.	nudności (n = 1, 7%)
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	bd.	bd.	bd.	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania	N	Ogółem	Biegunka	Zapalenie błony śluzowej	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Gallo 2015</i>	20	3 (15%)	bd.	0 (0)	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	bd.	2 (9%)	bd.	Hepatotoksyczność (n = 1, 5%)
<i>Kim 2019</i>	85	bd.	3 (4%)	5 (6%)^	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	bd.	7 (14,6%)	3 (6,3%)	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	1 (1%)	3 (3%)	anoreksja/nudności (n = 1, 1%), ostre zapalenie trzustki (n = 1, 1%)
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	bd.	0 (0)*	1 (6%)*	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	bd.	5 (15%)	1 (3%)^	ból brzucha (n = 1, 3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 6.1.3.6 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zdarzenia niepożądanych z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej takie jak zespół ręka-stopą, wysypka, czy łysienie były raportowane w większości włączonych publikacji. Częstość występowania dwóch najczęściej raportowanych AEs z tej kategorii, tj. zespołu ręka-stopą oraz wysypki w większości włączonych publikacji zawierała się w zakresie odpowiednio 50-100% i 25-80% osób przyjmujących sorafenib – dla zespołu ręka-stopą niższą wartość odnotowano w publikacji *Pitoia 2014* (13%), a dla wysypki w publikacjach *Luo 2014* oraz *Pitoia 2014*, odpowiednio 12,5% i 13% chorych. Dodatkowo w publikacji *Kim 2019* odnotowano wystąpienie wysypki/łuszczenia skóry jedynie u 2% chorych leczonych sorafenibem. Łysienie raportowano u 13-79% chorych we włączonych publikacjach. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zespół ręka-stopą	Wysypka	Łysienie	Świąd	Rogowacenie naskórka	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	27 (79,4%)	bd.	25 (73,5%)	bd.	bd.	gęstnienie włosów (n = 2, 5,9%), kręcenie włosów (n = 3, 8,8%), zmiana koloru włosów (n = 6, 17,6%), zaburzenia dermatologiczne (inne niż zespół ręka-stopą; n = 30, 88,2%) oraz zapalenie brzegów powiek, zapalenie kanaliką łzowego, łamliwość paznokci, nadmierne łzawienie, zapalenie powiek, wysypka twarzy, zapalenie błony naczynowej oka (po n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	28 (93%)*	24 (80%)*	13 (43%)	4 (13%)*	bd.	zapalenie spojówek (n = 1, 3%)
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	22 (71%)	17 (55%)	16 (52%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	35 (63%)*	44 (79%)*	44 (79%)*	43 (77%)*	47 (84%)*	rogowiak kolczysto-komórkowy (n = 2*, 4%*), owrzodzenie skóry (n = 6*, 11%*), brązowe plamy skórne (n = 9*, 16%*), zmiany w obrębie paznokci (n = 33*, 59%*)

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania	N	Zespół ręka-stopa	Wysypka	Łysienie	Świąd	Rogowacenie naskórka	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Pitoia 2014</i>	8	1 (13%*)	1 (13%*)	1 (13%*)	bd.	bd.	bd.
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	4 (100%*)	1 (25%*)	2 (50%*)	bd.	1 (25%)	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	13 (65%)	8 (40%)^	10 (50%)	bd.	bd.	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	14 (67%)	bd.	3 (14%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	74 (76%)	32 (33%)^	30 (31%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	42 (87,5%)	17 (35,4%)	27 (56,3%)	bd.	bd.	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	11 (68,7%)	4 (25%)	5 (31,2%)	bd.	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	21 (62%*)	12 (35%*)	9 (26%*)	bd.	11 (32%*)	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	7 (87,5%*)	1 (12,5%)	6 (75%*)	bd.	bd.	bd.
<i>Marotta 2013</i>	17	15* (88%)	bd.	bd.	bd.	bd.	zaburzenia dermatologiczne inne niż zespół ręka-stopa (n = 9*, 53%)
<i>Bugalho 2016</i>	4	2 (50%)	1 (25%)	bd.	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wysypka lub złuszczenie.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wśród zdarzeń niepożądanych w kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej 3. lub 4. stopnia nasilenia najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był zespół ręka-stopa, występujący u 5-66,7% chorych leczonych sorafenibem. Wysypkę 3. lub 4. stopnia nasilenia obserwowano u  $\leq 16\%$  chorych, a łysienie wystąpiło u maksymalnie 12,5% chorych (ale przy tym 4 próbach przedstawiających informacje na temat tego zdarzenia niepożądanego nie zaobserwowano żadnego jego przypadku). Pozostałe AEs raportowane w pojedynczych publikacjach występowały rzadko. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zespół ręka-stopa	Wysypka	Łysienie	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	15 (44,1%)	bd.	bd.	zaburzenia dermatologiczne (z wyjątkiem zespołu ręka-stopa; n = 2, 5,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	3 (10%)	3 (10%)	bd.	świąd (n = 1; 3%)
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	7 (23%)*	5 (16%*)	bd.	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	4 (7%)*	2 (4%)*	bd.	bd.
<i>Benekli 2014</i>	30	2 (7%*)	bd.	bd.	złuszczenie skóry (n = 1, 3%*)
<i>Gallo 2015</i>	20	1 (5%)	0 (0)^	0 (0)	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	3 (14%)	bd.	0 (0)	bd.
<i>Kim 2019</i>	85	34 (40%)	2 (2%)^	bd.	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	32 (66,7%)	2 (4,2%)	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	20 (20%)	3 (3%)^	0 (0)	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	1 (6%)*	0 (0)*	0 (0)*	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	8 (24%*)	2 (6%)	4 (12%)	rogowacenie naskórka (n = 1, 3%)
<i>Luo 2014</i>	8	3 (37,5%)	bd.	1 (12,5%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wysypka lub złuszczenie.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 6.1.3.7 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej były raportowane tylko w 5 włączonych publikacjach. Najwięcej danych w tej kategorii AEs opublikowano w próbach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009*, raportując występowanie skurczy mięśni odpowiednio u 8,8% i 36% chorych, bólu mięśni odpowiednio u 11,8% i 11% chorych oraz bólu stawów u 23,5% i 71% chorych leczonych sorafenibem. W próbie *Gupta-Abramson 2008* u znacznego odsetka chorych raportowano występowanie bólu mięśniowo-szkieletowego (57%). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Częstość występowania zaburzenia mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Skurcze mięśni	Ból mięśni	Ból stawów	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	3 (8,8%)	4 (11,8%)	8 (23,5%)	ból kości (n = 5; 14,7%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	bd.	bd.	ból mięśniowo-szkieletowy (n = 17, 57%), zapalenie stawów (n = 6, 20%)
<i>Kloos 2009</i>	56	20 (36%)*	6 (11%)*	40 (71%)*	miopatia mięśni bliższych, zapalenie szpiku kostnego i kości-promienica (po n = 1, 2%*)
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	bd.	bd.	bd.	rabdomioliza (n = 1, 25%*)
<i>Capdevila 2012</i>	34	bd.	bd.	bd.	ból mięśni i stawów (n = 1, 3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia nasilenia w tej kategorii raportowanym w więcej niż jednym badaniu był ból stawów, który wystąpił w próbach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009* odpowiednio u 8,8% i 11% chorych leczonych sorafenibem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Częstość występowania zaburzenia mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Ból stawów	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	3 (8,8%)	skurcze mięśni (n = 1; 2,9%)
<i>Kloos 2009</i>	56	6 (11%)*	miopatia mięśni bliższych, zapalenie szpiku kostnego i kości-promienica (po: n = 1; 2%*)
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	bd.	rabdomioliza (n = 1, 25%*)

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Nazwa badania	N	Ból stawów	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Capdevila 2012</i>	34	0 (0)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.1.3.8 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Spśród zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia we włączonych publikacjach obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: duszność (2-14% chorych), chrypka (5,9-20%), kaszel (2% i 8,8%) oraz krwiotłucie (3-10%). Pozostałe AEs raportowano tylko w pojedynczych badaniach. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Duszność	Chrypka	Kaszel	Krwiotłucie	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	4 (11,8%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)	bd.	bezdech, nieżyt nosa (po n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	6 (20%)	bd.	3 (10%)	nieżyt nosa lub zapalenie górnych dróg oddechowych (n = 6, 20%), duszności lub kaszel (n = 8, 27%)
<i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i>	31	bd.	bd.	bd.	bd.	drobnokomórkowy rak płuc (n = 1, 3%), odma opłucnowa (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	8 (14%)*	4 (7%)*	1 (2%)*	4 (7%)*	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	bd.	bd.	bd.	bd.	krwawienie wewnętrzztchawicze (n = 1, 5%)
<i>Kim 2018</i>	98	2 (2%)	bd.	bd.	3 (3%)	przetoka przełykowo-tchawicza (n = 1, 1%)
<i>Luo 2014</i>	8	bd.	bd.	bd.	bd.	krwotok oskrzelowo-płuczny (n = 1, 12,5%), krwawienie z nosa (n = 2, 25%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pośród zdarzeń niepożądanych w kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. lub 4. stopnia nasilenia obserwowano następujące AEs: drobnokomórkowy rak płuc (3%), krwiotłucie (4% w *Kloos 2009* i 1% w *Kim 2018*), krwawienie wewnętrzztchawicze (5%) i przetokę przełykowo-tchawiczą (1%). Dane przedstawiono również w formie tabelarycznej poniżej.

**Nexavar (sorafenib)** w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Krwioplucie	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	bd.	drobnokomórkowy rak płuc (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	2 (4%*)	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	bd.	krwawienie wewnętrzne (n = 1, 5%)
<i>Kim 2018</i>	98	1 (1%*)	przetoka przełykowo-tchawicza (n = 1, 1%)

### 6.1.3.9 Zaburzenia naczyniowe

W kategorii zaburzeń naczyniowych w większości włączonych badań raportowano występowanie nadciśnienia tętniczego, które występowało u 18-75% chorych. Tylko w publikacji *Pitoia 2014* wśród 8 włączonych chorych nie zaobserwowano przypadków tego AE. Krwawienia z nosa raportowano w trzech włączonych próbach, a częstość występowania tego AE mieściła się w zakresie 3-25%. Zaczerwienienie twarzy (*facial erythema/flushing*) obserwowano w badaniach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009*, odpowiednio u 11,8% i 32% chorych. Dane przedstawiono również w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Nadciśnienie tętnicze	Krwawienie z nosa	Zaczerwienienie twarzy (facial erythema/flushing)	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	7 (20,6%)	bd.	4 (11,8%)	krwotok (n = 10, 29,4%), pęknięcie przeszczepu aorty (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	13 (43%*)	1 (3%)	bd.	bd.
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	13 (42%)	bd.	bd.	zakrzepica żył głębokich (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	24 (43%*)	2 (4%*)	18 (32%*)	niedrożność żyły siatkówki (n = 2*, 4%*), powolne gojenie się ran, krwawienie z guza, krwawienia z dziąseł (po n = 1, 2%*)
<i>Pitoia 2014</i>	8	0 (0)	bd.	bd.	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nazwa badania	N	Nadciśnienie tętnicze	Krwawienie z nosa	Zaczerwienienie twarzy (facial erythema/flushing)	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	3 (75%)*	bd.	bd.	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	9 (45%)	bd.	bd.	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	11 (52%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	31 (32%)	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	21 (43,8%)	bd.	bd.	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	3 (18,7%)	bd.	bd.	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	6 (18%)*	bd.	bd.	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	5 (62,5%*)	2 (25%)	bd.	bd.
<i>Bugalho 2016</i>	4	2 (50%)	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

W kategorii zaburzeń naczyniowych 3. lub 4. stopnia nasilenia jedynie dane dla nadciśnienia tętniczego są obecne w większej liczbie publikacji. Nadciśnienie tętnicze 3. lub 4. stopnia nasilenia występowało w większości badań u maksymalnie 16% chorych (jedynie w próbie *Kim 2019a* wystąpiło u 31,3% chorych). Dodatkowo w publikacji *Ahmed 2011* odnotowano wystąpienie pęknięcia przeszczepu aorty, a w próbie *Hoftijzer 2009* zakrzepica żył głębokich (po jednym przypadku). Dane przedstawiono również w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Nadciśnienie tętnicze	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	2 (5,9%)	pęknięcie przeszczepu aorty (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	4 (13%)	bd.
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	5 (16%)*	zakrzepica żył głębokich (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	2 (4%)*	bd.
<i>Gallo 2015</i>	20	0 (0)	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	2 (9%)	bd.
<i>Kim 2019</i>	85	3 (4%)	bd.
<i>Kim 2019a</i>	48	15 (31,3%)	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	2 (2%)	bd.
<i>Molina-Vega 2018</i>	16	2 (12,5%)	bd.
<i>Capdevila 2012</i>	34	0 (0)	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	1 (12,5%)	bd.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 6.1.3.10 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego w czterech publikacjach podano dane dotyczące częstości występowania niedokrwistości, która występowała u 5,9-47% chorych. Pozostałe odchylenia w parametrach morfologii krwi obwodowej raportowano w pojedynczych badaniach. W kilku badaniach przedstawiono dane dotyczące odchylen od normy w zakresie układu białokrwinkowego, jednak nazewnictwo zdarzeń niepożądanych nie było spójne pomiędzy badaniami. W próbie *Luo 2014* zaobserwowano wystąpienie limfocytopenii u 4 chorych (50%) leczonych sorafenibem, a w badaniu *Kloos 2009* u znacznie mniejszego odsetka chorych (9%). W próbie *Hoftijzer 2009* i *Kloos 2009* podano dane dotyczące leukopenii, która wystąpiła odpowiednio u 23% i 36% chorych; to zdarzenie odnotowano także w próbie *Kim 2019a*, ale u mniejszego odsetka pacjentów (8,3%). Natomiast w próbie *Ahmed 2011* raportowano nieprawidłowe stężenie białych krwinek u 14 chorych (41,2%) i nieprawidłowe stężenie neutrofilów u 6 chorych (17,6%). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Niedokrwistość	Inne AEs
<i>Ahmed 2011</i>	34	2 (5,9%)	nieprawidłowe stężenie Hb, nieprawidłowa liczba neutrofilów (n = 6, 17,6%), płytek krwi (n = 8, 23,5%) i białych krwinek (n = 14, 41,2%) oraz nieprawidłowe wartości współczynnika INR (n = 7, 20,6%)
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	11 (35%)	trombocytopenia (n = 9, 29%), leukopenia (n = 7, 23%)
<i>Kloos 2009</i>	56	21 (38%*)	neutropenia (n = 4, 7%*), limfopenia (n = 5, 9%*), trombocytopenia (n = 2, 4%*), leukopenia (n = 20, 36%*)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	bd.	cytopenia, n = 2 (9%)
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	neutropenia (n = 3, 3%)
<i>Kim 2019a</i>	48	4 (8,3%)	leukopenia (n = 4, 8,3%), zdarzenie mózgowo-naczyniowe (n = 2, 4,2%)
<i>Luo 2014</i>	8	2 (25%)	limfocytopenia (n = 4, 50%*)
<i>Marotta 2013</i>	17	8* (47%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Neutropenia 3. lub 4. stopnia nasilenia wystąpiła u jednego chorego w próbie *Kloos 2009* (2%) i *Kim 2018* (1%). Z kolei w badaniu *Ahmed 2011* raportowano nieprawidłową liczbę neutrofilów 3. lub 4. stopnia nasilenia (n = 1; 2,9%) – u jednego chorego w tej próbie stwierdzono także niedokrwistość

**Nexavar (sorafenib)** | w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

w takim stopniu nasilenia. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia nasilenia wystąpiła u jednego (5%) chorego w badaniu *Jerkovich 2019*. W dwóch próbach odnotowano leukopenię, która wystąpiła u około 4% chorych. Dane przedstawiono również w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Leukopenia	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	bd.	niedokrwistość, nieprawidłowa liczba neutrofilów (po n = 1, 2,9%)
<i>Kloos 2009</i>	56	2 (4%*)	neutropenia (odwracalna) (n = 1, 2%*)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	bd.	trombocytopenia (n = 1, 5%)
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	neutropenia (n = 1, 1%)
<i>Kim 2019a</i>	48	2 (4,2%*)	zdarzenie mózgowo-naczyniowe (n = 2, 4,2%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.1.3.11 Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego raportowano tylko w nielicznych z włączonych publikacji. Neuropatię obserwowano w dwóch badaniach u 11,8% i 21% chorych, a zawroty głowy raportowano w 3 badaniach, odpowiednio u 1%, 2,9% i 13% chorych. W publikacji *Gupta-Abramson 2008* raportowano neuropatię lub parestezję u 6 chorych (20%). W publikacji *Kloos 2009* u chorych często występowały również zaburzenia smaku (n = 12; 21%). Dane przedstawiono również w postaci tabelarycznej poniżej.

Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Neuropatia	Zawroty głowy	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	4 (11,8%)	1 (2,9%)	rwa kulszowa (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	bd.	neuropatia lub parestezja (n = 6; 20%)
<i>Kloos 2009</i>	56	12 (21%*)	7 (13%*)	zaburzenia smaku (n = 12*, 21%*)
<i>Gallo 2015</i>	20	bd.	bd.	omdlenie (syncope) (n = 1, 5%)
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	1 (1%)	bd.
<i>Luo 2014</i>	8	bd.	bd.	niewyraźne widzenie (n = 1, 12,5%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Spośród zaburzeń układu nerwowego 3. lub 4. stopnia nasilenia w badaniu *Benekli 2014* u jednego chorego wystąpiła neuropatia (3%). Dane przedstawiono również w postaci tabelarycznej poniżej.

Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. lub 4. stopnia ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Benekli 2014</i>	30	neuropatia (n = 1, 3%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.1.3.12 Zaburzenia serca

W kategorii zaburzeń serca jedynie występowanie ostrego zespołu wieńcowego (zawału serca) raportowano w trzech włączonych publikacjach, a częstość jego występowania mieściła się w zakresie 5-12,5%. W publikacji *Jerkovich 2019* u dwóch chorych (9%) wystąpił spadek frakcji wyrzutowej serca. W dwóch publikacjach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009* dostępne są dane dotyczące występowania zaburzeń rytmu serca, w postaci tachykardii (14,7%, *Ahmed 2011*) oraz migotania przedsionków lub tachykardii nadkomorowej czy palpacji (po 5% chorych, *Kloos 2009*) bądź bradykardii zatokowej (2%, *Kloos 2009*). Dane przedstawiono również w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń serca we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Ostry zespół wieńcowy (zawał serca)	AEs występujące w jednym badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	bd.	tachykardia (n = 5, 14,7%), niewydolność prawej komory serca (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	obrzęki obwodowe (n = 1, 3%)
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	3 (10%)	zastoinowa niewydolność serca (n = 1; 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	bd.	migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, palpacje (po: n = 3*, 5%*), zaburzenia czynności lewej komory serca, bradykardia zatokowa (n = 1, 2%)
<i>Gallo 2015</i>	20	1 (5%)	bd.
<i>Jerkovich 2019</i>	21	bd.	spadek frakcji wyrzutowej (n = 2, 9%)
<i>Luo 2014</i>	8	1 (12,5%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W kategorii zaburzeń serca 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych publikacjach raportowano następujące zdarzenia niepożądane: zawał serca (n = 3; 10%, *Hoftijzer 2009*) i u pojedynczych chorych w poszczególnych próbach zastoinową niewydolność serca (*Hoftijzer 2009*), spadek frakcji wyrzutowej (*Jer-*

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

*Jerkovich 2019*), niewydolność serca (*Pitoia 2014*) oraz zaburzenia czynność lewej komory serca, migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, wysięk osierdziowy (*Kloos 2009*). Dane przedstawiono również w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń serca 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	AEs występujące w jednym badaniu
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	ostry zespół wieńcowy (zawał serca) (n = 3, 10%), zastoinowa niewydolność serca (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	zaburzenia czynność lewej komory serca, migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, wysięk osierdziowy (po: n = 1, 2%*)
<i>Pitoia 2014</i>	8	niewydolność serca (n = 1, 12%*)
<i>Gallo 2015</i>	20	ostry zespół wieńcowy (zawał serca) (n = 1, 5%)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	spadek frakcji wyrzutowej (n = 1, 5%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.1.3.13 Nowotwory

Najczęściej obserwowanymi nowotworami, które pojawiły się w czasie leczenia sorafenibem były nowotwory skóry i płuc. W publikacji *Kloos 2009* u jednego chorego rozwinęła się ostra białaczka szpikowa (2%). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności na poszczególne nowotwory przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Częstość występowania nowotworów we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Nowotwory
<i>Hoftijzer 2009</i> ( <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i> )	31	drobnokomórkowy rak płuca (n = 1, 3%)
<i>Kloos 2009</i>	56	rogowiak kolczystokomórkowy (n = 2, 4%*), ostra białaczka szpikowa (n = 1, 2%*)
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	0 (0)
<i>Gallo 2015</i>	20	0 (0)
<i>Jerkovich 2019</i>	21	rak płaskonabłonkowy skóry (n = 1, 5%)
<i>Kim 2018</i>	98	rak płaskonabłonkowy skóry (n = 1, 1%) rak płaskonabłonkowy płuca (n = 1, 1%)
<i>Bugalho 2016</i>	5	słabo zróżnicowany rak oskrzela (n = 1, 20%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 6.1.3.14 Zaburzenia psychiczne

Spośród zaburzeń psychicznych w dwóch badaniach – *Ahmed 2011* oraz *Kloos 2009* u jednego pacjenta w każdym badaniu wystąpił niepokój (odpowiednio 2,9% i 2%). W badaniu *Ahmed 2011* zaobserwowano u pacjentów również bezsenność (n = 2; 5,9%), depresję (n = 6; 17,6%) oraz zwiększoną emocjonalność (n = 1, 2,9%), a w badaniu *Gupta-Abramson 2008* zaburzenia snu lub niepokój (n = 3; 10%) i depresję lub zmiany nastrojów (n = 9; 30%). Dane przedstawiono także w postaci tabelarycznej poniżej.

Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń psychicznych we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Niepokój	AEs występujące w jednym badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	1 (2,9%)	bezsenność (n = 2; 5,9%), depresja (n = 6; 17,6%), zwiększona emocjonalność (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	bd.	zaburzenia snu lub niepokój (n = 3; 10%), depresja lub zmiany nastrojów (n = 9; 30%)
<i>Kloos 2009</i>	56	1 (2%*)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Spośród zaburzeń psychicznych 3. lub 4. stopnia nasilenia w badaniu *Ahmed 2011* zaobserwowano u jednego pacjenta depresję (2,9%), a w badaniu *Gupta-Abramson 2008* u jednego pacjenta zaobserwowano zaburzenia snu lub niepokój (3%). Dane przedstawiono także w postaci tabelarycznej poniżej.

Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń psychicznych 3. lub 4. stopnia ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	AEs występujące w jednym badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	depresja (n = 1, 2,9%)
<i>Gupta-Abramson 2008</i>	30	zaburzenia snu lub niepokój (n = 1; 3%)

### 6.1.3.15 Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Spośród zaburzeń układu rozrodczego i piersi w badaniu *Kloos 2009* zaobserwowano u dwóch pacjentek zaburzenia miesiączkowania (4%). W badaniu *Chrisoulidou 2015* u jednej pacjentki wystąpiło owrzodzenie sromu, a u drugiej ból oraz obrzęk piersi (po 25%), a u jednego pacjenta wystąpiło owrzodzenie moszny (25%), które zostało zaliczone jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia nasilenia. Z kolei w próbie *Ahmed 2011* u pojedynczych pacjentów stwierdzono zaburzenia erekcji, tkliwość piersi i ból sutków. Dane przedstawiono także w postaci tabelarycznej poniżej.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem i w 3. lub 4. stopniu ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
<i>Ahmed 2011</i>	34	zaburzenia erekcji, tkliwość piersi, ból sutków (po n = 1, 2,9%)
<i>Kloos 2009</i>	56	zaburzenia miesiączkowania (n = 2, 4%*)
<i>Chrisoulidou 2015</i>	4	owrzodzenie sromu (n = 1, 25%*), ból oraz obrzęk piersi (n = 1, 25%*), owrzodzenie moszny <sup>^</sup> (n = 1, 25%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zdarzenie 3. lub 4. stopnia nasilenia.

### 6.1.3.16 Zakażenia i zakażenia pasożytnicze

Dane dotyczące występowania u pacjentów zakażeń i zakażeń pasożytniczych dostępne były w badaniu *Ahmed 2011*, *Kloos 2009*, *Kim 2018* oraz *Benekli 2014*. W publikacjach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009* zdarzenia związane z zakażeniami odnotowano odpowiednio u 67,6% i 5% chorych. U dwóch pacjentów w badaniu *Kloos 2009* zaobserwowano wystąpienie ropnia (4%). Dane przedstawiono także w postaci tabelarycznej poniżej.

Tabela 63. Częstość występowania zakażeń i zakażeń pasożytniczych we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zakażenia	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	34	23 (67,6%)	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	3 (5%*)	ropień (n = 2, 4%*).

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Trzy przypadki zakażenia w badaniu *Ahmed 2011* (8,8%) i jedno zakażenie w badaniu *Kloos 2009* (2%) i dwa w badaniu *Benekli 2014* (7%) zaklasyfikowano jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia nasilenia. W badaniu *Kim 2018* u jednego pacjenta wystąpił ropniak (1%) w tym stopniu nasilenia. Dane przedstawiono także w postaci tabelarycznej poniżej.

Tabela 64. Częstość występowania zakażeń i zakażeń pasożytniczych 3. lub 4. stopnia ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.

Nazwa badania	N	Zakażenia	AEs występujące w 1 badaniu
<i>Ahmed 2011</i>	32	3 (8,8%)	bd.
<i>Kloos 2009</i>	56	1 (2%*)	bd.
<i>Kim 2018</i>	98	bd.	ropniak (n = 1, 1%)
<i>Benekli 2014</i>	30	2 (7%*)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca /niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół rękostopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono w tabeli poniżej, z podziałem na narządy i układy (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 65. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących sorafenib w licznych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu (*ChPL Nexavar 2019*).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	zakażenie	zapalenie mieszków włosowych	x	x	x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	limfopenia	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość	x	x	x
Zaburzenia układu immunologicznego	x	x	reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka), reakcja	obrzęk naczynioruchowy	x

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
			anafilaktyczna		
Zaburzenia endokrynologiczne	x	niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	x	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstę, hipofosfatemia	hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia hipoglikemia	odwodnienie	x	x
Zaburzenia psychiczne	x	depresja	x	x	x
Zaburzenia układu nerwowego	x	obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku	odwracalna tylna leukoencefalopatia*	x	encefalopatia^
Zaburzenia ucha i błędnika	x	szumy uszne	x	x	x
Zaburzenia serca	x	zastoinowa niewydolność serca*, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał*	x	wydłużenie odcinka QT	x
Zaburzenia naczyniowe	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze	nagłe zacierwienie	przełom nadciśnieniowy*	x	x
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	x	wyciek z nosa, dysfonia	zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc* (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.)	x	x
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zaparcia	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba refluksowa	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, perforacja przewodu pokarmowego*	x	x

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
przełyku					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	×	×	hiperbilirubinemia i żółtaczką, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych	zapalenie wątroby wywołane lekiem*	×
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa**, rumień, świąd	rogowiak kolczysto-komórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza	wyprysk, rumień, wielopostaciowy	zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromienianiem, zespół <i>Stevensa-Johnsona</i> , leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, toksyczna nekroliza naskórka*	×
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowy	ból stawów, skurcze mięśni	×	rabdomioliza	×
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	×	niewydolność nerek, białkomocz	×	zespół nerczycowy	×
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	×	zaburzenia erekcji	ginekomastia	×	×
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka	astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych	×	×	×
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz	przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowe wartości INR, nieprawidłowy poziom protrombiny	×	×

\* działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem (są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko);

\*\* zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezi dloniowo-podeszwowej wg MedDRA;

^ przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

### *Zastoinowa niewydolność serca*

W badaniach klinicznych sponsorowanych przez podmiot zgłoszono jako działanie niepożądane występowanie zastoinowej niewydolności serca u 1,9% pacjentów leczonych sorafenibem (n= 2276). W badaniu o numerze protokołu 11213 (RCC – rak nerkowokomórkowy) zgłoszono występowanie zdarzeń niepożądanych potwierdzających zastoinową niewydolność serca u 1,7% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu o numerze protokołu 100554 (HCC – rak wątrobowokomórkowy) zdarzenie to zgłoszono u 0,99% osób leczonych sorafenibem oraz u 1,1% chorych otrzymujących placebo.

### *Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów*

W badaniach klinicznych pewne działania niepożądane leku, takie jak zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hipokalcemia i rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, występowały ze znacznie większą częstością u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niż u pacjentów w badaniach raka nerkowokomórkowego i wątrobowokomórkowego.

## Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych

Hipokalcemię zgłaszano u 35,7% pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu z 11,0% pacjentów przyjmujących placebo. Większość zgłaszanych przypadków hipokalcemii była nasiloną w małym stopniu. Hipokalcemia stopnia 3. wg CTCAE wystąpiła u 6,8% pacjentów leczonych sorafenibem i 1,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, a hipokalcemia stopnia 4. wg CTCAE wystąpiła u 3,4% pacjentów leczonych sorafenibem i 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Inne klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, obserwowane w badaniu 5, są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 66. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, zgłaszane w trakcie podwójnego zaślepienia badania u pacjentów z DTC (ChPL Nexavar 2018).

Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek)	Sorafenib N = 207			Placebo N = 209		
	Wszystkie stopnie*	Stopień 3.*	Stopień 4.*	Wszystkie stopnie*	Stopień 3.*	Stopień 4.*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek)	Sorafenib N = 207			Placebo N = 209		
	Wszystkie stopnie*	Stopień 3.*	Stopień 4.*	Wszystkie stopnie*	Stopień 3.*	Stopień 4.*
Małopłytkowość	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipokaliemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększone stężenie bilirubiny	8,7	0	0	4,8	0	0
Zwiększona aktywność A1AT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Zwiększona aktywność AspAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Badania diagnostyczne						
Zwiększona aktywność amylazy	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Zwiększona aktywność lipazy	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*);

\*\* etiologia hipofosfatemii związanej z sorafenibem jest nieznana.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Nexavar (sorafenib).

Na stronach internetowych **EMA** podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Nexavar były: biegunka, wysypka, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (wysypka i ból na wewnętrznej części dłoni i na podeszwach stóp) oraz zmęczenie. Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zawał mięśnia sercowego lub jego niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, krwotoki, nadciśnienie tętnicze lub przełom nadciśnieniowy (EMA 2019). W **European database of suspected adverse drug reaction report**, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 10 466 chorych ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia sorafenibem. Do najczęstszych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej u 3285 (31,4%) chorych, nowotwory (łagodne, złośliwe, niesprecyzowane, w tym cysty oraz polipy) u 2921 (27,9%) chorych oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego u 2860 chorych (27,3%) (*EudraVigilance 2019*).

Według danych zamieszczonych na stronach **FDA** najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi występującymi ogółem u chorych przyjmujących produkt Nexavar są: biegunka, zmęczenie, zakażenia, łysienie, zespół ręka-stopa, wysypka, utrata masy ciała, zmniejszony apetyt, nudności, ból brzucha, nadciśnienie tętnicze krwi oraz krwotoki (FDA 2018). W przypadku chorych na DTC leczonych tym lekiem w badaniu RCT do najczęstszych AEs ( $\geq 10\%$ ) zaliczono dodatkowo zapalenie jamy ustnej i świąd. Inne istotne działania niepożądane obejmowały płaskonabłonkowego raka skóry (3%) oraz hipokalcemię (36%) (FDA 2013a). Ponadto w dokumencie *Highlights of Prescribing Information* zaznaczono, że leczenie produktem Nexavar należy przerwać w momencie wystąpienia zawału lub niedokrwienia ser-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

ca, krwotoku, ciężkich (z ang. *severe*) lub uporczywych reakcji skórnych (lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka), a także perforacji przewodu pokarmowego i zwiększonej aktywności transaminaz o nieznannej etiologii. Natomiast w momencie wystąpienia zapalenia wątroby zaleca się regularne wykonywanie testów wątrobowych, w przypadku nadciśnienia tętniczego krwi należy monitorować ciśnienie tętnicze przez pierwsze 6 tygodni i okresowo w późniejszym czasie, a po stwierdzeniu wydłużenia odcinka QT zaleca się badania USG i ocenę poziomu elektrolitów u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii komorowej; dodatkowo u chorych z DTC, z upośledzoną supresją TSH wskazane jest comiesięczne monitorowanie stężenia tego hormonu i odpowiednie dostosowywanie schematu hormonalnej terapii zastępczej. Produktu Nexavar nie należy stosować w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem u chorych na płaskonabłonkowego raka płuc, a także u pacjentów z nadwrażliwością na sorafenib lub którykolwiek inny jego składnik. Nie zaleca się jego stosowania również u kobiet planujących ciążę, z powodu potencjalnego ryzyka toksycznego wpływu leku na płód (*FDA 2013a*).

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie FAERS (z ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) prowadzonym w celu rejestracji ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem zaznaczono, że u pacjentów stosujących produkt Nexavar obserwowano martwicę kości szczęki (*FDA 2011*), podano również, że u chorych leczonych inhibitorami kinaz naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (m.in. sorafenibem) mogą wystąpić pęcherzowe choroby skóry (w tym zespół Stevensa-Johnsona) i toksyczna martwica naskórka (*FDA 2013b*). W raporcie z 2018 roku pojawiła się informacja o możliwości wystąpienia rozwarstwienia aorty podczas stosowania produktu leczniczego Nexavar (*FDA 2018*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre odnotowano 26164 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem sorafenibu, wśród których najczęściej stwierdzano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (37,1%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (36,4%) oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania (30,6%) (*WHO-UMC 2019*).

Data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2019 r.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie (lub zakończonych, które w bazie zostały oznaczone jako jeszcze nieopublikowane) badań z zastosowaniem sorafenibu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: „(sorafenib OR nexavar) AND (thyroid cancer OR DTC OR differentiated thyroid cancer)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 18 lipca 2019 r. otrzymano 23 trafień w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 12 trafień w bazie *clinicaltrialsregister.eu*. Poszukiwano prospektywnych prób klinicznych z randomizacją oceniających monoterapię sorafenibem w docelowej populacji chorych, a także badania bez randomizacji, z grupą kontrolną lub bez niej (badania z grupą kontrolną niespełniającą kryteriów komparatora opisano jako próby jednoramienne dotyczące sorafenibu). Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*) i badania zawieszono (z ang. *suspended*). Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 67. Badania w toku oceniające sorafenib.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02143726	Randomized Phase II Study of Sorafenib With or Without Everolimus in Patients With Radioactive Iodine Refractory Hürthle Cell Thyroid Cancer	<b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją, z aktywną kontrolą, w układzie naprzemiennym, bez zaślepienia. <b>Cel:</b> porównanie efektywności sorafenibu stosowanego w monoterapii oraz sorafenibu skojarzonego z ewerolimusem (wyłącznie grupa z monoterapią sorafenibem) u chorych na zaawansowanego raka tarczycy opornego na terapię radioaktywnym jodem	<b>Rozpoczęcie:</b> październik 2014. <b>Zakończenie:</b> sierpień 2020 <b>Liczba uczestników:</b> 34 <b>Sponsor:</b> Alliance for Clinical Trials in Oncology W trakcie rekrutacji.
NCT02185560	Drug Use Investigation of Sorafenib/ NEXAVAR® for Unresectable Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC)	<b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne, kohortowe <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u pacjentów z nieoperacyjnym DTC	<b>Rozpoczęcie:</b> 27 czerwiec 2014 <b>Zakończenie:</b> 30 czerwiec 2021 <b>Liczba uczestników:</b> 443 <b>Sponsor:</b> Bayer W trakcie rekrutacji.
NCT02084732	Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study	<b>Metodyka:</b> badanie II fazy bez randomizacji, <i>open-label</i> , jednoramienne <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym DTC po nieskuteczności dotychczasowego leczenia	<b>Rozpoczęcie:</b> październik 2013 <b>Zakończenie:</b> 1 grudzień 2019 <b>Sponsor:</b> Instituto Nacional de Cancerologia, Columbia Badanie w toku.

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 10 Wyniki

Zidentyfikowano 15 przeglądów systematycznych: *Yu 2019, Donato 2018, Yang 2017, Kawalec 2016, Gruber 2015, Blair 2015, Yang 2015, Hesselink 2015, Bernet 2014, Shen 2014, Thomas 2014, Funakoshi 2013, Anderson 2013, Kapiteijn 2012* oraz *Lerch 2012*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Ogółem na podstawie tych opracowań wtórnych stwierdzono, że sorafenib w porównaniu z placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej na leczenie u chorych z postępującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym DTC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Stosowanie sorafenibu wiąże się z typowymi dla inhibitorów wielokinazowych działaniami niepożądanymi, spośród których najczęstsze to zaburzenia skórne (np. zespół ręka-stopą), a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak biegunka i zmęczenie. Przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Podkreślano w nich także znaczenie oceny PFS biorąc pod uwagę ograniczenia związane z analizą przeżycia całkowitego – *cross-over* większości chorych z grupy placebo na sorafenib oraz oczekiwany wieloletni okres obserwacji celem odnotowania wystarczającej liczby zdarzeń – w momencie każdej z wykonanych analiz OS mediany nie zostały osiągnięte w żadnej z grup.

### Sorafenib vs placebo – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją – *DECISION*, w którym oceniano efektywność sorafenibu wobec placebo. Badanie to było wieloośrodkową (około 91 ośrodków, w tym ośrodki z Polski) próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, obejmującą 417 pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie było bardzo dobrej jakości – w skali Jadad uzyskało maksymalny wynik (5 punktów), a w analizie za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration potencjalne źródła błędów systematycznych oceniono jako niskie. Próba została opisana w 3 publikacjach (*Brose 2011, Brose 2014* i *Worden 2015*) oraz 3 doniesieniach konferencyjnych (*Brose 2014a, Brose 2016, Schlumberger 2013*). Pod względem histologii leczonego guza, największą grupę chorych stanowili pacjenci z rakiem wysoko zróżnicowanym: brodawkowatym (57% chorych), w dalszej kolejności pacjenci z rakiem oksyfilnym (około 18% chorych) oraz pęcherzykowym (8% chorych).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

W badaniu *DECISION* pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane w sposób zaślepiiony co 8 tygodni przez niezależną zaślepioną komisję według kryteriów RECIST (w publikacji opisującej badanie przedstawiono również wyniki oceny lokalnej komisji). PFS zostało wybrane jako pierwszorzędowny punkt końcowy zamiast najczęściej przedstawianego OS, gdyż długi naturalny przebieg choroby (nawet w przypadku stadium przerzutującego), a w związku z tym długookresowa przeżywalność pacjentów z DTC, uniemożliwiała ocenę tego punktu końcowego w racjonalnym okresie obserwacji (oszacowano, że dla uzyskania 267 zgonów okres obserwacji musiałby wynosić około 10 lat, podczas gdy dla tylu samych zdarzeń PFS okres obserwacji musiałby wynosić jedynie 2,3 lat), ponadto umożliwienie (ze względów etycznych) przechodzenia chorych z grupy placebo na sorafenib utrudnia ocenę OS i tym samym w dalszej kolejności dyskwalifikuje je jako miarodajny pierwszorzędowny punkt końcowy u chorych z DTC. W zasadzie w takiej sytuacji wiarygodna ocena OS u chorych z DTC nie będzie do końca możliwa, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby.

Drugorzędownymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), a także czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do progresji choroby (TTP) i bezpieczeństwo leczenia.

Główną ocenę skuteczności wykonano z datą odcięcia danych 31 sierpnia 2012 roku, a wyniki przedstawiono w publikacji *Brose 2014*. Ponadto, w publikacji *Brose 2014* przedstawiono analizę przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych pod względem typu histopatologicznego nowotworu. Dodatkowo wykonano dwie aktualizacje analizy przeżycia całkowitego z datą odcięcia danych 31 maja 2013 r. (doniesienie konferencyjne *Brose 2014a*) oraz w lipcu 2015 roku (abstrakt *Brose 2016*). Natomiast w trzecim odnalezionym i włączonym do oceny tej próby doniesieniu, *Schlumberger 2013*, opublikowano wyniki oceny jakości życia chorych.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):** W ocenie niezależnej komisji mediana PFS była około dwukrotnie większa u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 10,8 vs 5,8 miesięcy, HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76),  $p < 0,0001$ , co oznacza że zastosowanie sorafenibu wiąże się z 41% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo w danym czasie. Podobne wyniki odnotowano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez badaczy (ocena lokalna): mediana PFS 10,8 vs 5,4 miesiąca, HR = 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61),  $p < 0,001$ .

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

W badaniu przedstawiono także wyniki w trzech podgrupach histopatologicznych składających się na raka wysoko zróżnicowanego tarczycy, gdzie spójnie obserwowano zmniejszenie ryzyka progresji, a wyniki były statystycznie istotne w podgrupie z rakiem brodawkowatym: HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,75) oraz oksyfilnym: HR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,78). W przypadku raka pęcherzykowatego nie osiągnięły istotności, ale była to liczbowo najmniejsza podgrupa (n = 31): HR = 0,74 (95% CI: 0,32; 1,74).

**Przeżycie całkowite (OS):** W badaniu *DECISION* po wystąpieniu progresji następowało odśledzenie i 71% chorych z grupy placebo otrzymało sorafenib (tzw. *cross-over*) (analiza główna). *Cross-over* został zastosowany ze względów etycznych i utrudnia wiarygodną ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite. W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy przeżycia mediany nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, choć przeżycie było dłuższe w grupie sorafenibu, a różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19), p = 0,14 (wartość dla testu jednostronnego). Natomiast w analizie korygującej wpływ *cross-over* pacjentów z placebo na sorafenib metodą RPSFT wykazano istotność wyniku: HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94). W uaktualnionej analizie z 31 maja 2013 r. w obu grupach w dalszym ciągu nie uzyskano median OS, różnice w przeżyciu nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24), p = 0,24, natomiast istotność statystyczna wystąpiła przy korekcie RPSFT: 0,69 (95% CI: 0,49; 0,99). Również ocena przeżycia zawarta w doniesieniu konferencyjnym *Brose 2016*, przeprowadzona w lipcu 2015 r., nie pozwoliła na uzyskanie mediany OS. Analogicznie do wcześniejszych ocen, różnice w przeżyciu bez korekty nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,92 (95% CI: 0,71; 1,21). Istotność statystyczna nie została osiągnięta także przy wykorzystaniu metody RPSFT: HR = 0,77 (95% CI: 0,58; 1,02). W ramach tej daty odcięcia danych podano, że 75% (158/210) pacjentów z grupy placebo przeszło na terapię sorafenibem.

**Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR):** Obiektywna odpowiedź na leczenie (na którą składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi) wystąpiła u 24 (12,2%) chorych otrzymujących sorafenib, oraz u 1 (0,5%) chorego z grupy placebo, RB = 24,61 (95% CI: 4,31; 142,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 14), p < 0,0001.

**Czas do progresji choroby (TTP):** Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 11,1 (95% CI: 9,3; 14,8) miesiąca u chorych otrzymujących sorafenib i była około dwukrotnie większa niż ta odnotowana w grupie placebo, która wyniosła 5,7 (95% CI: 5,3; 7,8) miesiąca. Obserwowane różnice były istotne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72), p < 0,0001.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Odsetek kontroli choroby (DCR):** Kontrolę choroby uzyskano u 106 (54,1%) chorych leczonych sorafenibem oraz u 68 (33,8%) chorych otrzymujących placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), NNT = 5 (95% CI: 4; 10),  $p < 0,0001$ .

**Jakość życia (QoL):** Leczenie sorafenibem w porównaniu z placebo wiązało się z niewielkim, ale istotnym statystycznie, pogorszeniem jakości życia chorych, związanym najprawdopodobniej z wystąpieniem działań niepożądanych. Efekt ten wykazano w przypadku zarówno kwestionariusza FACT-G, jak i kwestionariusza EQ-5D.

### Bezpieczeństwo

W badaniu *DECISION* jakiegokolwiek działania niepożądane występowały znamienne częściej podczas leczenia sorafenibem niż podczas stosowania placebo: 98,6% vs 87,6%, RR = 1,13 (95% CI: 1,07; 1,19), NNH = 10 (95% CI: 7; 17), podobnie jak ciężkie działania niepożądane: 37,2% vs 26,3%, RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,88), NNH = 10 (95% CI: 6; 51) oraz przypadki zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych: 18,8% vs 3,8%, RR = 4,92 (95% CI: 2,36; 10,28), NNH = 7 (95% CI: 5; 12). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonów w trakcie leczenia: 5,8% vs 2,9%, RR = 2,02 (95% CI: 0,77; 5,28).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia charakterystyczne dla sorafenibu: zespół ręka stopa (76,3% vs 9,6%, sorafenib vs placebo), którego ryzyko wystąpienia było niemal 8-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 7,98 (95% CI: 5,22; 12,18), NNH = 2 (95% CI: 2; 2); biegunka (68,6% vs 15,3%) z ryzykiem jej wystąpienia ponad czterokrotnie większym wobec grupy placebo, RR = 4,48 (95% CI: 3,21; 6,24), NNH = 2 (95% CI: 2; 3) oraz łyśnienie (67,1% vs 7,7%) którego ryzyko wystąpienia w grupie sorafenibu niemal 9-krotnie przekraczało ryzyko jego pojawienia się podczas stosowania placebo, RR = 8,77 (95% CI: 5,43; 14,18), NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

Często stwierdzano również wysypkę lub złuszczenie skóry (50,2% vs 11,5%, RR = 4,38 [95% CI: 2,93; 6,53], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), zmęczenie (49,8% vs 25,4%, RR = 1,96 [95% CI: 1,50; 2,57], NNH = 5 [95% CI: 4; 7]), utratę masy ciała (46,9% vs 13,9%, RR = 3,38 [95% CI: 2,34; 4,88], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), nadciśnienie tętnicze (40,6% vs 12,4%, RR = 3,26 [95% CI: 2,20; 4,85], NNH = 4 [95% CI: 3; 6]) oraz zmniejszenie łaknienia (31,9% vs 4,8%, RR = 6,66 [95% CI: 3,53; 12,60], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Spośród działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości, najczęściej obserwowano zespół rękostopa – wystąpił on u 20,3% chorych z grupy sorafenibu przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej, RR = 85,82 (95% CI: 5,32; 1385,32), NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Ryzyko innych charakterystycznych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia było również istotnie wyższe w grupie sorafenibu: wysypki lub złuszczenia skóry (RR = 21,20 [95% CI: 1,25; 359,47]; NNH = 21 [95% CI: 13; 57]); zmniejszenia łaknienia (RR = 11,11 [95% CI: 1,09; 113,97]; NNH = 42 [95% CI: 19; 172]); biegunki (RR = 6,06 [95% CI: 1,54; 24,01]; NNH = 21 [95% CI: 12; 63]); utraty masy ciała (RR = 6,06 [95% CI: 1,37; 26,73]; NNH = 21 [95% CI: 13; 72]); nadciśnienia tętniczego (RR = 4,04 [95% CI: 1,54; 10,56]; NNH = 14 [95% CI: 9; 37]) oraz zmęczenia (RR = 4,04 [95% CI: 1,54; 10,56]; NNH = 14 [95% CI: 9; 37]).

### Sorafenib – badania bez randomizacji

Włączono 20 badań bez randomizacji oceniających efektywność kliniczną sorafenibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem tarczycy (TC): *Ahmed 2011, Benekli 2014, Bugalho 2016, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015, Dadu 2014, Gallo 2015, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a, Kloos 2009, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Massicotte 2014, Molina-Vega 2018 i Pitoia 2014*. W większości prób (gdzie podano taką informację lub co można stwierdzić na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia) wszyscy pacjenci mieli wyjściowo progresję choroby (radiologiczną, biochemiczną lub progresję objawów) – wyjątek stanowiły badania *Kloos 2009* i *Massicotte 2014*, gdzie odsetek chorych z progresją choroby wynosił odpowiednio 59% i 92%. Populacje we włączonych badaniach uwzględniały od 5 do 98 chorych z rakiem tarczycy – łącznie, bez względu na rodzaj TC i inne terapie stosowane w próbach, uwzględniały one 745 pacjentów.

W 12 próbach populacja DTC stanowiła całą ocenianą grupę badania (*Dadu 2014, Gallo 2015, Hoftijzer 2009, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Molina-Vega 2018* oraz *Pitoia 2014*), w pozostałych próbach włączano również pacjentów z innymi typami nowotworu. Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły próby bez grupy kontrolnej (w badaniu *Kim 2019a* wyróżniono grupę chorych leczonych lenwatynibem, jednak nie została ona opisana w raporcie, a próbę traktowano jako badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej), a większość z nich miała charakter retrospektywny, z wyjątkiem prób *Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009, Marotta 2017* oraz *Pitoia 2014*, które zostały przeprowadzone prospektywnie.

#### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Oporność na leczenie Ral dotyczyła 100% pacjentów z DTC w próbach *Hoftijzer 2009*, *Pitoia 2014*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*, *Chrisoulidou 2015*, *Jerkovich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019a*, *Luo 2014* oraz *Molina-Vega 2018* i 99% chorych w próbie *Kim 2019* oraz 89% chorych z DTC w badaniu *Ahmed 2011* (11% chorych z DTC miało przeciwwskazania do zastosowania tej terapii). Natomiast w badaniach (*Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009*) terapię Ral zastosowano odpowiednio u 93% i 91% chorych w populacji ogółem, które stanowili chorzy z DTC i z innymi typami raka tarczycy. W próbach *Massicotte 2014* i *Capdevila 2012* odnotowano niższe odsetki oporności na Ral, odpowiednio: 61% i 38%.

### Skuteczność kliniczna

W opisywanych badaniach najczęściej ocenianym punktem końcowym był odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie, oceniano również przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby.

**Odpowiedź obiektywna na leczenie.** W większości włączonych badań częstość występowania ORR wynosiła od 10,3% (*Kim 2019*) do 67% (*Hoftijzer 2009*; dla podgrupy chorych z wariantem PTC). W dwóch analizowanych próbach, gdzie przedstawiono dane tylko dla 4 chorych (*Bugalho 2016* i *Chrisoulidou 2015*), nie zaobserwowano żadnego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U żadnego z chorych uwzględnionych w badaniach nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, więc częstość uzyskiwania PR mieściła się również w takim samym zakresie, jak ORR. Stabilizację choroby stwierdzono natomiast u około 34-77% pacjentów (żadnego przypadku takiej odpowiedzi nie odnotowano jedynie w podgrupie chorych z wariantem PTC w badaniu *Hoftijzer 2009*, a w badaniu *Bugalho 2016*, z 4 chorymi, u 25% pacjentów). Ogółem we wszystkich próbach odsetek korzyści klinicznej wyniósł od 25% (*Bugalho 2016*) do 100% (*Gupta-Abramson 2008*). Odsetek progresji w większości przypadków był niski i nie przekraczał 20%; w niektórych badaniach obserwowano wyższe wartości, do 75%, jednak dotyczyły one albo badań z małą populacją (kilku chorych) albo długich okresów obserwacji czy wyników na końcu obserwacji (tzn. przypadków gdzie zaprezentowano ostatni dostępny wynik odpowiedzi na leczenie, a nie najlepszą odpowiedź w całym okresie obserwacji). W badaniach *Ahmed 2011* (po 6 miesiącach leczenia), *Gupta-Abramson 2008* i *Chrisoulidou 2015* nie odnotowano żadnego takiego zdarzenia u chorych z DTC.

W badaniu *Hoftijzer 2009* w momencie uaktualnionej analizy częstość występowania StD i PD wynosiła odpowiednio 12% i 58%, natomiast nie odnotowano zmian w ocenie częściowej odpowiedzi (która występowała u 8 chorych w przypadku analizy wstępnej i uaktualnionej [dla drugiej 31% chorych]).

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Korzyść kliniczną raportowano zatem u 42% pacjentów. Ponadto kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 7 (27%) pacjentów.

**Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia tyreoglobuliny.** Odpowiedź biochemiczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie stężenia Tg o > 25% w dwóch testach w odstępie 8 tygodni w próbie *Kloos 2009* i jako średnia redukcja stężenia Tg wynosząca 70% po pierwszych 4 miesiącach leczenia w badaniu *Gupta-Abramson 2008*, raportowano odpowiednio u 55% i 95% chorych. W badaniu *Luo 2014* oceniono odpowiedź na leczenie (CR, PR, PD, StD) w oparciu o stężenie Tg. U 50% chorych włączonych do badania odnotowano odpowiedź całkowitą, zaś częściową i chorobę stabilną stwierdzono u po 25% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku progresji choroby ocenianego na podstawie oceny stężenia Tg.

W badaniu *Hoftijzer 2009* zaznaczono, że po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami początkowymi odnotowano zmniejszenie stężenia Tg o medianie - 16 µg/l (zakres od -2746 do 17836). W momencie uaktualnionej analizy redukcję stężenia Tg obserwowano jedynie u pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST. Natomiast w próbie *Pitoina 2014* wyjściowe stężenie Tg uległo redukcji średnio o 50%.

**Przeżycie całkowite (OS).** Najdłuższą medianę OS, wynoszącą 56 miesięcy, odnotowano w podgrupie 1 pacjentów badania *Dadu 2014*, którzy otrzymywali sorafenib w dawce początkowej 800 mg/d. Długą medianę przeżycia całkowitego zaobserwowano również w próbie *Kloos 2009* – 37,5 mies. wśród pacjentów z PTC otrzymujących wcześniej chemioterapię, w podgrupie chorych z PTC, którzy nie otrzymywali takiego leczenia, mediana OS wynosiła 23 miesiące, a w przypadku chorych z rakiem pęcherzykowym (FTC) lub z komórek Hürthle'a (HTC) była równa 24,2 miesiąca. W próbie *Hoftijzer 2009* chorzy z DTC uzyskali przeżycie całkowite o medianie 34,5 miesiąca. W pozostałych próbach przeżycie całkowite było krótsze – mediany mieściły się w zakresie od 10 miesięcy (*Marotta 2013*) do 28,38 mies. (*Gallo 2015*). W badaniu *Ahmed 2011*, *Benekli 2014*, *Kim 2018*, *Kim 2019* nie osiągnięto mediany OS. W części badań oceniano również odsetek rocznego przeżycia, który wynosił od 41,1% w próbie *Marotta 2013* do 87% w badaniu *Kloos 2009*. Dwuletnie OS wyniosło 42,9% w populacji pacjentów włączonych do analizy *Luo 2014* i 72% w próbie *Ahmed 2011*.

Mediana **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w większości badań zawierała się w zakresie 8-13 mies. Najdłuższy czas przeżycia bez progresji choroby odnotowano w próbie *Benekli 2014*, gdzie jego mediana wynosiła 21,3 mies. (95% CI: 5,8; 36,7). W przypadku badania *Ahmed 2011* nie osiągnię-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



to mediany PFS. Analiza w podgrupach w badaniu *Kloos 2009* wykazała, że u chorych niepoddanych wcześniej chemioterapii mediana PFS wynosi 16 miesięcy, a po zastosowaniu takiego leczenia wynosi 10 miesięcy. Autorzy badania *Hoftijzer 2009* we wstępnej analizie w populacji ogólnej wykazali PFS równy 13 miesięcy, a w uaktualnionej ocenie – 18 miesięcy. Istotnie gorsza mediana przeżycia bez progresji choroby charakteryzowała chorych z przerzutami w kościach w porównaniu do populacji bez przerzutów, odpowiednio: 11,8 i 17,3 miesiąca ( $p = 0,046$ ), co zostało potwierdzone w aktualizacji, gdzie PFS w tych grupach wyniósł odpowiednio 12 i 20 miesięcy.

Mediana **czasu do niepowodzenia leczenia** oceniona została w jednym analizowanym badaniu (*Dadu 2014*) i wyniosła 10 (95% CI: 5,6; 14,3) miesięcy u chorych z tego badania, którzy otrzymywali otrzymywali sorafenib w dawce początkowej 800 mg/d.

## Bezpieczeństwo

Ogółem we wszystkich badaniach bez grupy kontrolnej profil bezpieczeństwa sorafenibu był podobny. Większość działań niepożądanych występowało w 1. lub 2. stopniu nasilenia i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawkowania lub czasowego wstrzymania leczenia oraz leczenia objawowego. Redukcję dawki zastosowano u 23-79% chorych, a wstrzymanie terapii u 19-82% pacjentów. Natomiast u 3-67% konieczne było całkowite zakończenie terapii z powodu AEs (w większości prób, z wyjątkiem *Kloos 2009*, *Marotta 2017* oraz *Capdevila 2012*, w których nie podano takiej informacji).

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zaburzenia skórne i tkanki łącznej, takie jak zespół ręka-stopą (50-100%), wysypka (25-80%) i łysienie (13-79%). Często obserwowano zmęczenie, występujące u 25-95% chorych, a także utratę masy ciała (25-85%) i zaburzenia łaknienia (12,5-80%). Dodatkowo liczną grupą AEs były zaburzenia żołądka i jelit, w przypadku których najczęściej raportowano biegunkę, u 38-80% pacjentów. Istotnym z punktu widzenia bezpieczeństwa sorafenibu było również nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 18-75% chorych (w publikacji *Pitoina 2014* wśród 8 włączonych chorych nie zaobserwowano przypadków tego AE).

Działania niepożądane 3-4. stopnia występowały u ogółem 35-50% chorych leczonych sorafenibem. Najczęściej raportowano zmęczenie – u 4-18,8% chorych, nadciśnienie tętnicze krwi stwierdzone u 2-16% pacjentów w większości prób prezentujących dane dotyczące AE 3-4. stopnia i utrata masy ciała występująca z częstością 1-10% (w *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Benekli 2014*, *Kloos 2009*,

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

*Kim 2019* i *Kim 2019a*). W pojedynczych badaniach (*Ahmed 2011*) często obserwowano nieprawidłową aktywność amylazy i lipazy 3. lub 4. stopnia, odpowiednio u 17,6% i 11,1% pacjentów.

W badaniu *Gupta-Abramson 2008* odnotowano jeden zgon (1/30 [3%], który nie był związany z leczeniem. W próbie *Ahmed 2011* podano informacje o 2/34 (6%) zgonach w trakcie stosowania sorafenibu, nie podano jednak czy były to przypadki związane z terapią. Natomiast w badaniu *Kloos 2009* zmarło 4/56 (7%) pacjentów (w tym jeden nagły zgon, którego związek z leczeniem był mało prawdopodobny; w przypadku pozostałych zgonów nie podano takiej informacji). W publikacji *Gallo 2015* stwierdzono 6 zgonów stanowiących 30% wynikających z progresji choroby. Podobną częstość zgonów (24%) zaobserwowano w próbie *Jerkovich 2019*, z których w 4 przypadkach zgon był związany z progresją choroby. W próbie *Kim 2019a* zgon odnotowano u 10% badanej populacji – wszystkie wynikały z progresji choroby i nie były związane z leczeniem. W badaniu *Kim 2018* odnotowano jeden zgon u 71-letniego pacjenta prawdopodobnie związany z toksycznym zapaleniem wątroby. Żadnego przypadku zgonu nie odnotowano podczas obserwacji chorych w badaniu *Marotta 2017*. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania *Molina-Vega 2018* opisano dwa przypadki zgonów z powodu progresji choroby. W badaniu *Capdevila 2012* przyczyną jedyne go zaobserwowanego zgonu był krwotok wewnątrzczaszkowy, a jego związek z leczeniem sorafenibem pozostaje w opinii autorów niejasny. W badaniu *Marotta 2013* stwierdzono 5 (30%) zgonów, z których 3 były związane z krwotokiem z górnych dróg oddechowych, a 2 z ostrym zespołem wieńcowym, a w próbie *Pitoia 2014* jedna pacjentka zmarła z powodu niewydolności serca, prawdopodobnie związanej z leczeniem sorafenibem.

## 11 Dyskusja

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle'a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w ramach wezwania Ministra Zdrowia w związku ze zgodami na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zróżnicowany rak tarczycy zaliczany jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a w stadium zaawansowanym, z opornością na jod radioaktywny występuje u niewielkiego odsetka chorych.

W celu identyfikacji badań oceniających takie porównanie opracowano strategię wyszukiwania implementowaną w bazach danych informacji medycznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane, która umożliwiła identyfikację zarówno badań RCT, jak i prospektywnych i retrospektywnych badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez), oceniających efektywność praktyczną stosowanego leczenia. Przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, w wyniku którego odnaleziono 15 przeglądów systematycznych – potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wyniku zastosowania wspomnianej strategii odnaleziono jedno wiarygodne badanie RCT porównujące sorafenib z placebo w zakładanej populacji chorych – próbę *DECISION*. Protokół do tego badania został opublikowany w 2011 r., natomiast publikacja główna z wynikami ukazała się w 2014 r., poszukiwano zatem także doniesień konferencyjnych od 2012 r. celem odnalezienia dodatkowych lub uaktualnionych danych dla tego badania. W wyniku tego przeszukiwania zidentyfikowano trzy doniesienia konferencyjne, z których jedno prezentowało wyniki oceny jakości życia w populacji badania *DECISION*, natomiast dwa kolejne prezentowały uaktualnione dane odnośnie przeżycia całkowitego. Oprócz badania RCT, zidentyfikowano i opisano również 20 badań bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Próba *DECISION* była dużym, wieloośrodkowym badaniem (uczestniczyły w nim również ośrodki z Polski), której głównym celem było wykazanie wyższości sorafenibu nad placebo w wydłużaniu czasu wolnego od progresji choroby (rozumianego jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Zostało ono wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż ocena przeżycia całkowitego była utrudniona w ramach kontrolowanego badania, z uwagi na stosunkowo długi naturalny czas przeżycia chorych, nawet z zaawansowaną chorobą i czas potrzebny na obserwację wystarczającej liczby zgonów do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami był niemal pięciokrotnie większy, niż czas potrzebny na zaobserwowanie takiej samej liczby zdarzeń PFS. Ten fakt

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

oraz możliwość przechodzenia chorych z grupy placebo na terapię sorafenibem w zasadzie dyskwalifikują wiarygodną ocenę OS, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby. W momencie odcięcia danych dla głównej analizy 31 sierpnia 2012 r. udało się wykazać znamienne wpływy sorafenibu na PFS – zarówno w ocenie centralnej komisji, jak i w lokalnej ocenie badaczy sorafenib znamienne wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do placebo, przy niemal dwukrotnym zwiększeniu mediany PFS.

Mediana przeżycia całkowitego w momencie tej analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym. Podobne wyniki obserwowano w uaktualnionej analizie wykonanej 9 miesięcy później (odcięcie danych 31 maja 2013 r.), chociaż dodatkowe analizy uwzględniające korektę na przechodzenie pacjentów z grupy placebo na sorafenib sugerują znamienne wpływy sorafenibu na przeżycie. Autorzy zaznaczają jednak, że na ostateczną weryfikację wyników OS należy poczekać do momentu uzyskania jego mediany, aktualnie wciąż trwa obserwacja chorych biorących udział w badaniu. W doniesieniu konferencyjnym *Brose 2016* odnaleziono najnowszą aktualizację OS z datą odcięcia danych w lipcu 2015 r., jednak również w tej analizie nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie były istotne statystycznie. Należy mieć jednak na uwadze, że znaczna część chorych (około 75% wg najnowszych danych) z grupy placebo przeszła na leczenie sorafenibem (*cross-over*), co zaburza wyniki oceny przeżycia całkowitego i w zasadzie może uniemożliwić ich wiarygodną interpretację. Dodatkowo wskazać należy, że w przypadku chorych na zaawansowanego postępującego zróżnicowanego raka tarczycy odnotowuje się stosunkowo długi okres oczekiwanego przeżycia. Przykładowo w badaniu *Iwasaki 2019* mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 5,61 lat (95% CI: 2,18; 9,04) wśród pacjentów nieleczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych i aż 22,2 lata (95% CI: 8,85; 35,57) wśród chorych stosujących ten rodzaj leczenia. Z uwagi na powyższe bardziej zasadna jest ocena PFS, gdyż okres potrzebny do odnotowania wymaganej liczby zdarzeń jest znacząco krótszy.

W badaniu wykazano korzystny wpływ sorafenibu na odpowiedź chorego na leczenie – zarówno częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również kontroli choroby była znamienne większa u chorych otrzymujących ten lek, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

Skuteczność leku związana była jednak ze wzrostem ryzyka występowania działań niepożądanych – najczęściej obserwowano typowe dla sorafenibu zdarzenia, takie jak zespół ręka-stopa, łysienie, wysypkę lub złuszczenie skóry, biegunkę oraz zmęczenie. Dodatkowo często u chorych otrzymujących ten lek często stwierdzano zaburzenia łąknienia czy utratę masy ciała, a także nadciśnienie tętnicze. Pod-

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

czas terapii sorafenibem obserwowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ogółem, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych oraz przypadków zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Zaznaczyć dodatkowo należy, że przypadki działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, poza tymi charakterystycznymi dla sorafenibu, były rzadkie i częstość ich występowania na ogół nie różniła się pomiędzy analizowanymi grupami. Ponadto należy zaznaczyć, że sorafenib jest już od kilku lat powszechnie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz raka wątrobowokomórkowego (np. badania z randomizacją *SHARP* [Llovet 2008] oraz Asian Pacific Trial [Cheng 2009] w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, badanie *TARGET* [Escudier 2007] w populacji chorych z rakiem nerki) – podczas wielu lat obecności na rynku (pierwsze badanie RCT odnośnie tego leku zostało opublikowane w 2007 roku) lek został szczegółowo przebadany pod kątem bezpieczeństwa i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych poza już opisanymi, związanych z jego stosowaniem, a także nie zidentyfikowano działań niepożądanych związanych z konkretnym czynnikiem u pacjentów leczonych w kierunku różnych nowotworów.

W większości odnalezionych badań bez grupy kontrolnej, odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej, odnotowano podobny efekt leczniczy sorafenibu, co w opisanej próbie RCT, o czym świadczyły mediany przeżycia wolnego od progresji choroby zbliżone do tej obserwowanej w próbie *DECISION* (choć w niektórych badaniach były dłuższe). Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była natomiast większa niż w próbie *DECISION*, bo w niektórych przypadkach sięgała nawet 50%. Zaznaczyć przy tym trzeba, że zarówno w badaniu RCT, jak również w próbach bez randomizacji na obiektywną odpowiedź składały się jedynie przypadki częściowej odpowiedzi na leczenie i w żadnym z rozpatrywanych badań nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi. Obserwowano również stosunkowo duży udział choroby stabilnej. Sorafenib stosowany w praktyce klinicznej wywoływał podobne działania niepożądane (z których ogółem AEs 3. lub 4. stopnia stanowiło 35-43% [na podstawie danych z 2 prób o liczebności około 20 chorych]), jak te obserwowane w przypadku warunków kontrolowanych w badaniu RCT.

W polskiej praktyce klinicznej leczenie chorych z DTC, opornych na leczenie jodem promieniotwórczym i w zaawansowanym stadium nowotworu, po wystąpieniu progresji ma charakter paliatywny, mający na celu głównie łagodzenie objawów i znoszenie dolegliwości bólowych. Wśród tych pacjentów istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba dostępu do terapii, która wydłuży czas do progresji choroby, podnosząc tym samym jakość życia chorych i wdłużając czas do wystąpienia terminalnych stadiów choroby (*Aestimo APD Nexavar 2019*). Refundacja sorafenibu, zalecanej przez wytyczne terapii ukierunkowanej

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

molekularnie, może przynieść wymierne korzyści tej grupie pacjentów. Ostatnio (w 2018 oraz 2019 roku) sorafenib otrzymał pozytywne rekomendacje AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach do leczenia chorych z DTC (rak brodawkowaty, pęcherzykowy oraz rak oksyfilny [z komórek Hurthla]), które zostały oparte głównie na wynikach badania *DECISION*, zaznaczono także, że w opinii eksperta klinicznego sorafenib wykazuje korzystny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, co jak już wspomniano jest szczególnie istotnego dla chorych z docelowej populacji (*AOTMiT 51/2018*, *AOTMiT 31/2019* i *AOTMiT 131/2019*). Zapewnienie refundacji sorafenibu nie tylko w trybie ratunkowym, ale w programie lekowym umożliwi terapię większej liczbie chorych, znacznie upraszczając procedurę pozyskiwania niezbędnego leczenia.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 12 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- odnaleziono tylko jedno badanie RCT (*DECISION*) porównujące sorafenib z placebo w docelowej populacji chorych, które jednak charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, należy jednak uwzględnić fakt, że zróżnicowany rak tarczycy należy do chorób rzadkich, a jego stadium zaawansowane z opornością na leczenie jodem radioaktywnym dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów;
- w badaniu RCT (*DECISION*) nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego (mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup w przeprowadzonych analizach), ponadto po stwierdzeniu przez badacza progresji następowało odświeżenie przypisanego leczenia i chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać sorafenib, co dodatkowo zaburza ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących ten wpływ – pomimo korekcji, z uwagi na dużą liczbę chorych poddanych *cross-over* (75%) oraz długookresowe przeżycie chorych w naturalnym przebiegu choroby, ocena OS może nie być na tyle wiarygodna, by na jej podstawie móc wnioskować o skuteczności sorafenibu;
- w badaniu *DECISION* włączano pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, co obejmowało chorych z wysoko zróżnicowanym nowotworem (brodawkowatym, pęcherzykowym, w tym z komórek Hürthle'a), a także z rakiem nisko zróżnicowanym (włączono omyłkowo także pojedyncze przypadki chorych z innymi typami raka, nie spełniającymi kryteriów włączenia). Ujęcie w wynikach populacji z rakiem nisko zróżnicowanym obejmuje szerszą populację niż program lekowy, wyniki dotyczące tej podgrupy w zakresie PFS były gorsze niż w przypadku raków wysoko zróżnicowanych (brodawkowatych lub z komórek Hürthle'a), ogólne wyniki z badania należy zatem traktować jako konserwatywne w odniesieniu do populacji docelowej programu lekowego;
- w badaniach bez grupy kontrolnej włączano niewielkie populacje chorych, liczące od 5 do 98 chorych, co mogło utrudniać wykazanie rzeczywistego efektu klinicznego sorafenibu; dodatkowo w badaniach *Ahmed 2011, Kloos 2009, Gupta-Abramson 2008, Massicotte 2014, Benekli 2014, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015* oceniano mieszane populacje pacjentów z różnymi typami TC, dlatego w odniesieniu do DTC próby te liczyły jeszcze mniej chorych;
- w badaniach włączających mieszane populacje wyjściowe charakterystyki często przedstawiano ogółem dla ocenianych chorych bez prezentowania takich danych osobno dla pacjentów

z DTC (w tym chorzy z PDTC), co może stanowić ograniczenie w szczególności w przypadku interpretacji wyników badania *Ahmed 2011*, w którym chorzy z DTC stanowili 56% populacji i *Capdevila 2012*, gdzie wyniósł on 47% (w trzech pozostałych badaniach był większy i wynosił 73%, 90% i 93% odpowiednio dla *Massicotte 2014*, *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009*); osobne wyniki dotyczące charakterystyk dla populacji chorych z DTC były uwzględnione w próbach: *Benekli 2014* i *Chrisoulidou 2015*; w próbie *Ahmed 2011* włączono 19 pacjentów z DTC i przeciwwskazaniami do terapii Ral, z czego 17 (89%) miało oporność na takie leczenie, a u pozostałych 2 (11%) występowały inne przeciwwskazania, a w przypadku badań *Capdevila 2012*, *Kloos 2009*, *Massicotte 2014* i *Gupta-Abramson 2008* dane o odsetku pacjentów z opornością na leczenie Ral podawano dla populacji ogółem (z DTC, MTC i niskozróżnicowanym/anaplastycznym TC); w próbach *Hoftijzer 2009*, *Pitoia 2014*, *Benekli 2014*, *Bugalho 2016*, *Chrisoulidou 2015*, *Jerkovich 2019*, *Kim 2018*, *Kim 2019a*, *Luo 2014* oraz *Molina-Vega 2018* wszyscy chorzy charakteryzowali się opornością na terapię Ral. Wobec powyższego, nie dla wszystkich próbach wiadomo dokładnie ilu pacjentów w podgrupie DTC miało oporność na terapię Ral;

- autorzy większości badań zaznaczyli (podano taką informację lub można to stwierdzić na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia), że wyjściowo 100% chorych miało progresję choroby, jednak w próbie *Kloos 2009* 19 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a w przypadku 4 (7%) status choroby nie był znany; zatem 23 (41%) pacjentów ocenianych w tej próbie nie spełniało kryterium progresywnego DTC; z kolei w badaniu *Massicotte 2014* zaznaczono jedynie, że w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem do badania PD było stwierdzone u 92% chorych;
- w ocenie bezpieczeństwa badań bez randomizacji w niektórych próbach (*Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009*, *Benekli 2014*, *Capdevila 2012*) dane przedstawiono łącznie dla różnych typów raka tarczycy, w tym także dla raka rdzeniastego tarczycy, przy czym większość (47-93%) ocenianej populacji stanowili chorzy z DTC; ponadto w publikacjach *Bugalho 2016*, *Dadu 2014*, *Gallo 2015*, *Kim 2019*, *Kim 2019a*, *Massicotte 2014*, *Kloos 2009*, *Hoftijzer 2009* oraz *Kim 2018* oprócz pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) włączano także pacjentów ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC), stanowili oni jednak mniejszość włączanej populacji (4-35%) – nie stanowi to jednak znaczącego ograniczenia ponieważ typ histologiczny raka tarczycy nie jest uznanym czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo leczenia;



- autorzy badania *Kloos 2009* wyniki oceny skuteczności przedstawiali z podziałem na cztery podgrupy; w ocenie dychotomicznych punktów końcowych możliwe było przedstawienie danych łącznie dla trzech podgrup, w wyniku czego wyróżniono jedną grupę pacjentów z DTC; natomiast nie było możliwe połączenie danych w przypadku analizy PFS i OS, dlatego dane dotyczące tych punktów końcowych przedstawiono za autorami badania; należy jednak pamiętać, że ocena tych punktów końcowych dotyczyła mało licznych podgrup pacjentów, co mogło wpłynąć na wykazanie efektu klinicznego sorafenibu.

## 13 Wnioski końcowe

Sorafenib (Nexavar) jest ukierunkowanym molekularnie inhibitorem wielokinazowym. W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (brodawkowatym, pęcherzykowym, oksyfilnym [z komórek Hurthla]), opornym na leczenie jodem radioaktywnym wykazano, że sorafenib w porównaniu z placebo znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi obiektywnej i kontroli choroby. Obserwacja dotycząca przeżycia całkowitego nie została zakończona, ale wskazuje na trend na korzyść sorafenibu – wskazać trzeba jednocześnie przy tym, że w przypadku chorych na raka tarczycy ocena PFS jest bardziej zasadna niż OS, gdyż pacjenci ci charakteryzują się stosunkowo długim okresem przeżycia, a więc spodziewany czas potrzebny na obserwację wystarczającej liczby zgonów do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie OS byłby zdecydowanie dłuższy niż w przypadku OS. Profil bezpieczeństwa sorafenibu wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych typowych dla leków z tej grupy i jest dobrze poznany, gdyż sorafenib od wielu lat jest stosowany w praktyce klinicznej w raku wątroby i w raku nerki. Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu potwierdzają badania bez randomizacji, przybliżające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej. Sorafenib jest oczekiwaną opcją terapeutyczną w tej nielicznej grupie chorych o niezaspokojonych potrzebach medycznych, na co wskazują pozytywne rekomendacje dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 14 Załączniki

### 14.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 14.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 68. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami proto-				

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
kołu badania?				
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 14.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 14.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 70. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

#### 14.1.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 71. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

## 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

## 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

## 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

## 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

**Czynniki zakłócające**

## 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ocena efektów zdrowotnych**

## 1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

## 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

## 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- 
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraczonych z badania
  - nie podano
- 

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 72. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



### 14.1.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

<b>Nexavar (sorafenib)</b>	w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym
----------------------------	--

Tabela 73. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informa-

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		cię o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?  <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu  lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?  <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?  <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów  lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

#### 14.1.6 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobraźalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (Brooks 1996).

### 14.1.7 FACT-G

Formularz FACT-G (z ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) zawiera 27 pytań, obejmujących 4 zakresy dobrostanu jakości życia: fizyczny, społeczny lub rodzinny, emocjonalny i czynnościowy. Nasilenie poszczególnych cech choroby ocenia w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego) (Cella 1993, Potemski 2012).

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 14.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 74. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu systematycznego z metaanalizą.

Yu 2019	Yang 2017	Yang 2015	Hesselink 2015	Shen 2014	Thomas 2014	Funakoshi 2013
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> wykluczano opisy przypadków, listy, komentarze oraz przeglądy, brak opisu rodzaju badań włączanych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano RCT i badania jednoramiennie – nie uzasadniono powyższego wyboru	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT (II i III fazy)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano próby kliniczne i badania obserwacyjne – brak uzasadnienia wyboru	<b>NIE SPEŁNIONO</b> wykluczano listy, abstrakty konferencyjne, przeglądy, opisy przypadków oraz komentarze ekspertów. Brak uzasadnienia rodzaju badań włączanych do przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> wykluczano opisy przypadków, przeglądy, badania w fazie I. Brak uzasadnienia rodzaju badań włączanych do przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano badania w fazie II i III, nie zamieszczono opisu oraz uzasadnienia wyboru rodzaju badania
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>						
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Web of Science, Ovid, EMBASE, Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne ASCO, referencje publikacji	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO, referencje publikacji	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO, WLCC, referencje publikacji	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane, Academic Search Premier, CINAHL</i> Podano słowa kluczowe i pełną strategię wyszuki-	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed/MEDLINE, EMBASE</i> Dodatkowo przeglądano: referencje publikacji Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: brak	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, EMBASE, MEDLINE</i> Dodatkowo przeglądano: referencje włączonych publikacji Podano słowa kluczowe:	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE, Web of Science, EMBASE, Cochrane</i> Dodatkowo przeszukiwano: abstrakty konferencyjne ASCO, referencje włączonych publikacji

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

<i>Yu 2019</i>	<i>Yang 2017</i>	<i>Yang 2015</i>	<i>Hesselink 2015</i>	<i>Shen 2014</i>	<i>Thomas 2014</i>	<i>Funakoshi 2013</i>
Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: angielski (brak uzasadnienia)	Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: brak	Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: brak	wania Restrykcje językowe: angielski, duński, niemiecki, francuski – nie podano uzasadnienia		Restrykcje językowe: angielski	Podano słowa kluczowe Restrykcje językowe: angielski
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak informacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak danych o selekcji publikacji do przeglądu przeprowadzonej przez dwóch niezależnych badaczy	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak danych o selekcji publikacji do przeglądu przeprowadzonej przez dwóch niezależnych badaczy	<b>SPEŁNIONO</b> selekcja publikacji badań przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy	<b>SPEŁNIONO</b> selekcja publikacji badań przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak informacji	<b>SPEŁNIONO</b> selekcja publikacji badań przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> brak szczegółowej charakterystyki PICOS poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	<b>SPEŁNIONO</b>
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u>						

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Yu 2019	Yang 2017	Yang 2015	Hesselink 2015	Shen 2014	Thomas 2014	Funakoshi 2013
czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doбором próby [pyt. 9]						
<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniane przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	<b>SPEŁNIONO</b> przeprowadzono ocenę RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy podali, że nie użyto specjalnego narzędzia do oceny jakości włączonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny RoB poszczególnych badań pierwotnych włączonych do analizy
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności, zastosowanie niewłaściwych metod statystycznych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie opisano w jaki sposób testowano heterogeniczność w przeglądzie	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ ( $I^2 = 25\%$ - niska; $I^2 = 50\%$ - umiarkowana, $I^2 = 75\%$ - wysoka)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak oceny heterogeniczności	<b>SPEŁNIONO</b> w opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu <i>Cochrane Q</i> , a niespójności obliczono za pomocą testu $I^2$
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]						
<b>SPEŁNIONO</b> nie odnotowano istotnego RoB poszczególnych badań włączonych do analizy. Główne zastrzeżenie dotyczyło braku zaślepienia w badaniach	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy badania wykonali analizę RoB poszczególnych badań pierwotnych, ale nie przedstawili możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy badania nie wykonali i nie przedstawili możliwego wpływu RoB poszczególnych badań pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Yu 2019	Yang 2017	Yang 2015	Hesslink 2015	Shen 2014	Thomas 2014	Funakoshi 2013
efektu						
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> w badaniu nie oceniano heterogeniczności	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy przedyskutowali heterogeniczności zaobserwowane w wynikach PS	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy przedyskutowali heterogeniczności zaobserwowane w wynikach PS	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> zaplanowano i przedstawiono graficznie ( <i>funnel plot</i> ) wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>Publication bias</i> )	<b>SPEŁNIONO</b> zaplanowano i przedstawiono graficznie ( <i>funnel plot</i> ) wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) – wyniki wskazywały na brak błędu publikacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> zaplanowano ale nie przedstawiono wykresów lejkowych ( <i>funnel plot</i> ) stanowiących wynik oceny ryzyka błędu publikacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> przeprowadzono ocenę ryzyka błędu publikacji przy użyciu testów Begg's i Egger's
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]						
<b>SPEŁNIONO</b> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	<b>NIE SPEŁNIONO</b> autorzy przeglądu nie przedstawili informacji o braku konfliktu interesów	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy przeglądu nie zgłosili konfliktu interesów	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy przeglądu przedstawili wszystkie źródła finansowania, nie zgłosili konfliktu interesów	<b>SPEŁNIONO</b> autorzy przeglądu przedstawili wszystkie źródła finansowania, nie zgłosili konfliktu interesów
<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

ASCO *American Society of Clinical Oncology;*  
ESMO *European Society of Medical Oncology;*  
WLCC *World Lung Cancer Conference.*

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 75. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy.

<i>Donato 2018</i>	<i>Kawalec 2016</i>	<i>Gruber 2015</i>	<i>Blair 2015</i>	<i>Bernet 2014</i>	<i>Anderson 2013</i>	<i>Kapiteijn 2012</i>	<i>Lerch 2012</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>							
NIE SPEŁNIONO brak opisu rodzaju włączanych badań, brak uzasadnienia, wykluczano opisy przypadków	SPEŁNIONO włączano badania RCT celem przeprowadzenia porównania pośredniego	NIE SPEŁNIONO brak uzasadnienia wyboru rodzaju badań włączanych do PS	SPEŁNIONO w przeglądzie nie przedstawiono danych pochodzących z badań II fazy ze względu na dostępność wyników z badania fazy III	NIE SPEŁNIONO do przeglądu włączano badania II lub III fazy, nie uzasadniono wyboru	NIE SPEŁNIONO do przeglądu włączano RCT z podwójnym zaślepieniem, badania jednoramienne <i>open-label</i> . Wykluczano opisy przypadków, komentarze, listy oraz przeglądy. Nie uzasadniono wyboru rodzaju badań włączanych do PS	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE (PubMed)</i> , <i>EMBASE</i> , <i>Clinical Trials Databases</i> , <i>Cochrane Library</i>	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> , <i>EMBASE</i> , <i>Cochrane Library</i> , <i>Clinicaltrials.gov</i>	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> , <i>EMBASE</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konfe-	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE</i> , <i>EMBASE</i> Dodatkowo przeglądano: referencje publikacji, rejestry	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> Dodatkowo przeglądano: <i>NCI Clinical Trials</i> Podano słowa kluczowe	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>EMBASE (MEDLINE)</i> , <i>MEDLINE In-Process</i> , <i>Cochrane Library</i> Dodatkowo przeglądano:	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> , <i>Cochrane Library</i> , <i>MEDLINE</i> , <i>EMBASE</i> Dodatkowo przeglądano: abstrakty konfe-	SPEŁNIONO Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE</i> , <i>EMBASE</i> Dodatkowo przeglądano: referencje publikacji

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, różnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Donato 2018	Kawalec 2016	Gruber 2015	Blair 2015	Bernet 2014	Anderson 2013	Kapiteijn 2012	Lerch 2012
Dodatkowo przeglądano: referencje publikacje Podano słowa klucze Restrykcje językowe: angielski	Dodatkowo przeglądano: referencje publikacji włączonych do przeglądu Podano słowa klucze Restrykcje językowe: angielski	rencyjne ASCO, AACR, ATA, <i>Clinicaltrials.gov</i> Podano słowa klucze Restrykcje językowe: angielski	badań klinicznych Nie podano słów kluczy Nie podano informacji o restrykcji językowej	Nie podano informacji o restrykcji językowej	dano: rejestry badań klinicznych ( <i>Clinicaltrials.gov</i> ), abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO, ATA, ETA, ITC, referencje publikacji Podano słowa klucze Ograniczenia: włączono publikacje wyłącznie w języku angielskim oraz publikowane ≥ 2000 r. z podaniem uzasadnienia*	rencyjne, rejestry badań klinicznych ( <i>clinicaltrials.gov</i> ) Nie podano informacji o restrykcji językowej Nie podano słów kluczy	Podano słowa klucze Brak restrykcji językowych
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>							
NIE SPEŁNIONO	<b>SPEŁNIONO</b> dwóch niezależnych badaczy przeprowadziło selekcję publikacji	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT</b>							

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Donato 2018	Kawalec 2016	Gruber 2015	Blair 2015	Bernet 2014	Anderson 2013	Kapiteijn 2012	Lerch 2012
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji							
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doborem próby [pyt. 9]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]							
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy	badanie bez metaanalizy
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO autorzy przedyskutowali różnice pomiędzy zakwalifikowanymi badaniami	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]							

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

<i>Donato 2018</i>	<i>Kawalec 2016</i>	<i>Gruber 2015</i>	<i>Blair 2015</i>	<i>Bernet 2014</i>	<i>Anderson 2013</i>	<i>Kapiteijn 2012</i>	<i>Lerch 2012</i>
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
przeglądu przedstawili wszystkie źródła finansowania, nie zgłosili konfliktu interesów	autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania, nie zgłosili konfliktu interesów	autorzy przedstawili źródła finansowania, oraz potencjalne konflikty interesów	autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania	autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	autorzy nie zgłosili konfliktu interesów
<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

ASCO *American Society of Clinical Oncology;*

ESMO *European Society of Medical Oncology;*

AACR *American Association for Cancer Research;*

ATA *American Thyroid Association;*

ETA *European Thyroid Association;*

ITC *International Thyroid Congress;*

\* do przeglądu włączano badania opublikowane w ≥ 2000 r., ponieważ wcześniejsze publikacje dotyczące leczenia DTC opornego na terapię jodem radioaktywnym uwzględniały głównie doksorubicynę, która wg nowszych rekomendacji cechowała się ograniczoną skutecznością w leczeniu zaawansowanych raków tarczycy.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 14.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Badanie z randomizacją

- Brose 2011(DECISION)** Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RaI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC cancer*. 2011;11:349.
- Brose 2014 (DECISION)** Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014.
- Brose 2014a (DECISION)** Brose MS, Jarzab B, Elisei Rossella, Siena S, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RaI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. ASCO Annual Meeting, may 3-june 3, 2014 Chicago. Illinois.
- Brose 2016 (DECISION)** Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RaI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6). doi:10.1093/annonc/mdw376.06.
- Schlumberger 2013 (DECISION)** Schlumberger M, Jarzab B, Elisei Rm Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RaI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico.
- Worden 2015** Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park D J, Shong Y K, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Meinhardt G, Schlumberger M, Brose M S. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioactive iodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(6):877-887

### Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

- Ahmed 2011** Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):315-322.
- Benekli 2014** Benekli M, Yalcin S, Ozkan M, Elkiran E T, Sevinc A, Cabuk D, Coskun H S, Oksuzoglu B, Bayar B, Akbulat A, Ozet A. Efficacy of sorafenib in advanced differentiated and medullary thyroid cancer: Experience in a turkish population. *Onco Targets Ther* 2014; 8:1-5
- Bugalho 2016** Bugalho M J. Off-label use of Sorafenib in patients with advanced thyroid carcinoma: Retrospective analysis of five cases. *J Cancer Res Ther* 2016; 12(2):1084-1087
- Capdevila 2012** Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martinez-Trufero J, Vaz MA, Corral J, Obiols G, Grande E, Grau JJ, Tabernero J. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(2):209-216.
- Chrisoulidou 2015** Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopoulou L, Boudina M, Georgopoulos K, Pazaitou-Panayiotou K. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8:2435-2442
- Dadu 2014** Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Hu MI, Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Ying AK,

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Bassett RL, Cabanillas ME. Efficacy and tolerability of different starting doses of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer. *Oncologist*. 2014;19(5):477-482.
- Gallo 2015** Gallo M, Michelon F, Castiglione A, Felicetti F, Viansone A A, Nervo A, Zichi C, Ciccone G, Piovesan A, Arvat E. Sorafenib treatment of radioiodine-refractory advanced thyroid cancer in daily clinical practice: a cohort study from a single center. *Endocrine* 2015; 49(3):726-734
- Gupta-Abramson 2008** Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4714-4719.
- Hoftijzer 2009** Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, Weijers K, Pereira AM, Huijberts M, Kapiteijn E, Romijn JA, Smit JW. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:923-931.
- Jerkovich 2019** Jerkovich F, Garcia Falcone M G, Pitoia F. The experience of an Endocrinology Division on the use of tyrosine multikinase inhibitor therapy in patients with radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 2019
- Kim 2018** Kim M, Kim T H, Shin D Y, Lim D J, Kim E Y, Kim W B, Chung J H, Shong Y K, Kim B H, Kim W G. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid* 2018; 28(3):340-348
- Kim 2019** Kim M J, Kim S M, Lee E K, Hwangbo Y, Lee Y J, Cho S W, Park D J, Lee Y, Park Y J. Tumor doubling time predicts response to sorafenib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocr J* 2019
- Kim 2019a** Kim S Y, Kim S M, Chang H, Kim B W, Lee Y S, Chang H S, Park C S. Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Use of Lenvatinib and Sorafenib in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:384
- Kloos 2009** Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1675-1684.
- Luo 2014** Luo Y, Shi Y, Xing P, Wang L, Feng Y, Han X, He X. Sorafenib in metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A pilot study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(1):87-92.
- Marotta 2013** Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, Palmieri G, Salvatore M, Vitale M, Colao A, Faggiano A. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):760-767.
- Marotta 2017** Marotta V, Sciammarella C, Capasso M, Testori A, Pivonello C, Chiofalo M G, Pivonello R, Pezzullo L, Botti G, Colao A, Faggiano A. Preliminary data of VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms as predictive factors of radiological response and clinical outcome in iodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with sorafenib. *Endocrine* 2017; 57(3):539-543
- Massicotte 2014** Massicotte M H, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet A L, Cao C D, Chougnat C N, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, De La Fouchardière C. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4):575-582
- Molina-Vega 2018** Molina-Vega M, Garcia-Aleman J, Sebastian-Ochoa A, Mancha-Doblas I, Trigo-Perez J M, Tinahones-Madueno F. Tyrosine kinase inhibitors in iodine-refractory differentiated thyroid cancer: experience in clinical practice. *Endocrine* 2018; 59(2):395-401
- Pitoia 2014** Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. *Arg*

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Schneider 2012  
(Hoftijzer 2009)**

Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(1):37-41.

Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. Eur J Endocrinol. 2012;167(5):643-650.

## 14.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, Reiners C, Gelderblom H, Pereira AM, Kapiteijn E, Romijn JA, Visser TJ, Smit JW. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3758-3762.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *Hoftijzer 2009*; w próbie analizowano wpływ sorafenibu na stężenia hormonów tarczycy w surowicy i proces dejodynacji jodotyroniny

Andrews A. Sorafenib effective in metastatic differentiated thyroid cancer. Am Health Drug Benefits. 2013;6(6 SPL.ISS.).

Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu

Bellesoeur A, Carton E, Mir O, Groussin L, Blanchet B, Billefont B, Clerc J, Goldwasser F. Critical role of sorafenib exposure over time for its antitumor activity in thyroid cancer. Invest New Drugs. 2014;1-4.

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis pojedynczego przypadku

Blevins DP, Dadu R, Hu M, Baik C, Balachandran D, Ross W, Gunn B, Cabanillas ME. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. Thyroid. 2014;24(5):918-922.

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis trzech przypadków rzadkiego zdarzenia wystąpienia przetoki oddechowo-pokarmowej (ang. *aerodigestive fistula*), przedstawienie opisowe, sorafenib otrzymywał tylko jeden pacjent

Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernandez M, Lopez A, Sherman SI, Busaidy NL. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: The M. D. Anderson experience. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2588-2595.

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu 2/15 (13%) otrzymywało sunitynib i nie było możliwości wyróżnienia wyników jedynie dla grupy otrzymującej sorafenib

Coriat R, Ropert S, Mir O, Billefont B, Chaussade S, Massault P-P, Blanchet B, Vignaux O, Goldwasser F. Pneumatoxis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Invest New Drugs. 2011;29(5):1090-1093.

Nieodpowiedni rodzaj badania – oddzielny opis trzech przypadków; tylko jeden chory miał PTC

Dadu R, Devine C, Hernandez M, Waguespack SG, Busaidy NL, Hu MI, Jimenez C, Habra MA, Sellin RV, Ying AK, Cote GJ, Sherman SI, Cabanillas ME. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2086-2094.

Nieodpowiednia populacja – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu jako terapii ratunkowej po niepowodzeniu I linii leczenia sorafenibem u chorych na DTC; ponadto w próbie tej, celem tylko oceny OS, wyróżniono dodatkowo grupę chorych, którzy byli leczeni tylko sorafenibem i nie otrzymali terapii ratunkowej – ponieważ są to pacjenci z tego samego ośrodka, co we włączonym do raportu badaniu *Dadu 2014 (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center)*, które z uwagi na retrospektywny charakter obejmuje najprawdopodobniej zarówno kryteriami włączenia, jak i ocenianym czasem otrzymywania I linii leczenia sorafenibem chorych z tego badania, zdecydowano się przedstawić wyniki dla dłuższego zakresu leczenia, jak i większej liczby chorych (we włączonym badaniu *Dadu 2014* oceniono 75 chorych leczonych sorafenibem od stycznia 2005 do lipca 2013, a w niniejszej próbie 35 pacjentów leczonych tylko tym lekiem, bez terapii ratunkowej, od stycznia 2005 do maja 2013)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Gamerith G, Pircher A, Amann A, Cima K, Gasser K, Lenzhofer M, Lind P, Bareck E, Woll E, Hilbe W. Sorafenib in thyroid cancer - A retrospective case series. *Memo Mag Euro Med Oncol* 2012;5(3):246-249.
- Gomes-Lima C J, Wu D, Rao S N, Pুনukollu S, Hritani R, Zeymo A, Deeb H, Mete M, Aulisi E F, Van Nostrand D, Jonklaas J, Wartofsky L, Burman K D. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: Prevalence, current therapies, and outcomes. *Journal of the Endocrine Society* 2019; 3(2):359-371
- Heinzl S. Treatment-resistant thyroid carcinoma: Sorafenib prolongs progression-free survival. *Arzneimitteltherapie* 2013;31(10):279-280.
- Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, Hatori S, Toda S, Masudo K. Treatment outcomes of differentiated thyroid cancer with distant metastasis improve by tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2019; 17(6):5292-5300
- Mortara L, Pera G, Monti E, Morbelli S, Minuto F, Sambuceti G, Giusti M. Efficacy of sorafenib and impact on cardiac function in patients with thyroid cancer: a retrospective analysis. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(11):1099-1108
- Owonikoko TK, Chowdry RP, Chen Z, Kim S, Saba NF, Shin DM, Khuri FR. Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(12):1262-1269.
- Ruan M, Shen Y, Chen L, Li M. RECIST 1.1 and serum thyroglobulin measurements in the evaluation of responses to sorafenib in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 6(2):480-486.
- Semrad TJ, Eddings C, Pan C-X, Lau DH, Gandara D, Beckett L, Lara Jr PN. Feasibility study of intra-patient sorafenib dose-escalation or re-escalation in patients with previously treated advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2012;30(5):2001-2007.
- Sorafenib Makes Headway on Metastatic Thyroid Cancer. *Cancer Discovery*. 2013;3(7):OF2-OF2. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2013-089.
- Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, Mita AC, Cihon F, Mazzu A, Sundaresan PR. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(4):751-764.
- Tsimberidou AM, Vaklavas C, Wen S, Hong D, Wheler J, Ng C, Naing A, Tse S, Busaidy N, Markman M, Sherman SI, Kurzrock R. Phase I clinical trials in 56 patients with thyroid cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4423-4432.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu u chorych z różnymi typami TC (w tym 3 chorych na DTC); nie podano informacji na temat stosowanej dawki oraz nie przedstawiono wyników oddzielnie dla populacji spełniającej kryteria niniejszego raportu
- Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie oceniające częstość występowania, obecnie stosowane terapie oraz wyniki ich stosowania w leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z DTC; w publikacji przedstawiono jedynie 2 chorych otrzymujących wyłącznie sorafenib i był on stosowany jedynie po diagnozie przerzutów do OUN.
- Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu
- Nieodpowiednia interwencja – badanie oceniające ogólnie inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu DTC; 22 pacjentów otrzymywało sorafenib, jednak znaleźli się wśród nich również chorzy otrzymujący lenwatinib przed sorafenibem (n = 3) – jedyny wynik prezentowany osobno dla sorafenibu to czas do niepowodzenia leczenia, jednak obejmuje również chorych otrzymujących wcześniej lenwatinib
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów z nowotworami tarczycy, które obejmowały różne typy histologiczne raka tarczycy (DTC, MTC, ATC) i nie przedstawiono wyników osobno dla typu DTC
- Nieprawidłowa interwencja – badanie retrospektywne przedstawiające ocenę skuteczności biologicznych terapii celowanych u chorych na zaawansowanego TC; sorafenib stosowało 28,9% w I linii i 42,1% w II linii; 76,9% miało DTC
- Nieprawidłowa interwencja – badanie retrospektywne przedstawiające ocenę skuteczności sorafenibu w dawce dobowej 2 × 200 mg u chorych na DTC
- Nieprawidłowa populacja – badanie oceniające zwiększanie dawki sorafenibu bądź powrót do dawki zalecanej, po jej zredukowaniu na skutek toksyczności u chorych z zaawansowanymi guzami litymi; tylko 2 pacjentów (4%) miało DTC
- Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu
- Nieprawidłowa populacja – badanie oceniające sercowo-naczyniowy profil bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z zaawansowanymi nowotworami; tylko 3 pacjentów (4%) miało DTC
- Nieprawidłowa interwencja – badanie przedstawiające ocenę skuteczności różnych terapii w leczeniu TC; nie podano danych dla monoterapii sorafenibem, przedstawiono jedynie informacje o skojarzeniu sorafenibu z tipifarnibem

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. <i>Eur J Endocrinol</i> 2013; 168(2):163-167.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania <i>Hoftijzer 2009</i> ; w próbie analizowano wpływ sorafenibu na klirens TSH
Wendling P. Sorafenib slows progression of advanced thyroid cancer. <i>Oncol Rep.</i> 2013(JUL):11-12.	Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę DECISION, włączoną do niniejszego raportu

## 14.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

<b>Anderson 2013</b>	Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A systematic literature review. <i>Thyroid.</i> 2013;23(4):392-407.
<b>Bernet 2014</b>	Bernet V, Smallridge R. New therapeutic options for advanced forms of thyroid cancer. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2014;19(2):225-241.
<b>Blair 2015</b>	Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. <i>Target Oncol.</i> 2015 Mar;10(1):171-8
<b>Donato 2018</b>	Donato S, Santos R, Simoes H. Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas. <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINE ONCOLOGYVOL. 5, NO. 1</i>
<b>Funakoshi 2013</b>	Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: An updated systematic review and meta-analysis. <i>J Hum Hypertens.</i> 2013; 27(10):601-611.
<b>Gruber 2015</b>	Gruber JJ, Colevas AD. Differentiated Thyroid Cancer: Focus on Emerging Treatments for Radioactive Iodine-Refractory Patients. <i>The Oncologist</i> 2015;20:113–126
<b>Hesselink 2015</b>	Hesselink ENK, Steenvoorden D, Kapiteijn E. Response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Endocrinology</i> (2015) 172, R215–R225
<b>Kapiteijn 2012</b>	Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JWR, Smit JWA. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2012;23(1):10-18.
<b>Kawalec 2016</b>	Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T (2016): Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib, <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , DOI: 10.1080/14737140.2016.1247697
<b>Lerch 2012</b>	Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic review. <i>Drugs.</i> 2012;72(1):67-85.
<b>Shen 2014</b>	Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2014;21(2):253-261.
<b>Thomas 2014</b>	Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. <i>Oncologist.</i> 2014;19(3):251-258.
<b>Yang 2015</b>	Yang X, Pan X, Cheng X. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2015 Dec;37(6):1047-56
<b>Yang 2017</b>	Yang X, Pan X, Cheng Z. Risk of Hypertension With Sorafenib Use in Patients With Cancer: A Meta-Analysis From 20,494 Patients. <i>American Journal of Therapeutics</i> (2017) 24(1)
<b>Yu 2019</b>	Yu ST, Ge JN, Luo JY. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Management and Research</i> 2019;11 1525–1532

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 14.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Bai Y, Li J Y, Li J, Zhang B, Liu Y H, Zhang B Y, Jing J. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: A meta-analysis and systematic review. <i>Oncotarget</i> 2019; 10(41):4205-4212</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę bezpieczeństwa inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy; metaanalizowano badania z różnymi typami inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz różnymi postaciami nowotworu, oceniając efekt dla całej grupy leków - nie podano osobno wyników dla sorafenibu (w metaanalizach uwzględniono badanie <i>DECISION</i>, włączone do niniejszej analizy)</p>
<p>Bikas A, Vachhani S, Jensen K, Vasko V, Burman K D. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 2016; 9(10):1299-1313</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy opisują wykonany przegląd jako "extension review", przejrano jedynie bazę Pubmed, ograniczając wyszukiwanie do publikacji w języku angielskim z ostatnich 5 lat; w przeglądzie zidentyfikowano i opisano badanie <i>DECISION</i> jako próbę RCT oceniającą sorafenib w populacji chorych z DTC</p>
<p>Bradford Carter W, Tourtelot JB, Savell JG, Lilienfeld H. New treatments and shifting paradigms in differentiated thyroid cancer management. <i>Cancer Control</i>. 2011;18(2):96-103.</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji), ocena ryzyka zgonu w DTC, opis dostępnych opcji terapii</p>
<p>Corrado A, Ferrari S M, Politti U, Mazzi V, Miccoli M, Materazzi G, Antonelli A, Ulisse S, Fallahi P, Miccoli P. Aggressive thyroid cancer: targeted therapy with sorafenib. <i>Minerva Endocrinol</i> 2017; 42(1):64-76.</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje zastosowanie sorafenibu w leczeniu agresywnego TC, nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania (w tym informacji o zastosowanej strategii)</p>
<p>Fallahi P, Ferrari SM, Santini F, Corrado A, Materazzi G, Ulisse S, Miccoli P, Antonelli A. Sorafenib and thyroid cancer. <i>BioDrugs</i>. 2013;27(6):615-628.</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji), opis sorafenibu w terapii raka tarczycy</p>
<p>Ferrari S M, Politti U, Spisni R, Materazzi G, Baldini E, Ulisse S, Miccoli P, Antonelli A, Fallahi P. Sorafenib in the treatment of thyroid cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2015; 15(8):863-874</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja miała na celu ocenę sorafenibu w leczeniu raka tarczycy, jednak nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, nie podano żadnych informacji o strategii wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych)</p>
<p>Giuffrida D, Prestifilippo A, Scarfia A, Martino D, Marchisotta S. New treatment in advanced thyroid cancer. <i>J Oncol</i> 2012.</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd literatury dotyczący nowych leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy (w tym sorafenib); autorzy nie podali czy wykonano przegląd systematyczny; wiadomo jedynie, że przeszukiwano bazy danych Pubmed i Embase, a także abstrakty doniesień konferencyjnych; jednak nie podano zastosowanych słów kluczowych, zakresu czasowego wyszukiwania, kryteriów selekcji badań, oraz liczby trafień wraz z publikacjami włączonymi i wykluczonymi; w sposób opisowy przedstawiono wyniki 4 badań II fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej, które włączono w niniejszym raporcie (<i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009</i>)</p>
<p>Goyal N, Setabutr D, Abdulghani J, Goldenberg D. Molecular and genetic markers of follicular-cell thyroid cancer: Etiology and diagnostic and therapeutic opportunities. <i>Adv Exp Med Biol</i>. 2013;779:309-326.</p>	<p>Przegląd literatury, ale bez znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis molekularnych i genetycznych markerów pęcherzykowego raka tarczycy, etiologia, diagnostyka i opcje terapii</p>
<p>Hoftijzer HC, Kapiteijn E, Schneider T, Hovens GC, Morreau H, Gelderblom H, Smit JW. Tyrosine kinase inhibitors in differentiated thyroid carcinoma: A review of the clinical evidence. <i>Clin</i></p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); inhibitory kinazy tyrozynowej w DTC – przegląd wytycznych, opis konwencjonalnych opcji</p>

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Invest. 2011;1(2):241-253.

Huillard O, Boissier E, Blanchet B, Thomas-Schoemann A, Cessot A, Boudou-Rouquette P, Durand J-P, Coriat R, Giroux J, Alexandre J, Vidal M, Goldwasser F. Drug safety evaluation of sorafenib for treatment of solid tumors: Consequences for the risk assessment and management of cancer patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(5):663-673.

Ito Y, Suzuki S, Ito K I, Imai T, Okamoto T, Kitano H, Sugitani I, Sugino K, Tsutsui H, Hara H, Yoshida A, Shimizu K. Tyrosine-kinase inhibitors to treat radioiodine-refracted, metastatic, or recurred and progressive differentiated thyroid carcinoma. *Endocr J* 2016; 63(7):597-602

Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):439-448.

Jean G W, Mani R M, Jaffry A, Khan S A. Toxic Effects of Sorafenib in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma Compared With Other Cancers. *JAMA Oncol* 2016; 2(4):529-534

Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):967-974.

Kojic KL, Kojic SL, Wiseman SM. Differentiated thyroid cancers: A comprehensive review of novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(3):345-357.

Krajewska J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. Sorafenib for the treatment of thyroid cancer: an updated review. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(4):573-583

Laursen R, Wehland M, Kopp S, Pietsch J, Infanger M, Grosse J, Grimm D. Effects and Role of Multikinase Inhibitors in Thyroid Cancer. *Curr Pharm Des* 2016; 22(39):5915-5926

Nixon IJ, Shaha AR, Tuttle MR. Targeted therapy in thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21(2):130-134.

Park C, Perini J, Farmer R W, Fancy T, Monga M, Remick S C. Sorafenib and thyroid cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014; 9(6):561-570

terapii i innych terapii eksperymentalnych

Przegląd systematyczny, ocena bezpieczeństwa sorafenibu w różnych nowotworach: RCC, HCC, i innych, w tym białaczkach, czerniaku, mięsakach i raku tarczycy; autorzy skupiają się na ocenie w populacjach RCC i HCC, opisując głównie 2 badania (TARGET w raku nerkowokomórkowym i SHARP w raku wątrobowokomórkowym), a ocenę w pozostałych populacjach opisują łącznie

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje ogólnie zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym w populacji japońskiej, nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania (w tym informacji o zastosowanej strategii)

przegląd systematyczny, ocena proteinurii wywoływanej biologicznymi terapiami celowanymi; nie podano danych dla chorych na DTC; niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji ≥ 2011 r.)

Brak znamion przeglądu systematycznego – w ramach przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie tylko w bazie Pubmed z lat 2000-2015; opracowanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa sorafenibu stosowanego w leczeniu DTC w porównaniu do bezpieczeństwa sorafenibu stosowanego w innych nowotworach

przegląd systematyczny, ocena ryzyka krwawienia podczas stosowania sorafenibu lub sunitynibu; nie podano osobnych wyników dla uwzględnionych badań; niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji ≥ 2011 r.)

Przegląd literatury, ale bez znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis nowych leków celowanych molekularnie w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja miała na celu ocenę sorafenibu w leczeniu raka tarczycy, jednak nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, nie podano żadnych informacji o strategii wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych)

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje zastosowanie sorafenibu, sunitynibu oraz lenatynibu w leczeniu TC, nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania (w tym informacji o zastosowanej strategii)

Przegląd literatury, ale bez znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis terapii celowanych w raku tarczycy

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje badania oceniające zastosowanie sorafenibu w leczeniu zaawansowanego DTC, nie przedstawiono jednak zastosowanej strategii wyszukiwania ani innych danych pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny; autorzy w opisie uwzględnili badanie *DECISION*

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

<p>Qi W-X, Tang L-N, Sun Y-J, He A-N, Lin F, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. <i>Ann Oncol.</i> 2013;24(12):2943-2952.</p> <p>Tan Aihua, Xia Ning, Gao Feng, Mo Zengnan, Cao Yunfei. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010 (3).</p> <p>Wells Jr SA, Santoro M. Update: The status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014;99(5):1543-1555.</p> <p>White P T, Cohen M S. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer. <i>Expert Opin Drug Discov</i> 2015; 10(4):427-439</p> <p>Wong K-P, Lang BH-H. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: Literature review. <i>J Thyroid Res.</i> 2012;2012.</p> <p>Ye X, Zhu Y, Cai J. Relationship between toxicities and clinical benefits of newly approved tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: a meta-analysis of literature. <i>J Cancer Res Ther</i> 2015; 11(6 Supplement):185-190</p> <p>Yimaer W, Abudouyimu A, Tian Y, Magaoweiya S, Bagedati D, Wen H. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced thyroid cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Onco Targets Ther</i> 2016; 9:1167-1173</p> <p>Yu Y, Gao M. Molecular targeted therapy in thyroid carcinoma. <i>Chin J Cancer Prev Treat.</i> 2008;15(8):632-634.</p>	<p>Przegląd systematyczny, częstość występowania i ryzyko zdarzeń krwotocznych - przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT; włączono 1 badanie w raku tarczycy, ale oceniające vandetanib; brak badań dla sorafenibu w TC</p> <p>przegląd systematyczny, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów angiogenezy w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią albo radioterapią u chorych na przerzutowego TC (włączono badania uwzględnione w niniejszym raporcie); niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji <math>\geq</math> 2011 r.)</p> <p>Przegląd dotyczący stosowania inhibitorów kinaz w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka tarczycy; autorzy nie podali czy wykonano przegląd systematyczny; podano jedynie, że przeszukano bazę danych medycznych Pubmed w okresie od stycznia 2000 do listopada 2013 roku; jednak nie podano kryteriów selekcji badań oraz liczby trafień wraz z publikacjami włączonymi i wykluczonymi; w sposób opisowy przedstawiono wyniki badania RCT DECISION i badań kohortowych II fazy bez grupy kontrolnej: <i>Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009</i> (publikacja <i>Schneider 2012</i>) i <i>Kloos 2009</i>, włączonych w niniejszym raporcie</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie kryteriów wyszukiwania badań pierwotnych, nie przedstawiono również strategii wyszukiwania ani informacji o przejrzanych bazach danych; przegląd dotyczył odkrycia i rozwoju sorafenibu jako leku stosowanego w leczeniu DTC; przytoczono wyniki badań uwzględnionych w niniejszym raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Capdevila 2012, Hoftijzer 2009</i> (wraz z publikacją <i>Schneider 2012</i>) oraz wyniki badania <i>DECISION</i>.</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis opcji terapii w zaawansowanym PTC, opornym na rai</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, który miał na celu ocenę związku pomiędzy toksycznością a korzyścią kliniczną nowo zarejestrowanych inhibitorów kinaz tyrozynowych; metaanalizowano badania z różnymi typami inhibitorów kinaz tyrozynowych i nie podano osobno wyników dla sorafenibu (w przeglądzie uwzględniono badania <i>DECISION</i> oraz <i>Capdevila 2012</i>, włączone do niniejszego opracowania)</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów kinaz tyrozynowych (VEGFR TKI) w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy; metaanalizowano badania z różnymi typami inhibitorów kinaz tyrozynowych, oceniając efekt dla całej grupy leków - nie podano osobno wyników dla sorafenibu (w metaanalizach uwzględniono badanie <i>DECISION</i>, włączone do niniejszej analizy)</p> <p>przegląd systematyczny dotyczący nowych rodzajów terapii celowanej w leczeniu TC, obejmujący publikacje z lat 2001-2007; niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji <math>\geq</math> 2011 r.)</p>
--	--

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 14.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 lipca 2019 roku.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	sorafenib[all]	7925
2	nexavar[tw]	159
3	#1 OR #2	7932
4	thyroid[all]	207661
5	cancer[all]	3896583
6	carcinoma[all]	917589
7	#5 OR #6	3947845
8	#3 AND #4 AND #7	414

Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('sorafenib'/exp OR 'sorafenib') AND [embase]/lim	26757
2	'nexavar' AND [embase]/lim	2610
3	#1 OR #2	26764
4	('thyroid'/exp OR 'thyroid') AND [embase]/lim	217305
5	('cancer'/exp OR 'cancer') AND [embase]/lim	4031496
6	('carcinoma'/exp OR 'carcinoma') AND [embase]/lim	1142710
7	#5 OR #6	4060091
8	#3 AND #4 AND #7	1810

Tabela 78. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	sorafenib	1643
2	nexavar	134
3	#1 or #2	1646
4	thyroid	7459
5	cancer	168288
6	carcinoma	38759

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

---

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	#5 or #6	178110
8	#1 and #4 and #7	81

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 14.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 14.8.1 Badania z randomizacją

Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *DECISION*

Metodyka			
<i>DECISION</i> (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013, Brose 2016; NCT00984282)			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	77 ośrodków w 18 krajach Ameryki Północnej, Europy i Azji (w tym w Polsce)	<b>Sponsor</b>	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals
<b>Okres obserwacji</b>	mediana 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesięcy; mediana leczenia sorafenibem 10,6 mies. (IQR: 5,3; 15,7), placebo 6,5 mies. (IQR: 3,3; 12,9)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	oszacowano, że potrzeba 267 zdarzeń PFS u około 420 chorych poddanych randomizacji, by wykazać zwiększenie mediany PFS o $\geq 55,5\%$ w grupie sorafenibu w porównaniu placebo, z mocą statystyczną 90%, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,01$ (test jednostronny)		
<b>Analiza statystyczna</b>	hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) sorafenibu nad placebo w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby; dla oceny PFS przyjęto poziom istotności (test jednostronny) $p = 0,01$ oraz $p = 0,025$ (test jednostronny) dla przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji, a także dla oceny odpowiedzi na leczenie		
	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od daty randomizacji do daty radiologicznej progresji choroby lub zgonu (w zależności co wystąpi pierwsze)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS) – czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>czas do progresji choroby (TTP) – czas od daty randomizacji do daty potwierdzonej radiologicznej progresji</li> <li>częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub częściową (CR + PR)</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (DCR) – proporcja chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenia CR, PR lub StD wg kryteriów RECIST, w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia przyjmowania leku, utrzymująca się przez <math>\geq 6</math> mies.</li> <li>czas trwania odpowiedzi – czas od pierwszego udokumentowanego CR lub PR do progresji choroby lub zgonu</li> <li>jakość życia (doniesienie <i>Schlumberger 2013</i>)</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe</b>			
	<p><b>Interwencja i komparatory</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sorafenib:</b> 800 mg dziennie (2 x 200 mg dwa razy dziennie, w odstępie 12 godzin podawane na czczo na godzinę przed lub 2 godziny po posiłku); mediana dziennej dawki 651 mg (SD: 159)</li> <li><b>Placebo:</b> dopasowane do leku; mediana dziennej dawki 793 mg (SD: 26)</li> </ul>		

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013, Brose 2016; NCT00984282)**

Dawka sorafenibu mogła być dostosowywana (lub przerwana) w zależności od obserwowanych AEs (hematologiczne, niehematologiczne, nadciśnienie, zdarzenia skórne). Redukcję przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw zmniejszając dzienną dawkę do 600 mg (dwie dawki dziennie: 400 mg oraz 200 mg, a następnie do 400 mg: dwa razy po 200 mg). Ponowne zwiększenie dawki było możliwe po ustąpieniu AEs o danym nasileniu.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nadmiernej toksyczności, braku współpracy ze strony pacjenta lub wycofania zgody na udział w badaniu. W momencie wystąpienia zdefiniowanej w protokole progresji choroby stwierdzonej przez badacza, możliwe było zniesienie zaślepienia i chorzy z obu grup mogli otrzymać sorafenib (*open-label*), kontynuując go do momentu stwierdzenia przez badaczy braku dalszych korzyści ze stosowania sorafenibu.

**Dodatkowe leczenie:** aktywne monitorowanie pacjentów stosujących dodatkowo leki o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna); monitorowanie chorych stosujących leki metabolizowane w wątrobie pod kątem AEs związanych z tymi lekami (sorafenib hamuje wiele enzymów wątrobowych).

	Populacja
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym</li> <li>▪ nowotwór zróżnicowany (brodawkowaty, pęcherzykowy, w tym z komórek Hürthle'a, oraz nowotwór nisko zróżnicowany)</li> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ przewidywana dalsza długość życia <math>\geq 12</math> tygodni</li> <li>▪ progresja choroby w czasie ostatnich 14 miesięcy</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana nowotworowa widoczna w obrazie CT lub MRI</li> <li>▪ ECOG 0-2</li> <li>▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek</li> <li>▪ TSH <math>&lt; 0,5</math> mIU/l w surowicy</li> <li>▪ Brak możliwości wykonania radykalnej operacji lub radioterapii</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejszy lub współistniejący nowotwór o histologii lub pierwotnym ognisku innym niż nowotwór tarczycy w okresie <math>\leq 5</math> lat przed randomizacją, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego, oraz powierzchniowych (Ta, Tis, lub T1) nowotworach pęcherza</li> <li>▪ ogniska niezróżnicowanego nowotworu tarczycy</li> <li>▪ wcześniejsza terapia celowana molekularnie (np. TKI, przeciwciała monoklonalne skierowane są przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego lub receptorom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego)</li> <li>▪ stosowanie talidomidu</li> <li>▪ chemioterapia raka tarczycy (dozwolono chemioterapię w niskich dawkach stosowaną w celu zwiększenia odpowiedzi guza na leczenie radioaktywnym jodem)</li> <li>▪ terapia skojarzona z RaI, chemioterapią, lekami w fazie badań klinicznych lub z substancjami mogącymi indukować aktywność enzymu CYP3A4 (np. ziele dziurawca, deksametazon <math>&gt; 16</math> mg dziennie, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital), w ciągu 7 dni od randomizacji</li> <li>▪ poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub istotny uraz <math>\leq 30</math> dni przed randomizacją</li> <li>▪ obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań kości lub zakażeń w <math>\geq 2</math>. stopniu ciężkości</li> <li>▪ krwotok <math>\geq 3</math>. stopnia nasilenia w okresie <math>\leq 3</math> miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ skaza krwotoczna lub zaburzenia krzepliwości krwi, lub obecność nacieków w tchawicy, oskrzelach lub przełyku z istotnym ryzykiem krwawienia (ale bez miejscowego leczenia przed włączeniem do badania)</li> <li>▪ klinicznie istotna choroba serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (<math>&gt; 150/90</math> mmHg) pomimo optymalnego leczenia</li> </ul>

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013, Brose 2016; NCT00984282)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na sorafenib lub inne środki stosowane podczas badania</li> </ul>		
Charakterystyka populacji <sup>A</sup>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Status sprawności wg ECOG (%)	Rozprzestrzenienie choroby
Sorafenib	207	63 (24-82)	104 (50,2%)	0: 130 (62,8%) 1: 69 (33,3%) 2: 7 (3,4%)	miejscowo zaawansowana: 7 (3,4%) odległe przerzuty: 200 (96,6%)
Placebo	210	63 (30-87)	95 (45,2%)	0: 129 (61,4%) 1: 74 (35,2%) 2: 6 (2,9%)	miejscowo zaawansowana: 8 (3,8%) odległe przerzuty: 202 (96,2%)
Wyjściowe różnice między grupami	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych				
Przeływ chorych	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa (pop. poddana leczeniu)	Utrata z obserwacji ( <i>lost to follow-up</i> )
Sorafenib	–	209	207 (99%)	207 (100%)	3 (1%)
Placebo	–	210	210 (100%)	209 (99%)	1 (< 1%)
Łącznie	556	419	417 (99%)	416 (99%)	4 (1%)

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

Skuteczność kliniczna (sorafenib vs placebo, N = 207 vs N = 210)

- OS [mies.]:** mediana (95% CI): nie osiągnięto, HR = 0,80 (0,54; 1,19), p = 0,14 (uaktualniona analiza [31.05.2013]: HR = 0,88 [0,633; 1,236], p = 0,2359; [lipiec 2015]: HR = 0,92 [0,71;1,21])
- PFS w ocenie niezależnej komisji [mies.]:** mediana 10,8 vs 5,8, HR = 0,59 (0,45; 0,76), p < 0,0001
- PFS w ocenie badaczy [mies.]:** mediana 10,8 vs 5,4, HR = 0,49 (0,39; 0,61), p < 0,001
- TTP [mies.]:** mediana (95% CI): 11,1 (9,3; 14,8) vs 5,7 (5,3; 7,8), HR = 0,56 (0,43; 0,72), p < 0,0001
- czas trwania odpowiedzi [mies.]:** mediana (95% CI) 10,2 (7,4; 16,6) w grupie sorafenibu
- ORR:** 24 (12,2%) vs 1 (0,5%), p < 0,0001
- DCR:** 106 (54,1%) vs 68 (33,8%), p < 0,0001
- Jakość życia:** zmniejszenie wyniku kwestionariusza FACT-G o 3,45 punktów w porównaniu do grupy placebo (p = 0,0006). Dla kwestionariusza EQ-5D (zarówno wskaźnik, jak i ocena w skali VAS) obserwowano podobny trend, jak w przypadku kwestionariusza FACT-G

#### Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo (sorafenib vs placebo, N = 207 vs N = 209)

- jakiegokolwiek AEs:** 204 (98,6%) vs 183 (87,6%), przeważnie 1. lub 2. stopnia, we wczesnym etapie leczenia
- ciężkie (ang. serious) AEs:** 77 (37,2%) vs 55 (26,3%)
- najczęstsze AEs:** zespół ręka-stopa (76,3% vs 9,6%), biegunka (68,6% vs 15,3%), łysienie (67,1% vs 7,7%),
- zakończenie leczenia z powodu AEs:** 39 (18,8%) vs 8 (3,8%)
- zgony:** 12 (5,8%) vs 6 (2,9%), za związane z leczeniem uznano po jednym zdarzeniu z obu grup

### Uwagi

- randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego w stosunku 1:1

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

*DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013, Brose 2016; NCT00984282)*

- czynniki stratyfikacji: wiek (< 60 vs ≥ 60 lat), region (Ameryka Północna vs Europa vs Azja)
- zaślepienie: podwójne w stosunku do pacjentów, badaczy i sponsorów
- analiza skuteczności – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT), dwóch chorych z grupy sorafenibu omyłkowo poddano randomizacji dwukrotnie, w związku z czym byli uwzględnieni w populacji ITT tylko raz
- analiza bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- włączenie chorych: od listopada 2009 do sierpnia 2011
- data odcięcia danych dla pierwotnej analizy: 31 sierpnia 2012 – mediana OS nie osiągnięta, 150 (71,4%) chorych z grupy placebo zmieniło interwencję na sorafenib po wystąpieniu PD; ponadto 42 (20,3%) chorych z grupy sorafenibu i 18 (8,6%) z grupy placebo otrzymało dodatkową terapię przeciwnowotworową po zakończeniu badania
- daty odcięcia danych dla uaktualnionej analizy OS: 31 maj 2013 (doniesienie *Brose 2014a*) oraz lipiec 2015 (doniesienie *Brose 2016*)

## 14.8.2 Badania bez grupy kontrolnej

### 14.8.2.1 Badanie Ahmed 2011

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ahmed 2011.

Ahmed 2011			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
Zaślepienie	ND		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana: 19 mies.		
Oszacowanie wielkości próby i analiza statystyczna	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ ; oszacowano liczebność populacji na 33 chorych, 90% moc badania		
Interwencja i komparatory			
Sorafenib, w dawce 400 mg dwa razy dziennie:			
Mediana okresu leczenia: 16,5 miesięcy, dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii			
Dodatkowe leczenie: leczenie zastępcze tyroksyną (N = 34; 100%)			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie progresywnego (progresja wg RECIST w ostatnich 18 miesiącach lub progresja biochemiczna (zwiększenie stężenia Tg o &gt; 25%) w ostatnich 12 miesiącach), przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego DTC, lub MTC potwierdzony histologicznie</li> <li>▪ włączano chorych z DTC z przeciwwskazaniami do terapii Ral, zdefiniowanymi jako: obniżona jodochwytność w trakcie leczenia (n = 17) lub w momencie badania diagnostycznego (n = 1), przeciwwskazania z powodu rozległych zmian w obrębie dróg oddechowych (n = 1)</li> <li>▪ ECOG &lt; 2</li> <li>▪ choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul>		

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Ahmed 2011**

- wiek > 18 lat
- prawidłowa czynność wątroby i układu hematologicznego
- oczekiwana długość życia > 12 tyg.
- aktywność lipaz i amylaz < 2 × GGN

**Kryteria  
wykluczenia**

- ATC
- wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej lub lekami antyangiogennymi
- wcześniejszy nowotwór złośliwy
- chorzy z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi lub przyjmowanie ≥ 2 leków obniżających ciśnienie krwi
- przerzuty wewnątrzczaszkowe (z ang. *cranial*) niestabilizowane w obrazie radiologicznym w okresie 6 mies.
- rozpoznanie aktywnej choroby wieńcowej
- skaza krwotoczna
- klirens kreatyniny < 30 ml/min
- stosowanie dziurawca zwyczajnego (z ang. *St John's Wort*), ryfampicyny lub warfaryny

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Rodzaj TC, n (%)
Populacja ITT	34	19 (56%)	55 (21-78)	0: 21 (62%) 1: 13 (38%)	DTC: 19 (56%) MTC: 15 (44%)

**Przebieg chorych**

do badania włączono 34 chorych; wszyscy rozpoczęli leczenie; leczenie przerwało 9 (26%) chorych, przyczyny: progresja choroby 5 (15%), AEs 2 (6%), zgon 2 (6%) pacjentów; na podstawie opisu przebiegu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (z ang. *lost to follow-up*)

**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

Chorzy z DTC (n = 19):

- radiologiczna ORR: 16% po 6 mies., 18% po 12 mies.
- 1-roczone PFS: 68%; 2-letnie PFS: 62%
- 1-roczone OS: 79%; 2-letnie OS: 72%
- zmniejszenie średniego stężenia Tg po 3 mies. terapii u chorych z DTC; powrót do poziomu wyjściowego po 9 mies.; odnotowano kolejne zmniejszenie stężenia Tg w 12. i 15. miesiącu wyłączenia u chorych z PR lub StD kontynuujących leczenie

**Bezpieczeństwo**

Populacja ITT (N = 34):

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 2 (6%) chorych
- zgon: 2 (6%) chorych
- czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 28 (82%) chorych
- redukcja dawki z powodu AEs: 27 (79%) chorych do 400 mg/dziennie, a 1/3 z nich do 400 mg co drugi dzień
- czas do redukcji dawki: mediana 14 dni, średnia 35 dni
- najczęstsze AEs: inne zmiany dermatologiczne u 30 (88,2%) chorych, HFSR u 27 (79,4%), biegunka u 26 (76,5%)
- najczęstsze AEs (3-4. stopień): HFSR u 15 (44,1%) chorych, zakażenia, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, bóle stawów i nadwrażliwość na lek u 3 (8,8%)

**Uwagi**

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja ITT (wszyscy włączeni chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Ahmed 2011**

- odpowiedź biochemiczna (CR + PR): CR: brak definicji; częściowa odpowiedź (PR) – > 25% zmniejszenie stężenia tyreo globuliny (Tg) w porównaniu do wartości początkowej; choroba stabilna (StD) – zwiększenie lub zmniejszenie o 25 % stężenia Tg; progresja choroby (PD) – wzrost stężenia Tg o 25% w porównaniu do wartości początkowej;
- PFS – czas od rozpoczęcia podawania leku do progresji choroby lub zgonu pacjenta

**14.8.2.2 Badanie Benekli 2014**Tabela 81. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Benekli 2014.

<b>Benekli 2014</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	badanie retrospektywne, jednoramienne
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Skala NICE</b>	5/8
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	mediana okresu leczenia sorafenibem wyniosła 15 (zakres: 2-49) miesięcy (dla podgrupy DTC).
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	bd.
<b>Analiza statystyczna</b>	wyniki analizy były przedstawione w postaci median i zakresów.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>)</b></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</b> – definiowane jako czas od pierwszego dnia terapii do ostatniej wizyty kontrolnej lub zgonu</li> <li>• <b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)</b> – definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w zależności co wystąpi pierwsze</li> <li>• <b>Bezpieczeństwo</b></li> </ul>
<b>Interwencja i komparatory</b>	
<p><b>Sorafenib</b> – najczęściej chorzy rozpoczęli terapię w dawce 400 mg BID (24 pacjentów, 80%). Mediana dawki leczenia wyniosła 800 mg/dzień. 7 chorych wymagało zredukowania dawki, a u jednego chorego dawka wzrosła do 400 mg BID. Mediana czasu stosowania sorafenibu wyniosła 12 (zakres: 1-49) miesięcy. W podgrupie DTC mediana trwania terapii sorafenibem wyniosła 15 (zakres: 2-49) miesięcy.</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b> bd.</p>	
<b>Populacja</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaawansowany DTC lub MTC</li> <li>▪ zaawansowany nowotwór oznaczał: rak zróżnicowany oporny na leczenie jodem radioaktywnym, choroba mierzalna (wg RECIST) oraz 0-1 stopień sprawności wg ECOG</li> <li>▪ pacjenci retrospektywnie wydzieleni z bazy Tureckiego Ministerstwa Zdrowia</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie zdefiniowano</li> </ul>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



**Benekli 2014**

Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	początkowy stopień sprawności wg ECOG	wcześniejsza terapia, n (%)
Sorafenib, N = 14	7 (50%)	58,5 (43-79)	płuca: 8 (57,1%) kości: 6 (42,8%) węzły chłonne: 5 (35,7%) wątroba: - inne: 1 (7,1%)	nieznany: 2 (14,2%) 0: 6 (42,8%) 1: 5 (35,7%) 2: 1 (7,1%)	operacja: 13 (92,8%) radioterapia: 8 (57,1%) jod radioaktywny: 100 (100%) chemioterapia: 9 (64,2%)

**Przeptyw chorych**

Ogólnie z bazy Tureckiego Ministerstwa Zdrowia pozyskano dane o 42 pacjentów – 12 z nich nie zostało uwzględnionych w analizie z powodu odmowy lekarzy prowadzących na udział w badaniu (5), braku dokumentacji medycznej (5) oraz z racji tego, że nie stosowali oni sorafenibu po jego dopuszczeniu (2); wśród pozostałych 30 chorych, 14 miało DTC, a 16 MTC

**Wyniki****Analiza skuteczności**, N = 14 (wyniki dla podgrupy DTC):

- PFS, mediana (zakres) [mies.]: 21,3 (95% CI: 5,8; 36,7)
- OS: nie osiągnięto
- ORR: 2\* (14%)
- StD: 6 (42,9%\*)

**Analiza bezpieczeństwa**, N = 30:

- nie przedstawiono osobnych wyników dla podgrupy DTC – zaznaczono jedynie, że profil bezpieczeństwa był podobny do innych prób z udziałem sorafenibu
- przerwanie leczenie z powodu AEs: n = 1 (3%)
- najczęstsze AEs w 3.-4. stopniu ciężkości:
  - zespół ręka-stopa: 2 (7%\*)
  - złuszczenie skóry: 1 (3%\*)
  - zmęczenie: 2 (7%\*)
  - biegunka: 2 (7%\*)
  - zakażenie: 2 (7%\*)
  - neuropatia: 1 (3%\*)
  - utrata wagi: 1 (3%\*)
  - nudności: 1 (3%\*)

**Uwagi**

- w badaniu wyróżniono także podgrupę pacjentów z MTC, która nie została opisana w niniejszym raporcie
- szczegółowe informacje o schemacie terapii sorafenibem, jak i bezpieczeństwie dotyczyły całej populacji badania, a nie tylko podgrupy DTC
- odsetki podane przez autorów badania w przypadku częstości AEs 3.-4. stopnia nie zgadzały się z łączną liczebnością populacji, więc wyliczone je samodzielnie

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 14.8.2.3 Badanie Bugalho 2016

Tabela 82. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Bugalho 2016.

Bugalho 2016						
Metodyka						
Rodzaj badania	seria przypadków – badanie typu pretest/posttest					
Zaślepienie	brak					
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT			IVA	
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor			bd.	
Okres obserwacji	Pacjentów włączano do badania między grudniem 2009 r. a lipcem 2012 r. Mediana czasu leczenia wyniosła 11 (zakres: 4-14) miesięcy.					
Oszacowanie wielkości próby	bd.					
Analiza statystyczna	Wyniki przedstawiono w sposób opisowy.					
Punkty końcowe	W badaniu nie zdefiniowano wcześniej ocenianych punktów końcowych.					
Interwencja i komparatory						
Sorafenib – nie podano szczegółów na temat dawkowania.						
Leczenie dodatkowe: bd.						
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którym zaoferowano stosowanie sorafenibu poza wskazaniami (<i>off-label</i>) – w terapii zaawansowanego raka tarczycy</li> <li>udokumentowana progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST w ciągu roku poprzedzającego wdrożenie leczenia</li> <li>stopień sprawności wg WHO 0-1</li> <li>prawidłowa funkcja nerek, wątroby, serca i szpiku kostnego</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia	nie zdefiniowano					
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	wiek poszczególnych chorych [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	początkowy stopień sprawności wg ECOG	wcześniejsza terapia, n (%)	
Sorafenib, N = 4	1 (25%*)	56, 69, 61 i 67	płuca: 4 (100%) opłucna: 1 (25%*) kości: 3 (75%*) węzły chłonne: 1 (25%*)	bd.	jod radioaktywny: 4 (100%) tyroidektomia: 4 (100%)	
Przeływ chorych	W badaniu opisano 5 przypadków: 3 chorych z klasycznym brodawkowatym TC (1 pacjent) i pęcherzykowatym TC (2 pacjentów) oraz pacjenta z brodawkowatym TC ze słabo zróżnicowanymi obszarami i chorego ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC)					
Wyniki						
<u>Analiza skuteczności</u> , N = 4:						
Nexavar (sorafenib)	w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym					

**Bugalho 2016**

- PD: 3 (75%)\*
- StD: 1 (25%)\*

**Analiza bezpieczeństwa**, N = 4:

- Anoreksja/utrata wagi: 2 (50%)\*
- Zespół skóry, dłoni i stóp: 2 (50%)\*
- Nadciśnienie: 2 (50%)\*
- Wysypka skórno-plamista: 1 (25%)\*
- Przerwanie terapii z powodu progresji choroby (N = 5): n = 4 (80%)\*
- Przerwanie terapii z powodu krytycznego niedokrwienia kończyny (N = 5): n = 1 (20%)\*

**Uwagi**

- w badaniu poza 3 chorymi z klasycznym brodawkowatym TC (1 pacjent) oraz pęcherzykowatym TC (2 pacjentów) i chorym z brodawkowatym TC ze słabo zróżnicowanymi obszarami wyróżniono jeszcze pacjenta ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC), który nie został opisany w niniejszym raporcie

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**14.8.2.4 Badanie Capdevila 2012**Tabela 83. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Capdevila 2012.**Capdevila 2012**

Metodyka			
Rodzaj badania	badanie retrospektywne, jednoramienne		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	brak finansowania zewnętrznego
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji wyniosła 11,5 miesiąca.		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	wyniki analizy były przedstawione w postaci median i zakresów.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (RR, z ang. <i>response rate</i>) zgodnie z kryteriami RECIST v1.0</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)</li> <li>• Ocena korelacji między skutecznością a markerami nowotworowymi</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<b>Sorafenib</b> – w dawce 400 mg BID do momentu udowodnienia korzyści klinicznej (częściowa odpowiedź lub choroba stabilna wg RECIST) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Redukcja dawki z powodu toksyczności: 12 (35%).			

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Capdevila 2012

Leczenie dodatkowe: bd.

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzutowy rak tarczycy, w tym pęcherzykowaty, brodawkowaty, rdzeniasty i anaplastyczny</li> <li>▪ pacjenci włączeni do hiszpańskiego programu stosowania sorafenibu poza wskazaniem (<i>off-label</i>)</li> <li>▪ wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>▪ progresja choroby wg kryteriów RECIST w ciągu <math>\leq</math> 12 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>▪ choroba mierzalna przy użyciu kryteriów RECIST</li> <li>▪ ECOG <math>\leq</math> 2</li> <li>▪ pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, jodem radioaktywnym lub radioterapią</li> <li>▪ prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby, szpiku kostnego</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie zdefiniowano</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	rodzaj TC, n (%)	początkowy stopień sprawności wg ECOG	wcześniejsza terapia, n (%)
<b>Sorafenib, N = 34 (dla całej populacji próby)</b>	16 (47,1%*)	57,3 (28,8-84,6)	brodawkowaty: 7 (23%) pęcherzykowaty: 9 (26%) rdzeniasty: 15 (44%) anaplastyczny: 3 (7%)	0: 5 (15%) 1: 20 (59%) 2: 9 (26%)	operacja: 33 (97%) radioterapia: 19 (56%) jod radioaktywny: 13 (38%) chemioterapia: 11 (32%) analogi somatostatyny: 7 (20%) TKI (sunitynib): 1 (3%)

## Przeptyw chorych

Do badania włączono w sposób konsekwentny 34 chorych, z których 7 (21%) miało brodawkowatego raka tarczycy, 9 (26%) pęcherzykowatego, 15 (44%) rdzeniastego, a 3 (9%) anaplastycznego.

## Wyniki

**Analiza skuteczności**, N = 16 (wyniki dla podgrupy DTC):

- PFS, mediana (zakres) [mies.]: 13,3 (95% CI: 6,28; 20,45)
- OS mediana [mies.]: 23,6
- odpowiedź na leczenie wg RECIST, n (%):
  - PR: brodawkowaty: 1/7 (14%), pęcherzykowaty 2/9 (22%), DTC: 3/16 (19%)
  - StD: brodawkowaty: 3/7 (43%), pęcherzykowaty 5/9 (55%), DTC: 8/16 (50%)
  - PD: brodawkowaty: 3/7 (43%), pęcherzykowaty 1/9 (11%), DTC: 4/16 (25%)
  - DCR (PR + SD): DTC: 69%

**Analiza bezpieczeństwa:**

- nie przedstawiono osobnych wyników dla podgrupy DTC – podano jedynie, że profil bezpieczeństwa był podobny do tego, obserwowanego w przypadku innych nowotworów pierwotnych

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Capdevila 2012**

- redukcja dawki z powodu AEs: n = 12 (35%)
- główne AEs w stopniu 1.:
  - zespół ręka-stopa: 7 (20%)
  - zapalenie jamy ustnej: 6 (18%)
  - biegunka: 6 (18%)
  - łysienie: 3 (9%)
  - nadciśnienie: 4 (12%)
  - ból brzucha: 5 (15%)
  - wysypka: 8 (23%)
  - suchość w jamie ustnej: 1 (3%)
  - zmęczenie: 8 (23%)
  - anoreksja: 1 (3%)
  - rogowacenie naskórka: 9 (26%)
  - zaburzenia smaku: 1 (3%)
  - artromialgia: 1 (3%)
- główne AEs w stopniu 2.:
  - zespół ręka-stopa: 6 (18%)
  - zapalenie jamy ustnej: 9 (26%)
  - biegunka: 10 (29%)
  - łysienie: 2 (6%)
  - nadciśnienie: 2 (12%)
  - ból brzucha: 5 (15%)
  - wysypka: 2 (6%)
  - suchość w jamie ustnej: 1 (3%)
  - zmęczenie: 6 (18%)
  - anoreksja: 3 (9%)
  - rogowacenie naskórka: 1 (3%)
- główne AEs w stopniu 3.:
  - zespół ręka-stopa: 7 (20%)
  - zapalenie jamy ustnej: 1 (3%)
  - biegunka: 5 (15%)
  - łysienie: 4 (12%)
  - ból brzucha: 1 (3%)
  - wysypka: 2 (6%)
  - zmęczenie: 5 (15%)
  - anoreksja: 3 (9%)
  - rogowacenie naskórka: 1 (3%)
  - podwyższony poziom transaminaz: 1 (3%)
- główne AEs w stopniu 4.:
  - zespół ręka-stopa: 1 (3%)
  - podwyższona aktywność transaminaz: 1 (3%)

**Uwagi**

- w badaniu wyróżniono także podgrupy pacjentów z rdzeniastym i anaplastycznym rakiem tarczycy, które nie została

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Capdevila 2012**

opisane w niniejszym raporcie

- szczegółowe informacje o wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych oraz o bezpieczeństwie dotyczyły całej populacji badania, a nie tylko podgrupy DTC

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**14.8.2.5 Badanie Chrisoulidou 2015**

Tabela 84. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Chrisoulidou 2015*.

<b>Chrisoulidou 2015</b>						
<b>Metodyka</b>						
<b>Rodzaj badania</b>	Badania retrospektywne, jednoramienne					
<b>Zaślepienie</b>	brak					
<b>Skala NICE</b>	4/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>			IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.	<b>Sponsor</b>			bd.	
<b>Okres obserwacji</b>	u chorych z DTC mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4 (zakres: 1-6 miesięcy)					
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	bd.					
<b>Analiza statystyczna</b>	wyniki przedstawiono w sposób opisowy					
<b>Punkty końcowe</b>	w badaniu nie zdefiniowano wcześniej ocenianych punktów końcowych					
<b>Interwencja i komparatory</b>						
<b>Sorafenib</b> – w dawce 400 mg BID. U chorych z DTC mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4 (zakres: 1-6 miesięcy).						
<b>Leczenie dodatkowe:</b> bd.						
<b>Populacja</b>						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzutowy, oporny na leczenie konwencjonalne rak tarczycy</li> <li>▪ otrzymywanie TKIs między kwietniem 2009 r., a grudniem 2014 r.</li> <li>▪ pacjenci z klinicznej bazy danych</li> <li>▪ prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby i szpiku kostnego</li> <li>▪ progresja choroby w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania, udokumentowana na podstawie tomografii komputerowej, MRI i stężenia Tg</li> <li>▪ ECOG 0-1</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie zdefiniowano</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	początkowy stopień sprawności wg ECOG	wcześniejsza terapia <sup>^</sup> , n (%)	
<b>Sorafenib, N = 24</b>	14 (58%); w podgrupie chorych z DTC i SOR: 2/4 (50%)	58,29 (42-74); w podgrupie chorych z DTC i SOR: średnia 58,25 (SD: 6,8)*	masa śródpiersia: 5 (20,8%*) płuca: 14 (58%) wątroba: 9 (37,5%*) kości: 7 (29,2%*)	0: 22 (91%) 1: 2 (9%)	operacja: 14 (58%) jod radioaktywny: 14 (58%) chemioterapia	

**Nexavar (sorafenib)** | w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Chrisoulidou 2015**

systemowa: 3  
(12,5%\*)  
napromienianie z  
pól zewnętrz-  
nych: 6 (25%\*)

**Przebieg chorych** do badania włączono 24 chorych, z których 4 otrzymywało SOR w leczeniu DTC

**Wyniki****Analiza skuteczności**, N = 4:

- U dwóch chorych było zbyt wcześnie na ocenę odpowiedzi na leczenie
- StD: 2 (50%)

**Analiza bezpieczeństwa**, N = 4:

- 2 (50%) chorych przerwało (zakończyło) leczenie z powodu poważnych AEs
- Nadciśnienie: 3 (75%)\*
- Biegunka: 2 (50%)\*
- Zapalenie jamy ustnej: 2 (50%)\*
- Zespół ręka-stopa: 4 (100%)\*
- Wysypka: 1 (25%)\*
- Zmęczenie: 1 (25%)\*
- Ból i obrzęk piersi: 1 (25%)\*
- Rabdomioliza: 1 (25%)\* - AE 3. lub 4. stopnia nasilenia
- Suchość skóry: 1 (25%)\*
- Łysienie (utrata włosów): 2 (50%)\*
- Owrzodzenie sromu: 1 (25%)\*
- Utrata masy ciała: 1 (25%)\*
- Owrzodzenie moszny: 1 (25%)\* - AE 3. lub 4. stopnia nasilenia
- Uogólniony obrzęk: 1 (25%)\* - AE 3. lub 4. stopnia nasilenia

**Uwagi**

- w badaniu poza sorafenibem niektórzy chorzy otrzymywali także sunitynib i wandetanib, ponadto u części chorych występował MTC, a nie DTC – zarówno te interwencje, jak i podgrupa pacjentów z MTC nie zostały opisane w niniejszym raporcie
- szczegółowe informacje o wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych dotyczyły całej populacji badania, a nie tylko podgrupy DTC

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane dla podgrupy DTC.

**14.8.2.6 Badanie Dadu 2014**

Tabela 85. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Dadu 2014.

**Dadu 2014****Metodyka**

**Rodzaj badania** Badanie retrospektywne

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Dadu 2014

Zaślepienie	brak		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	1	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji wyniosła w podgrupie SOR800 25 miesięcy, a w podgrupie SOR<800 27,5 miesiąca.		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej dla porównań między wyodrębnionymi grupami $p = 0,05$ . Dla porównania zmiennych ciągłych wykorzystywano test t (próbki niezależne) i test $\chi^2$ dla zmiennych kategorycznych.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>▪ Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF, z ang. <i>time to treatment failure</i>)</li> <li>▪ Czas do progresji (TTP, z ang. <i>time to progression</i>)</li> <li>▪ Częstość przerywania terapii SOR z powodu progresji lub wystąpienia toksyczności</li> <li>▪ Częstość redukcji dawki lub przerywania terapii</li> </ul>		

## Interwencja i komparatory

**Sorafenib** –w badaniu wyróżniono dwie podgrupy w zależności schematy dawkowania – w pierwszej pacjenci otrzymywali sorafenib w dawce 800 mg/dzień jako dawkę początkową (podgrupa SOR 800), a w drugiej w dawce <800 mg/dzień jako dawkę początkową (podgrupa SOR <800; w podgrupie tej tylko 1 chory otrzymywał sorafenib w dawce początkowej 200 mg/dzień, pozostali otrzymywali w dawce 400 mg/dzień).

Leczenie dodatkowe: bd.

## Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli chorzy na zaawansowanego przerzutowego DTC</li> <li>▪ leczenie sorafenibem jako terapię pierwszej linii poza badaniem klinicznym od stycznia 2005 r. do lipca 2013 r. w <i>University of Texas MDAnderson Cancer Center</i></li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wykluczano pacjentów, dla których nieznana była dawka początkowa sorafenibu</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	średnia wieku (SD) [lata]	Rodzaj TC, n (%)	miejsce występowania przerzutów	średni czas od diagnozy do rozpoczęcia terapii SOR (SD) [lata]
Sorafenib w dawce początkowej 800 mg/dzień, N = 51	29 (57%)	54 (10)	brodawkowaty, konwencjonalny: 23 (45%) brodawkowaty, pęcherzykowaty: 7 (14%) brodawkowaty, wysokokomórkowy: 1 (2%) brodawkowaty, słabozróżnicowany: 3 (6%) pęcherzykowaty: 2 (4%) pęcherzykowaty z komórek Hürthle'a: 8 (16%) pęcherzykowaty, izolowany: 2 (4%) słabozróżnicowany, nieokreślony inaczej: 5 (10%)	płuca: 50 (98%) kości: 16 (31%)	5,4 (5,1)
Sorafenib w dawce początkowej <800 mg/dzień, N = 24	13 (54%)	53 (9)	brodawkowaty, konwencjonalny: 9 (37%) brodawkowaty, pęcherzykowaty: 4 (17%) brodawkowaty, wysokokomórkowy: 1 (4%)	płuca: 21 (88%) kości: 8	6,5 (6,9)

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



**Dadu 2014**

brodawkowy, słabozróżnicowany: 2 (8%) (33%)  
 pęcherzykowy: 2 (8%)  
 pęcherzykowy z komórek Hürthle'a: 3 (13%)  
 pęcherzykowy, izolowany: 3 (13%)  
 słabozróżnicowany, nieokreślony inaczej: 0 (0%)

**Przebieg chorych** Do próby włączono 75 pacjentów – z czego do grupy SOR800 przydzielono 51 chorych, a do grupy SOR<800 24 pacjentów. Z analizy częstości przerwania leczenia wykluczono z pierwszej grupy 4 chorych, ponieważ nie były dla nich dostępne takie dane.

**Wyniki****Analiza skuteczności:**

- grupa SOR800 (N = 51):
  - mediana TTF (95% CI) [miesiące]: 10 (5,6; 14,3)
  - mediana TTP (95% CI) [miesiące]: 11 (6,1; 15,8)
  - mediana OS (95% CI) [miesiące]: 56 (30,6; 81,3)
- grupa SOR <800 (N = 24):
  - mediana TTF (95% CI) [miesiące]: 8 (3,4; 12,5)
  - mediana TTP (95% CI) [miesiące]: 8 (5,8; 10,1)
  - mediana OS (95% CI) [miesiące]: 30 (16,1; 43,8)

**Analiza bezpieczeństwa:**

- grupa SOR800 (N = 51):
  - zakończenie (przerwanie) leczenia ogółem: 42 (82%\*)
  - zakończenie (przerwanie) leczenia z powodu progresji: 33/42 (79%)
  - zakończenie (przerwanie) leczenia z powodu toksyczności: 9/42 (21%)
  - redukcja dawki i czasowe wstrzymanie leczenia: 46 (90%\*)
  - redukcja dawki: 27/46 (59%)
  - czasowe wstrzymanie leczenia: 30/46 (65%)
- grupa SOR <800 (N = 24):
  - zakończenie (przerwanie) leczenia ogółem: 22 (92%\*)
  - zakończenie (przerwanie) leczenia z powodu progresji: 20/22 (91%)
  - zakończenie (przerwanie) leczenia z powodu toksyczności: 2/22 (9%)
  - redukcja dawki i czasowe wstrzymanie leczenia: 21 (88%\*)
  - redukcja dawki: 9/21 (43%)
  - czasowe wstrzymanie leczenia: 14/21 (67%)
- nie przedstawiono poszczególnych AEs.

**Uwagi**

- W żadnej z przedstawionych charakterystyk wyjściowych nie stwierdzono istotnych różnic między wyodrębnionymi w badaniu grupami

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 14.8.2.7 Badanie Gallo 2015

Tabela 86. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gallo 2015.

Gallo 2015			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badania retrospektywne, jednoramienne		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	Chorych rekrutowano do badania między marcem 2011 a marcem 2014 r.		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	Wyniki przedstawiono w sposób opisowy, a OS i PFS szacowane z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</b> – zdefiniowane jako czas między rozpoczęciem terapii sorafenibem a datą zgonu lub datą ostatniej dostępnej obserwacji, jeśli zgon nie wystąpił przed zakończeniem czasu obserwacji w badaniu</li> <li>▪ <b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)</b> – zdefiniowane jako czas między rozpoczęciem terapii sorafenibem a datą wystąpienia progresji choroby lub datą ostatniej dostępnej obserwacji, jeśli progresja nie wystąpiła przed zakończeniem czasu obserwacji w badaniu</li> <li>▪ <b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)</b> – definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa</li> <li>▪ <b>Bezpieczeństwo</b></li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<p><b>Sorafenib</b> – pacjenci rozpoczęli leczenie sorafenibem w dawce 800 mg/dobę (2 razy tabletki 200 mg dwa razy dziennie) lub 600 mg/dobę w przypadku istotnych chorób współwystępujących, utrzymując TSH-supresyjne dawki L-tyroksyny. Dawka skumulowana wyniosła 94800 mg (zakres międzykwartylowy: 21400-181200 mg). Średnia dzienna dawka wyniosła 601,73 mg.</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b> bd.</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ zaawansowany lokalnie lub przerzutowy, oporny na terapię radioaktywnym jodem DTC lub PDTC, w którym stwierdzono progresją w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu</li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana (za pomocą CT lub MRI) w momencie włączenia</li> <li>▪ stopień sprawności wg ECOG: 0-2</li> <li>▪ prawidłowa funkcja szpiku kostnego, krzepnięcie krwi, wątroby oraz odpowiednia czynność naderczy</li> <li>▪ odpowiednio kontrolowane ciśnienie tętnicze krwi z lub bez leków przeciwnadciśnieniowych</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciąża lub karmienie piersią</li> <li>▪ zaburzenia sercowo-naczyniowe: zastoinowa niewydolność serca (klasa II NYHA), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 6 miesięcy, zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub wydłużenie odstępu QTc</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie tradycyjną chemioterapią lub chorzy spełniający kryteria wykluczające ich z zastosowania napromienienia wiązką zewnętrzną</li> </ul>		

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Gallo 2015

Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	Rodzaj TC, n (%)	stopień sprawności ECOG, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)
Sorafenib, N = 20	7 (35%)	56,5 (37-76)	PDTC: 7 (35%*) FTC z komórek Hürthle'a: 9 (45%*) PTC: 4 (20%*)	0: 8 (40%) 1: 11 (55%) 2: 1 (5%)	chemioterapia: 3 (15%) napromienianie wiązką zewnętrzną: 7 (35%)

## Przeptyw chorych

Do badania konsekwentnie włączono 20 pacjentów, którzy między marcem 2011 a marcem 2014 rozpoczęli leczenie sorafenibem. W analizie odpowiedzi na leczenie za pomocą CT w 3. miesiącu nie uwzględniono 5 pacjentów, gdyż ukończyli oni terapię analizowaną w badaniu przed tym punktem czasowym. W momencie zakończenia obserwacji 3 (15%\*) chorych nadal otrzymywało terapię bez przerwania.

## Wyniki

Analiza skuteczności:

- ocena odpowiedzi (N = 14, w 3. miesiącu):
  - PD: 1 (7%\*)
  - StD: 8 (57%\*), z czego 3 miało StD w 6. miesiącu, 3 PD w tym czasie, a 2 zmarło w 6. miesiącu
  - PR: 5 (36%\*), z czego 1 miało PR w 6. miesiącu, 3 StD w tym czasie i 1 PD w 6. Miesiącu
- OS w 6. miesiącu: 89,06% (95% CI: 62,66%; 97,17%)
- OS w 12. miesiącu: 65,77% (95% CI: 35,15%; 84,54%)
- mediana OS; 28,38 miesiąca
- PFS w 6. miesiącu: 81,43% (95% CI: 52,26%; 93,70%)
- PFS w 12. miesiącu: 48,86% (95% CI: 20,97%; 72,01%)
- Mediana PFS: 8,25 miesiąca
- Trwały wskaźnik odpowiedzi (PR + StD) przez co najmniej 6 miesięcy: 50% (wśród pacjentów, którzy otrzymywali SOR przez co najmniej 3 miesiące)

Analiza bezpieczeństwa, N = 20:

- wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli od leczenia sorafenibem w dawce 400 mg BID wymagali czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki
- jakikolwiek stopień ciężkości:
  - jakiegokolwiek AEs: 20 (100%)
  - utrata wagi: 17 (85%)
  - anoreksja: 16 (80%)
  - zmęczenie: 19 (95%)
  - zespół ręka-stop: 13 (65%)
  - wysypka, złuszczenie: 8 (40%)
  - objawy żołądkowo-jelitowe: 14 (70%)
  - łysienie: 10 (50%)
  - zapalenie błony śluzowej: 11 (55%)
  - wzrost ciśnienia tętniczego krwi: 9 (45%)
  - ból brzucha: 1 (5%)

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Gallo 2015**

- omdlenie: 1 (5%)
- ostry zespół wieńcowy (zawał serca): 1 (5%)
- krwotok dotchawiczy: 1 (5%)
- reakcja anafilaktyczna: 1 (5%)
- 3.-4. stopień ciężkości:
  - jakiegokolwiek AEs: 7 (35%)
  - zmęczenie: 1 (5%)
  - zespół ręka-stopa: 1 (5%)
  - objawy żołądkowo-jelitowe: 3 (15%)
  - ostry zespół wieńcowy (zawał serca): 1 (5%)
  - krwawienie wewnątrzczaszkowe: 1 (5%)

**Uwagi**

- Zarówno dla oceny wyjściowych charakterystyk, bezpieczeństwa, jak i skuteczności przedstawiono dane łącznie dla chorych z DTC, jak i PDTC
- Mediana czasu leczenia SOR wyniosła 5,75 (95% CI: 0,99; 8,02) miesiąca
- Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w maksymalnej dawce wymagali jej redukcji lub czasowego przerwania terapii w celu uzyskania kontroli pojawiających się AEs
- W momencie zakończenia obserwacji 3 chorych nadal otrzymywało terapię bez przerwania

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 14.8.2.8 Badanie Gupta-Abramson 2008

Tabela 87. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gupta-Abramson 2008.

**Gupta-Abramson 2008****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie kohortowe II fazy , bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
<b>Zaślepienie</b>	ND		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (USA)	<b>Sponsor</b>	finansowane ze środków fundacji i z grantów*
<b>Okres obserwacji</b>	okres zbierania danych: 28 luty 2006-13 wrzesień 2007 data odciążenia danych dla odpowiedzi radiologicznej: 19 styczeń 2008		
<b>Oszacowanie wielkości próby i analiza statystyczna</b>	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ używając metody Simon'a (z ang. <i>Simon two-stage design</i> ) oszacowano liczebność populacji na 30 chorych w I etapie i opcjonalnie 25 dodatkowych w II etapie jeśli zostanie zaobserwowana $\geq 1$ odpowiedź		

**Interwencja i komparatory**

**Sorafenib**, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie

Mediana okresu leczenia: 6,8 miesiąca (minimalna długość okresu leczenia: 4 mies.)

**Modyfikacja leczenia:** dostosowanie dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia w razie wystąpienia toksyczności terapii

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Gupta-Abramson 2008**

**Dodatkowe leczenie:** leki przeciwzapalne w celu kontroli HFSR, zalecenia dietetyczne i suplementacja diety w przypadku utraty masy ciała; megestrol 800 mg/dzień celem poprawy łaknienia; zastępcza terapia hormonalna

Populacja												
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie raka tarczycy, nieoperacyjnego lub przerzutowego, bez możliwości podjęcia terapii z zamiarem wyleczenia</li> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ choroba mierzalna wg RECIST</li> <li>▪ ECOG <math>&lt; 2</math></li> <li>▪ progresja choroby w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania</li> <li>▪ oczekiwana długość życia <math>&gt; 3</math> miesiące</li> <li>▪ liczba leukocytów <math>\geq 3000/\mu\text{l}</math>, ANC <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, PLT <math>&gt; 100000/\mu\text{l}</math>, stężenie Hb <math>\geq 9</math> g/dl, osoczowe stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (lub klirens kreatyniny <math>\geq 75</math> ml/min. w całodobowej zbiórce moczu), stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, aktywność AST i ALP <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, PT/INR <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie radioaktywnym jodem i stosowanie 1 terapii biologicznej (inhibitora kinazy, szczepionek, leczenia opartego na przeciwciałach) <math>&gt; 3</math> tyg. przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>▪ ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku reprodukcyjnym, wymóg stosowania środków antykoncepcyjnych</li> </ul>											
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze stosowanie inhibitorów szlaku Ras (w tym trastuzumab, inhibitory EGFR, inhibitory transferazy farnesyly i inhibitory kinazy ERK aktywowanej mitogenami)</li> <li>▪ brak możliwości doustnego przyjęcia leku</li> </ul>											
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średni wiek (zakres) [lata]</th> <th>Rodzaj TC, n (%)</th> <th>Stan sprawności ECOG, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Populacja ITT</td> <td>30</td> <td>15 (50%)</td> <td>63 (31-89)</td> <td>DTC: 27 (90%) ATC: 2 (7%) MTC: 1 (3%)</td> <td>0: 19 (63%) 1:11 (37%)</td> </tr> </tbody> </table>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Rodzaj TC, n (%)	Stan sprawności ECOG, n (%)	Populacja ITT	30	15 (50%)	63 (31-89)	DTC: 27 (90%) ATC: 2 (7%) MTC: 1 (3%)	0: 19 (63%) 1:11 (37%)
N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Rodzaj TC, n (%)	Stan sprawności ECOG, n (%)								
Populacja ITT	30	15 (50%)	63 (31-89)	DTC: 27 (90%) ATC: 2 (7%) MTC: 1 (3%)	0: 19 (63%) 1:11 (37%)							
<b>Przebieg chorych</b>	<p>Skryning: 31 chorych, analiza skuteczności: 30 (97%) pacjentów; wykluczenie 1 (3%) z powodu małej liczby białych krwinek, 5 chorych zakończyło badanie w czasie pierwszych 2 miesięcy, więc nie wykonano u nich oceny radiologicznej;</p> <p>Ogółem leczenie przerwano u 10 (33%) pacjentów, w tym z powodu AEs u 6 (20%) i z innych przyczyn u 4 (13%) chorych; na podstawie opisu przebiegu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (z ang. <i>lost to follow-up</i>)</p>											

**Wyniki****Skuteczność kliniczna**Ocena dla N = 30 chorych

- chorzy poddani ocenie radiologicznej: n = 25 (83%)
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST:
  - – CR: 0 (0%) chorych
  - – PR: 7 (23%) chorych; (95% CI: 10%;42%); p = 0,0005
  - – StD: 16 (53%) chorych; (95% CI: 34%;72%) (w tym 1 chory z MTC; pozostali z DTC)
  - – CB : 23 (77%) chorych
  - – PD : 2 (3%) chorych (z niskozróżnicowanym lub anaplastycznym TC; brak przypadków progresji w podgrupie pacjentów z DTC)
- mediana PFS: 84 tyg. u chorych na DTC (n = 27)

**Bezpieczeństwo****Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Gupta-Abramson 2008**Ocena dla N = 30 chorych

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 6 (20%) chorych
- redukcja dawki z powodu AEs: 14 (47%) chorych; u 4 chorych do 600 mg/dzień i u 10 chorych do 400 mg/dzień
- czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 19 (63%) chorych
- najczęstsze AEs związane z leczeniem (przeważnie 1-2. stopnia): HFSR u 25 (83%) chorych, biegunka u 22 (73%), wysypka u 21 (70%), niestrawność/wzdęcia u 19 (63%)
- najczęstsze AEs związane z leczeniem (3-4. stopnia): nadciśnienie tętnicze u 9 (30%) chorych, wysypka u 3 (10%), HFSR u 3 (10%), utrata masy ciała u 3 (10%)
- zgon: u 1 (3,3%) chorego z nieprawidłowymi wartościami testów wątrobowych 3-4. stopnia w 8 tyg. leczenia; zgon z powodu niewydolności wątroby po 12 tyg. pomimo zmniejszenia dawki i wstrzymania leczenia)

**Uwagi**

- populacja ITT – wszyscy włączeni chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku
- częściowa odpowiedź (PR) – zmniejszenie sumy najdłuższych pomiarów  $\geq 30\%$
- choroba stabilna (StD) – zmiany sumy najdłuższych pomiarów między  $-30\%$  a  $+20\%$
- korzyść kliniczna (CB) – PR + StD
- radiologiczna ocena odpowiedzi na leczenie po 8. i 16. tyg. terapii, następnie co 12 tyg.
- w badaniu obecni również chorzy na ATC (n = 2) i MTC (n = 1), ale podano oddzielnie wyniki dla chorych na DTC (n = 27)

\* Templeton Family Cancer Research Fund, the Damon Runyon Cancer Research Foundation (CI-25-05; M.S.B.); granty: 1K08CA090431 (M.S.B.) i K12-CA 076931 (V.G.-A.) National Institutes of Health/National Cancer Institute.

**14.8.2.9 Badanie Hoftijzer 2009**Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hoftijzer 2009.**Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
<b>Zaślepienie</b>	ND		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b>	grant IMP 12791 (Bayer)
<b>Okres obserwacji</b>	okres zbierania danych: 13 październik 2007-7 październik 2008; mediana (zakres): 15,8 (7-20) mies. (wstępna analiza) i 25 (3,5-39) mies. (uaktualniona analiza)		
<b>Oszacowanie wielkości próby i analiza statystyczna</b>	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ <b>Hoftijzer 2009:</b> używając metody Simon'a (z ang. <i>Simon two-stage design</i> ) oszacowano liczebność populacji na 24 chorych		

**Interwencja i komparatory**

**Sorafenib**, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie;

Okres leczenia: 6 miesięcy (26 tyg.), z możliwością kontynuacji u chorych całkowitą lub częściową odpowiedzią, lub chorobą stabilną wg RECIST

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)**

**Dodatkowe leczenie:** leki obniżające ciśnienie w przypadku ciśnienia tętniczego krwi, zalecenia dietetyczne, suplementacja niedoborów mineralnych lub żywienie dojelitowe w przypadku utraty masy ciała; terapia zastępcza tyroksyną

**Hoftijzer 2009:**

- mediana okresu leczenia (zakres): 8 (0,1-19,8) mies. [32 tyg. (3 dni-79 tyg.)]
- dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii

**Schneider 2012:**

- mediana okresu leczenia sorafenibem (zakres): 15 (0,1-39) mies.

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>					
					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego (wznowa miejscowa) DTC</li> <li>▪ progresja choroby (wg RECIST) w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania</li> <li>▪ brak skuteczności leczenia radioaktywnym jodem (RaI) potwierdzona scyntyografią całego ciała (WBS) w trakcie skryningu</li> <li>▪ tyreoidektomia i leczenie ablacyjne RaI</li> <li>▪ ECOG ≤ 2 (w Schneider 2012 ECOG &lt; 2)</li> <li>▪ oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeciwwskazania do stosowania rekombinowanego TSH i sorafenibu</li> <li>▪ słaba odpowiedź na leczenie, w przypadku której zakładano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności w wyniku terapii sorafenibem</li> <li>▪ wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych</li> <li>▪ ciąża</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana czasu od rozpoznania DTC (zakres) [lata]	Rodzaj TC, n (%)
<b>Hoftijzer 2009</b> (Populacja ITT)	32	19 (59%)	65 (53-82)	3 (0-18)	DTC: 32 (100%)
<b>Schneider 2012</b> (Populacja poddana leczeniu)	31	19 (61%)	64 (53-82)	3,9 (0,3-18)	DTC: 31 (100%)

**Hoftijzer 2009:**

26 tyg. okresu obserwacji:

włączono 32 chorych, leczenie sorafenibem rozpoczęło 31 (97%) pacjentów (1 chory wycofał się po podpisaniu zgody na udział w badaniu – wliczony do analizy ITT); 26 tyg. badania ukończyło 22 (69%) chorych; przyczyny wykluczenia 9 (28%) chorych: AEs 4 (13%), progresja 4 (13%), wycofanie zgody przez pacjenta 1 (3%)

**kontynuacja terapii:**

kontynuację leczenia rozpoczęło 19 (59%) chorych (wykluczenie 3 chorych z powodu progresji choroby); 11 (34%) chorych otrzymywało leczenie w momencie odcięcia danych dla wstępnej analizy; przyczyny wykluczenia 8 (25%) pacjentów: progresja 6 (19%), AEs 2 (6%)

**Schneider 2012:**

spośród 31 włączonych chorych, 26 chorych uwzględniono w analizie skuteczności; 26 tyg. leczenia ukończyło 22 (71%) chorych; kontynuację leczenia rozpoczęło 19 (61%) chorych (wykluczenie 3 chorych z powodu progresji choroby); przyczyny wykluczenia 15 (48%) pacjentów: progresja choroby u 9 (29%) chorych, AEs u 6 (19%); pozostałych 4 (13%) chorych otrzymywało leczenie w momencie odcięcia danych (1 marzec 2011 r.) dla uaktualnionej analizy oraz w późniejszym okresie;

Na podstawie opisu przebiegu chorych można stwierdzić, że żadnego chorego nie utracono z obserwacji (z ang. *lost to follow up*)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

*Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)*

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna

**Hoftijzer 2009**, Populacja ITT: N = 32 chorych

- radiologiczna odpowiedź na leczenie:
  - CR: 0 (0%) chorych
  - PR: 8 (25%) chorych
  - StD: 11 (34%) chorych
  - CB: 19 (59%) chorych
  - PD: 7 (22%) chorych
- mediana PFS (95% CI): 58 (47; 68) tyg.
- mediana czasu do wystąpienia nadiru stężenia Tg: 3 (zakres: 0-5) mies.
- mediana zmiany stężenia Tg w 26 tyg. vs w.p. (zakres) [ $\mu\text{g/l}$ ]: -16 (-2746 do 17836)
- istotnie gorsza odpowiedź na sorafenib u chorych z obecnymi przerzutami do kości niż u pacjentów bez przerzutów:  $p = 0,004$

**Schneider 2012**, Populacja per-protocol: N = 26 chorych

- radiologiczna odpowiedź na leczenie:
  - CR: 0 (0%) chorych
  - PR: 8 (31%) chorych
  - StD: 3 (12%) chorych
  - PD: 15 (58%) chorych
  - DCR: 7 (27%) chorych
- mediana PFS: 18 mies. (95% CI: 7; 29)
- mediana OS: 34,5 mies. (95% CI: 19; 50)

#### Bezpieczeństwo

**Hoftijzer 2009**, Populacja ITT: N = 32 chorych

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 6 (19%) chorych
- redukcja dawki z powodu AEs: 18 (56%) chorych, mediana dawki w 26 tyg. 400 mg/dziennie
- najczęstsze AEs (ogółem): zespół ręka-stopa u 21 (66%) chorych, utrata masy ciała u 18 (56%), biegunka u 16 (50%)

**Schneider 2012**, Populacja poddana leczeniu: N = 31 chorych

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 10 (32%), w tym u 7 (23%) chorych z powodu AEs związanych z leczeniem
- redukcja dawki z powodu AEs: 13 (42%) chorych po 3 mies., 16 (52%) po 6 mies., 18 (58%) po 12 mies.
- najczęstsze AEs: HFSR u 22 (71%) chorych, utrata masy ciała u 18 (58%), wysypka u 17 (55%), biegunka i łysienie u 16 (52%)

### Uwagi

- ocena skuteczności – wstępna analiza: populacja ITT (wszyscy włączeni chorzy, bez względu na to czy otrzymali leczenie czy nie); uaktualniona analiza: populacja per-protocol (chorzy otrzymujący leczenie do momentu pierwszej oceny odpowiedzi radiologicznej w 6. miesiącu lub dłużej)
- ocena bezpieczeństwa – wstępna analiza: populacja ITT; uaktualniona analiza: populacja poddana leczeniu (chorzy otrzymujący  $\geq 1$  dawkę leku)

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 14.8.2.10 Badanie Jerkovich 2019

Tabela 89. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Jerkovich 2019.

Jerkovich 2019					
Metodyka					
Rodzaj badania	badanie retrospektywne, jednoramienne				
Zaślepienie	brak				
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT		IVA	
Liczba ośrodków	1	Sponsor		bd.	
Okres obserwacji	włączano chorych, którzy rozpoczęli terapię MKI między marcem 2011, a październikiem 2018				
Oszacowanie wielkości próby	bd.				
Analiza statystyczna	dane ilościowe opisano jako średnie i SD, natomiast dane jakościowe wyrażono w procentach. OS i PFS szacowano z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera.				
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek odpowiedzi częściowej (zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o <math>\geq 30\%</math>), choroby stabilnej (zmiana średnic między 19% a 29%) lub progresji choroby (zwiększenie sumy średnic zmian docelowych o <math>\geq 20\%</math>) w 3., 6., 12. i 18. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii MKI</li> <li>▪ przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) – definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii MKI do progresji choroby i zgonu</li> <li>▪ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – odsetek chorych pozostających przy życiu po otrzymaniu terapii MKI</li> <li>▪ bezpieczeństwo</li> </ul>				
Interwencja i komparatory					
<p><b>Sorafenib</b> – wszyscy pacjenci otrzymali sorafenib w dawce 400 mg BID jako dawkę początkową.</p> <p>W pierwszej linii leczenia 21 chorych otrzymywało sorafenib, a 1 lenwatynib. U 7 pacjentów otrzymujących sorafenib konieczne było zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci lenwatynibu, a u jednego także trzeciej linii z użyciem pazopanibu.</p> <p>Mediana okresu trwania terapii wśród 18 pacjentów leczonych sorafenibem w 1 linii leczenia wynosiła 9,5* (zakres: 4-79).</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b> bd.</p>					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ diagnoza DTC, choroba oporna na terapię jodem radioaktywnym (definiowane jako obecność zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, progresja zmiany pochłaniającej jod i/lub otrzymanie skumulowanej dawki jodu radioaktywnego o aktywności <math>&gt;600</math> mCi)</li> <li>▪ leczenie MKI w okresie marzec 2011 – październik 2018</li> <li>▪ wyjściowe oraz co najmniej jedno podczas okresu obserwacji obrazowanie umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie po 3-6 miesięcy terapii MKI</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rdzeniasty lub anaplastyczny TC</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	Rodzaj TC, n (%)	stopień sprawności ECOG, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)
Sorafenib, N = 22	10 (45%*)	61 (36-75)	brodawkowaty: 14 (64%) pęcherzykowaty: 6	0: 12 (54%) 1: 10 (46%)	terapia radioaktywnym jodem: 22 (100%)

Nexavar (sorafenib) | w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Jerkovich 2019

(27%)  
z komórek *Hürthle'a*: 2  
(9%)

## Przebieg chorych

Do badania włączono 22 chorych, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali sorafenib (95,5%) i lenwatynib (4,5%). 4 chorych leczonych w momencie analizy krócej niż 3 miesiące (3 z grupy sorafenibu i 1 otrzymujący lenwatynib) nie zostali włączeni do oceny odpowiedzi na leczenie i analizy PFS.

## Wyniki

Analiza skuteczności:

- Wśród pacjentów otrzymujących SOR > 3 miesiące (N = 18) odsetek chorych z PR w 12. miesiącu wyniósł 11% (2 chorych), natomiast StD > 6 miesięcy stwierdzono u 72% (13) pacjentów, a 17% chorych (3) odnotowano PD w czasie pierwszych 5 miesięcy terapii; u chorego, który otrzymywał lenwatynib w pierwszej linii leczenia nie oceniono odpowiedzi, bo czas leczenia był u niego krótszy niż 3 miesiące
- W momencie daty odcięcia danych analizy siedmiu pacjentów otrzymało StD, a 11 wykazywało PD
- Wśród 11 pacjentów z PD po sorafenibie, siedmiu otrzymało lenwatynib w drugiej linii leczenia – 1 z nich osiągnął PR w 6. miesiącu terapii, dwóch miało StD, a u 4 chorych terapia trwała krócej niż 3 miesiące (u jednego chorego lenwatynib został przerwany z powodu wystąpienia ciężkiej proteinurii po 1 miesiącu terapii)
- Mediana PFS ogółem [mies.]: 31,5
- Mediana PFS tylko dla pierwszej linii leczenia [mies.]: 16,5
- Mediana OS nie została osiągnięta w momencie analizy, ale w 14. miesiącu OS wyniósł 68%

Analiza bezpieczeństwa, N = 21:

- 13 (62%) chorych wymagało redukcji dawki sorafenibu, a 9 (43%) tymczasowego wstrzymania jego podawania; jeden chory zakończył leczenie sorafenibem definitywnie z powodu niewydolności serca
- Jakiegokolwiek AEs ogółem: 19 (90%)
- Jakiegokolwiek stopień ciężkości:
  - Reakcje skórne ręka-stopa: 14 (67%)
  - Biegunka: 11 (52%)
  - Nadciśnienie tętnicze: 11 (52%)
  - Zmęczenie: 9 (43%)
  - Utrata masy ciała: 8 (38%)
  - Anoreksja: 6 (29%)
  - Wzrost TSH: 3 (14%)
  - Łysienie: 3 (14%)
  - Hepatotoksyczność: 2 (9%)
  - Cytopenia: 2 (9%)
  - Spadek frakcji wyrzutowej: 2 (9%)
- 3.-4. stopień ciężkości:
  - Jakiegokolwiek AEs: 9 (43%)
  - Reakcje skórne ręka-stopa: 3 (14%)
  - Biegunka: 2 (9%)
  - Nadciśnienie tętnicze: 2 (9%)
  - Zmęczenie: 3 (14%)

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek *Hürthle'a*]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Jerkovich 2019**

- Anoreksja: 6 (29%)
- Hapatotoksyczność: 1 (5%)
- Cytopenia (trombocytopenia): 1 (5%)
- Spadek frakcji wyrzutowej: 1 (5%)

**Uwagi**

- Mediana okresu leczenia wyniosła 11,2 (zakres: 4,8-79,6) miesiąca

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**14.8.2.11 Badanie Kim 2018**Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kim 2018.

Kim 2018 (Kim 2018)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie kohortowe jednoramienne		
<b>Zaślepienie</b>	brak zaślepienia		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	6 ośrodków referencyjnych w Korei	<b>Sponsor</b>	brak danych
<b>Okres obserwacji</b>	włączano pacjentów leczonych sorafenibem w okresie od 1 kwietnia 2011 roku do 31 grudnia 2016 roku mediana czasu obserwacji od pierwszego podania sorafenibu wynosiła 12,3 (IQR: 6,1 – 24,3) mies.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	brak oszacowania		
<b>Analiza statystyczna</b>	Krzywe przeżycia wyznaczono przy zastosowaniu metody Kaplan-Meier, w analizie czynników prognozy stycznych związanych z PFS zastosowano model proporcjonalnych hazardów Coxa		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycia wolne od progresji (PFS) – zdefiniowane jako czas od pierwszego podania sorafenibu do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycia całkowite (OS) – zdefiniowany jako czas pierwszego podania sorafenibu do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi (z ang. <i>response rate</i>) – zdefiniowany jako najlepsza obiektywna odpowiedź wg kryteriów RECIST</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (z ang. <i>disease control rate</i>) – zdefiniowany jako całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) lub stabilizacja choroby (SD)</li> <li>• czas trwania kontroli choroby – zdefiniowane jako czas trwania CR lub PR lub SD</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi</li> <li>• wielkość guza (z ang. <i>tumor burden</i>) – zdefiniowane jako procentowa zmiana od wartości wyjściowej sumy wymiarów guza</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
Interwencja: sorafenib p.o., średnia dawka dzienna wynosiła 666 +/-114 mg. Redukcja dawki, przerwania tymczasowe leczenia i zakończenie terapii z powodu AEs: odpowiednio u 19 (19%), 38 (39%) i 13 (13%) chorych.			

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Kim 2018 (Kim 2018)

## Populacja

Kryteria  
włączenia

- chorzy z postępującym opornym na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) leczeni sorafenibem w okresie od 1 kwietnia 2011 roku do 31 grudnia 2016 roku
- wiek  $\geq 18$  lat
- oporność na leczenie jodem radioaktywnym zdefiniowaną jako obecność co najmniej jednej zmiany docelowej bez wychwyty jodu lub progresja zmiany docelowej z obecnym wychwytem jodu po leczeniu jodem radioaktywnym w ciągu ostatnich 14 mies., lub PD pomimo otrzymania dawki skumulowanej jodu radioaktywnego  $\geq 22,3$  GBq (600mCi)
- histologicznie potwierdzony DTC (włączając raka brodawkowatego, pęcherzykowatego [w tym z komórek Hürthle'a] lub nisko zróżnicowanego raka tarczycy)
- co najmniej jedna mierzalna zmiana docelowa potwierdzona w obrazowaniu osiowym (z ang. *axial imaging modality*)
- dobry lub umiarkowany poziom sprawności (ECOG 0-2)
- prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych:
  - WBC  $>2500/\mu\text{l}$ , całkowita liczba neutrofilii  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 9,0$  g/dl
  - aktywność AST i ALT  $\leq 2,5$  xGGN
  - stężenie kreatyniny  $\leq 1,25$  x GGN lub klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min obliczany wzorem Cockcroft-Gault'a

Kryteria  
wykluczenia

- pacjenci biorący udział w badaniu DECISION
- pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie celowane
- pacjenci bez obecnej zmiany docelowej w wyniku zabiegu chirurgicznego lub radioterapii

Charakterystyka  
populacji<sup>A</sup>

mediana wieku (IQR) [lata]	wiek $\geq 65$ lat	liczba mężczyzn	przerzuty odległe	mediana czasu od diagnozy (IQR) [lata]
65,6 (57,7-72,2)	52 (53%)	30 (31%)	98 (100%)	9,1 (4,7 – 14,2)

## podtyp histologiczny raka tarczycy

brodawkowy (PTC)	pęcherzykowy (FTC)	nisko zróżnicowany (PDTC)	utkanie mieszane PTC i FTC	mediana skumulowanej dawki jodu radioaktywnego (IQR) (GBq)
67 (68%)	18 (18%)	12 (12%)	1 (1%)	14,8 (7,7 – 22,2)

## wcześniejsze leczenie

terapia jodem radioaktywnym	radioterapia	ablacja falami o częstotliwości radiowej	chemioterapia systemowa	resekcja guza przerzutowego
98 (100%)	37 (38%)	6 (6%)	3 (3%)	26 (27%)

## lokalizacja zmiany docelowej

płuca	kości	węzły chłonne	głowa i szyja	inne
75 (77%)	11 (11%)	12 (12%)	10 (10%)	5 (5%)

## definicja oporności na leczenie jodem radioaktywnym

$\geq 1$ zmiana docelowa bez wychwyty jodu	progresja zmiany docelowej pomimo wychwyty jodu	progresja choroby pomimo terapii jodem radioaktywnym lub skumulowana dawka radiojodu $\geq 22,3$ GBq
73 (74%)	11 (11%)	32 (33%)

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Kim 2018 (Kim 2018)**

\*lokalizacja zmian przerzutowych: płuca (n = 96, 98%), węzły chłonne (n = 54, 55%), kości (n = 36, 37%), opłucna (n = 14, 14%), wątroba (n = 2, 2%), głowa i szyja (n = 24, 24%), inne (n = 7, 7%)

Wyjściowe różnice między grupami					
badanie posiadało jedno ramię					
Przebieg chorych	skryning	osoby wykluczone z badania	włączono	analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa
n (%)	121 <sup>^</sup>	23	98	98 (100%)	98 (100%)

\*przyczyny wykluczenia z badania: brak dowodów na oporność na leczenie jodem radioaktywnym (n = 1), ECOG 3-4 (n = 7), brak mierzalnej zmiany docelowej (n = 5), leczenie celowane w przeszłości (n = 7), wcześniejszy udział w badaniach klinicznych (n = 3)

<sup>^</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wyniki****Analiza skuteczności, n = 98**

- PFS: 9,7 (IQR: 4,5 – 16,7) mies.
  - PFS w grupie pacjentów z dobową dawką sorafenibu  $\geq 600$  mg: HR = 0,4 (95% CI: 0,3-0,9), p = 0,041
- OS: mediana nie została osiągnięta w momencie odcięcia danych (30 kwiecień 2017 roku)
- wielkość guza (z ang. *tumor burden*): spadek wielkości guza wystąpił u 85 (87%) pacjentów
- odpowiedź na leczenie:
  - całkowita odpowiedź (CR):
    - n = 0 (0%)
  - częściowa odpowiedź (PR):
    - n = 25 (25%) po medianie czasu leczenia 7,7 (IQR: 3,7 – 15,3) mies.
    - mediana czasu trwania PR: 4,4 (IQR: 0,6 – 34,4) mies.
  - stabilizacja choroby (StD):
    - n = 64 (65%)
    - SD trwające  $\geq 6$  mies.: n = 41 (42%)
  - wskaźnik kontroli choroby (PR lub SD)
    - czas trwania  $\geq 6$  mies.: n = 66 (67%)
    - czas trwania  $< 6$  mies.: n = 37 (38%)
    - czas trwania  $\geq 18$  mies.: n = 23 (23%)
- pod koniec okresu obserwacji u 45 pacjentów (46%) zaobserwowano progresję choroby, z czego u 23/45 (51%) progresja nastąpiła w zmianie docelowej, a u 22/45 (49%) progresja wystąpiła w zmianie innej niż zmiana docelowa
- nowe zmiany przerzutowe pojawiły się u 17 (38%) pacjentów (najczęstszymi lokalizacjami były kości, n = 4 i płuca, n = 3)

- **Analiza bezpieczeństwa, n = 98**

AEs	wszystkich stopni, n (%)	stopnia 3-4, n (%)	prowadzące do przerwania udziału w badaniu, n (%)
AEs związane z leczeniem	93 (95)	40 (41)	13 (13)
zespół ręka-stopą	74 (76)	20 (20)	3 (3)

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Kim 2018 (Kim 2018)**

biegunka	46 (47)	1 (1)	0
łysienie	30 (31)	0	0
wysypka lub złuszczenie skóry	32 (33)	3 (3)	0
zapalenie błony śluzowej	26 (27)	3 (3)	0
nadciśnienie tętnicze	31 (32)	2 (2)	0
ból brzucha	2 (2)	0	0
krwioplucie	3 (3)	1 (1)	1 (1)
zmęczenie	29 (30)	7 (7)	2 (2)
ból głowy	2 (2)	0	0
neutropenia	3 (3)	1 (1)	1 (1)
przetoka tchawiczo-przełykowa	1 (1)	1 (1)	1 (1)
ropniak ( <i>empyema</i> )	1 (1)	1 (1)	1 (1)
anoreksja/nudności	7 (7)	1 (1)	0
wtórny nowotwór	2 (2)	2 (2)	2 (2)
zaparcie	1 (1)	0	0
duszność	2 (2)	0	0
zawroty głowy	1 (1)	0	0
spadek masy ciała	1 (1)	0	0
ostre zapalenie trzustki	1 (1)	1 (1)	1 (1)
wzrost aktywności AST	2 (2)	2 (2)	1 (1)

\*jeden, 71-letni, pacjent zmarł prawdopodobnie z powodu toksycznego zapalenia wątroby związanego z leczeniem;

^czasowe wstrzymania w stosowaniu leku związane z AEs wystąpiło u 19 (19%) chorych, redukcje dawki leku związane z AEs wystąpiły w 38 (39%) przypadków, 13 (13%) chorych przerwało leczenie z powodu AEs.

**Uwagi**

- nie przedstawiono źródła finansowania badania
- ocena progresji choroby była dokonywana przy użyciu obrazowania osiowego tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego szyi, klatki piersiowej, brzucha, miednicy kręgosłupa i innych znanych lokalizacji wykonywanego co 2-3 mies.
  - wszyscy pacjenci leczeni byli L-tyroksyną w celu supresji TSH
- przeprowadzono również analizę w podgrupach w celu określenia czynników prognostycznych u pacjentów leczonych sorafenibem
  - wyniki tego badania są w dużej mierze spójne z wynikami badania DECISION
- autorzy zwrócili uwagę na następujące ograniczenia badania: retrospektywna konstrukcja badania, utrudniona ocena błędu systematycznego (*bias*), nie osiągnięto mediany OS w czasie trwania obserwacji z racji stosunkowo krótkiego okresu obserwacji, dane dotyczące profilu genetycznego guza były dostępne u niewielkiej liczby chorych

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 14.8.2.12 Badanie Kim 2019

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kim 2019.

Kim 2019					
Metodyka					
Rodzaj badania	badanie retrospektywne, jednoramienne				
Zaślepienie	brak				
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT		IVA	
Liczba ośrodków	3 (Korea Południowa)	Sponsor		National Cancer Center (Grant Numbers 1710430-1, 1810151-1)	
Okres obserwacji	mediana 19,1 (zakres: 1,8-92,2)				
Oszacowanie wielkości próby	bd.				
Analiza statystyczna	wyniki analizy były przedstawione w postaci median i zakresów.				
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od rozpoczęcia terapii sorafenibem do progresji lub zgonu lub daty ostatniej obserwacji jeśli nie doszło do progresji</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>Odpowiedź na leczenie (z ang. <i>tumor response rate</i>) – odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>), odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>), choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>), progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>); odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie kryteriów RECIST v. 1.1. (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)</li> <li>Bezpieczeństwo – ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych AEs (z ang. <i>adverse events</i>), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, z ang. <i>severe adverse events</i>)</li> </ul>				
Interwencja i komparatory					
<p><b>Sorafenib</b> – dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii. Średnia dawka stosowana w badaniu to 602 mg. Redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia: 49%. Modyfikacja dawki: 64%. Czas do zastosowania modyfikacji: 0,9 miesiąca.</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b> bd.</p>					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy DTC oporny na leczenie radiojodem</li> <li>≥ 1 mierzalna zmiana wskazująca na progresję lub pojawienie się nowych zmian w ciągu 12 miesięcy</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie anaplastycznego raka tarczycy</li> <li>brak mierzalnych zmian docelowych</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]	rodzaj TC, n (%)	wcześniejsza terapia Ral, n (%)
Sorafenib, N = 85	33 (39)	55 (22-81)	9,9 (0-36,4)	PTC: 60 (71) FTC: 17 (20) PDTC: 8 (9)	84 (99)

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Kim 2019

**Przebieg chorych** Do badania włączono 85 pacjentów. 7 (8,2%\*) chorych przerwało leczenie sorafenibem przed oceną radiologiczną ze względu na zdarzenia niepożądane. Analizie skuteczności poddano 78 (91,8%\*) pacjentów. 20 (23%) chorych przerwało leczenie podczas trwania badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Dwóch chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezwiązanych ze stosowaniem sorafenibu (krwotok wewnątrzczaszkowy, toksyczne zapalenie wątroby).

## Wyniki

**Analiza skuteczności**, N = 78:

- PFS, mediana (zakres) [mies.]: 14,4 (1,6-92,2);
- OS: nie osiągnięto
- odpowiedź na leczenie wg RECIST, n (%):
  - ORR: 8 (10,3)
  - StD<sup>#</sup>: 52 (66,7)
  - PR: 78/78 (100)
  - CR: 0/78 (0)
- mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do uzyskania ORR (zakres) [mies.]: 4,2
- zgony, n (%): 26 (30)
- mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do zgonu (zakres) [mies.]: 11,8 (1,8-32,3)

**Analiza bezpieczeństwa**, N = 85, n (%)

- AEs w stopniu 3. lub 4.:
  - zespół ręka-stopa: 34 (40)
  - jadłowstręt: 5 (6)
  - zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 5 (6)
  - biegunka: 3 (4)
  - zmęczenie: 3 (4)
  - nadciśnienie tętnicze: 3 (4)
  - wysypka lub złuszczenie: 2 (2)
  - białkomocz: 1 (1)
  - utrata masy ciała: 1 (1)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 20 (23)
- SAEs wymagające redukcji dawki lub przerwania leczenia: 54 (64)
- TRAEs prowadzące do przerwania leczenia:
  - zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 4 (4,7\*)
  - zespół ręka-stopa: 3 (3,5\*)
  - nadciśnienie tętnicze: 3 (3,5\*)

## Uwagi

- zmiana docelowa była definiowana jako mierzalna przy użyciu MRI jeśli najdłuższa średnica wynosiła co najmniej 1,0 cm w zmianach pozawęzłowych, a najkrótsza średnica w węzłach chłonnych wynosiła co najmniej 1,5 cm;
- lokalizacja, wielkość oraz awidność Ral wszystkich zmian docelowych były oceniane przez trzech badaczy;
- u pacjentów otrzymujących dawkę maksymalną 800 mg sorafenibu obserwowano krótszy PFS w porównaniu do chorych leczonych dawką < 800 mg sorafenibu (p < 0,01).

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# choroba stabilna przez ≥ 6 mies.

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 14.8.2.1 Badanie Kim 2019a

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kim 2019a.

Kim 2019a							
Metodyka							
Rodzaj badania	badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej i bez zaślepienia						
Zaślepienie	ND						
Skala NICE	3/8	Klasyfikacja AOTMiT			IVA		
Liczba ośrodków	1 (Korea Południowa)	Sponsor			Eisai Korea Inc. (w zakresie wsparcia medycznego przy tworzeniu publikacji)		
Okres obserwacji	co najmniej 3 wizyty (2 miesiące odstępu między nimi)						
Oszacowanie wielkości próby i analiza statystyczna	ocenę bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); analiza statystyczna wykonywana za pomocą testu t-Studenta, testu Chi <sup>2</sup> , testu dokładnego Fischer'a nie przeprowadzono formalnego oszacowania próby						
Interwencja i komparatory							
Sorafenib, w dawce początkowej 400 mg dwa razy dziennie (41,7% chorych) lub 600 mg dziennie (33,3%) lub ≤ 400 mg dziennie (25,0%). Na końcu obserwacji sorafenib w dawce 800 mg otrzymywało 14,6% chorych, pozostali chorzy otrzymywali lek w dawce zredukowanej: ≤ 400 mg dziennie (41,7%) lub 600 mg dziennie (43,8%)							
Mediana okresu leczenia: do 2 miesięcy							
Dodatkowe leczenie: bd.							
Populacja							
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie DTC (oporny na Ral)</li> <li>leczenie sorafenibem ≥ 6 miesięcy w okresie od stycznia 2014 r. do kwietnia 2018 r. w jednym ośrodku (Gangnam Severance Hospital, Seul, Korea Południowa)</li> </ul>						
Kryteria wykluczenia	bd.						
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Rodzaj TC, n (%)	Stopień zaawansowania TC, n (%)	Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi]
Populacja ITT	48	20 (41,7%)	62,0 (32,6-79,0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: 16 (33,3%)</li> <li>1: 24 (50,0%)</li> <li>2: 8 (16,7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brodawkowaty: 35 (72,9%)</li> <li>pęcherzykowaty: 9 (18,8%)</li> <li>z komórek Hurthle'a: 1 (2,1%)</li> <li>słabo zróżnicowany: 3 (6,3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokalnie zaawansowany: 43 (89,6%)</li> <li>przerzutowy: 5 (10,4%)</li> </ul>	730 (30-1580)
Przeptyw chorych	do badania włączono 48 chorych leczonych sorafenibem; leczenie przerwało 26 (54,2%) chorych, przyczyny: progresja choroby 17 (35,4%), AEs 4 (8,3%), zgon 5 (10,4%) pacjentów; na podstawie opisu przeptywu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (z ang. <i>lost to follow-</i>						
Nexavar (sorafenib)	w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym						

up)

## Wyniki

### Bezpieczeństwo

#### Populacja ITT (N = 48):

- zgon: 5 (10,4%); związane z progresją choroby, uznane za niezwiązane z leczeniem
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 4 (8,3%) chorych (niedrożność tętnicy wieńcowej n=1, utrata masy ciała n=1, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze n=1, choroba naczyń mózgowych n=1),
- zmniejszenie dawki leku z powodu AEs: 27 (56,%) [u niektórych pacjentów występowało więcej niż jedno AEs: zespół ręka-stopa n = 24; ogólne osłabienie n = 7; ból głowy n = 2; nadciśnienie tętnicze n = 2; utrata masy ciała n = 7]
- najczęstsze AEs (występujące z częstością > 40%): zespół ręka-stopa (87,5%), biegunka (62,5%), zaburzenia łąknienia (60,4%), łysienie (56,3%), zapalenie błon śluzowych (52,1%), utrata masy ciała (50,0%), ogólne osłabienie (50,0%), nadciśnienie tętnicze (43,8%)
- AEs dowolnego stopnia:
  - zespół ręka-stopa: 42 (87,5%),
  - biegunka: 30 (62,5%),
  - łysienie: 27 (56,3%),
  - wysypka: 17 (35,4%),
  - zapalenie błon śluzowych: 25 (52,1%),
  - nadciśnienie tętnicze: 21 (43,8%),
  - wydłużenia odcinka QT: 0 (0%),
  - ogólne osłabienie: 24 (50,0%),
  - ból głowy: 5 (10,4%),
  - leukopenia: 4 (8,3%),
  - niedokrwistość: 4 (8,3%),
  - zapalenie wątroby: 1 (2,1%),
  - zaburzenia łąknienia: 29 (60,4%),
  - utrata masy ciała: 24 (50,0%),
  - zdarzenia naczyniowo-mózgowe: 2 (4,2%),
  - zaburzenia czynności nerek: 1 (2,1%),
  - białkomocz: 0 (0%)
- AEs ≥ 3 stopnia:
  - zespół ręka-stopa: 32 (66,7%),
  - biegunka: 7 (14,6%),
  - wysypka: 2 (4,2%),
  - zapalenie błon śluzowych: 3 (6,3%),
  - nadciśnienie tętnicze: 15 (31,3%),
  - wydłużenia odcinka QT: 0 (0%),
  - ogólne osłabienie: 6 (12,5%),
  - leukopenia: 2 (4,2%),
  - zapalenie wątroby: 1 (2,1%),
  - zaburzenia łąknienia: 10 (20,8%),
  - utrata masy ciała: 4 (8,3%),
  - zdarzenia naczyniowo-mózgowe: 2 (4,2%),
  - zaburzenia czynności nerek: 0 (0%),
  - białkomocz: 0 (0%).

### Uwagi

- badanie prowadzone na podstawie kart chorych, chorych włączano do analizy konsekwentnie
- opisano wyniki jedynie dla pacjentów, którzy otrzymali sorafenib, bez grupy chorych otrzymujących lenwatynib, więc próbę traktowano jak badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 14.8.2.2 Badanie Kloos 2009

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kloos 2009.

Kloos 2009			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
Zaślepienie	ND		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd. (Wielka Brytania)	Sponsor	granty National Cancer Institute, Bethesda, MD
Okres obserwacji	okres zbierania danych: październik 2004-sierpień 2005		
Oszacowanie wielkości próby i analiza statystyczna	<p>ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %)</p> <p><b>Kohorta docelowa</b> (z ang. <i>main statistical arm</i>): używając metody Simon'a (z ang. <i>Simon two-stage design</i>) oszacowano liczebność populacji na 16 chorych w I etapie i dodatkowo 9 (II etap) jeżeli &gt; 1 chory (z etapu I) uzyska CR lub PR na leczenie</p> <p><b>Kohorta eksploracyjna</b> (z ang. <i>exploratory arm</i>): nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby; chorych włączano do momentu uzyskania wymaganej liczby pacjentów w docelowej kohorcie</p>		
Interwencja i komparatory			
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sorafenib</b>, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie (dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii)</li> </ul> <p>Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wstrzymanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (przez &gt;21 kolejnych dni), wystąpienia choroby współistniejącej uniemożliwiającej dalsze leczenie, wystąpienia nieakceptowalnych AE, wycofania pacjenta;</p> <p>Mediana (zakres) okresu leczenia: 14 (0,25-32) mies. (kohorta docelowa, n = 19); 10 (0,25-33) mies. (chorzy z PTC z kohorty eksploracyjnej, n = 22); 8 (0,25-26) mies. (chorzy na FTC/HTC z kohorty eksploracyjnej, n = 11)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</li> </ul>		
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>dobry stan sprawności</li> <li>choroba mierzalna wg RECIST</li> <li>liczba leukocytów <math>\geq 3000/\mu\text{l}</math>, ANC <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, PLT <math>\geq 100000/\mu\text{l}</math>, stężenie bilirubiny, aktywność ALT, AST i kreatynina <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> </ul> <p><u>Kohorta docelowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie przerzutowego PTC</li> <li>oporność lub przeciwwskazania do terapii Ral (u pacjentów z PTC)</li> <li>brak wcześniejszej chemioterapii</li> <li>zachowany materiał tkankowy (dostępność wyników biopsji guza)</li> </ul> <p><u>Kohorta eksploracyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne rodzaje TC (pęcherzykowy, anaplastyczny lub mieszany, z komórek Hürthle'a)</li> <li>oporność lub przeciwwskazania do terapii Ral (u pacjentów z PTC)</li> <li>1-3 wcześniejsze schematy chemioterapii (u pacjentów z PTC)</li> <li>dopuszczano udział pacjentów bez zachowanego materiału tkankowego (konieczność rozpo-</li> </ul>		

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Kloos 2009

znania PTC)

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia lub radioterapia w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>terapia Ral w okresie 24 tygodni przed włączeniem do badania (lub 4 tyg. jeśli nie potwierdzono skanem wychwyty jodu)</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsza terapia Ral, n (%)	Rodzaj TC, n (%)
Kohorta docelowa	19	11 (58%)	67 (33-90)	19 (100%)	PTC: 19 (100%)
Kohorta eksploracyjna	37	20 (54%)	bd. (27-86)	33 (89%)	PTC/HTC/FTC: 33 (89%) ATC: 4 (11%)
Ogółem	56	31 (55%)	bd.	52 (93%)	DTC: 52 (93%) ATC: 4 (7%)

**Przebieg chorych** Do badania włączono 58 chorych, analizie poddano 56 (97%), 2 (3%) chorych nie rozpoczęło leczenia sorafenibem; leczenie przerwało łącznie 54 (93%) chorych, przyczyny wykluczenia: progresja choroby u 35 (30%), AEs u 14 (24%), inne przyczyny u 5 (9%); na podstawie opisu przebiegu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (z ang. *lost to follow-up*)

## Wyniki

## Skuteczność kliniczna

Chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią (N = 33):

- odpowiedź na leczenie wg RECIST:
  - CR: 0 (0%) chorych
  - PR: 5 (15%) chorych
  - StD: 19 (57%) chorych
  - PD: 4 (12%) chorych
- mediana PFS: 16 mies. (95% CI: 8; 27,5); 1-roczone PFS: 59% (95% CI: 40; 78)
- mediana OS: 23 mies. (95% CI: 18; 34); 1-roczone OS: 87% (95% CI: 75; 99)

Chorzy z PTC leczeni chemioterapią z kohorty eksploracyjnej (N = 8):

- odpowiedź na leczenie wg RECIST:
  - CR: 0 (0%) chorych
  - PR: 1 (13%) chorych
  - StD: 6 (75%) chorych
  - PD: 1 (13%) chorych
- mediana PFS: 10 mies. (95% CI: 4; 28); 1-roczone PFS: 47% (95% CI: 10; 83)
- mediana OS: 37,5 mies. (95% CI: 4; 42,5); 1-roczone OS: 63% (95% CI: 29; 96)

Chorzy z HTC lub FTC z kohorty eksploracyjnej (N = 11):

- odpowiedź na leczenie wg RECIST:
  - CR: 0 (0%) chorych
  - PR: 0 (0%) chorych
  - StD: 9 (82%) chorych
  - PD: 1 (9%) chorych
- mediana PFS: 4,5 mies. (95% CI: 2;16); 1-roczone PFS: 30% (95% CI: 5; 55)
- mediana OS: 24,2 mies. (95% CI: 11;37,5); 1-roczone OS: 64% (95% CI: 38; 90)

## Bezpieczeństwo

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Kloos 2009**Populacja ogółem (N = 56):

- sorafenib był dobrze tolerowany
- wykluczenie z badania z powodu AEs: 14 (24%) chorych
- redukcja dawki z powodu AEs: u 30 (52%) chorych
- AEs 4. stopnia: wysięk osierdziowy u 1 (2%) chorego, neutropenia (odwracalna) u 2 (4%)

Kohorta docelowa (n = 19):

- najczęstsze AEs (1-2. stopień): ból brzucha lub odbyticy u 17 (89%) chorych, zmiany dermatologiczne (suchość skóry) u 16 (84%), biegunka, wzdęcia i świąd u 15 (79%),
- najczęstsze AEs (3. stopień): zmęczenie i HFSR u 2 (11%) chorych

Kohorta eksploracyjna (n = 37):

- najczęstsze AEs (1-2. stopień): utrata masy ciała u 32 (89%) chorych, zmiany dermatologiczne (sucha skóra) u 31 (84%), łysienie u 29 (78%)
- najczęstsze AEs (3. stopień): zmęczenie u 7 (19%) chorych, ból dłoni i stóp u 6 (16%), bóle stawów u 5 (14%), ból w klatce piersiowej u 4 (11%)

**Uwagi**

- czas trwania odpowiedzi na leczenie – czas od rozpoczęcia terapii sorafenibem do wystąpienia PD
- odpowiedź biochemiczna –  $\geq 25\%$  redukcja stężenia TG w porównaniu do wartości wyjściowych (odnotowana w 2 kolejnych pomiarach wykonanych co 8 tygodni)

**14.8.2.3 Badanie Luo 2014**Tabela 94. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Luo 2014.**Luo 2014****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	badanie retrospektywne		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	3/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.	<b>Sponsor</b>	The chinese National Major Project for New Drug Innovation (nos. 2008ZX09312 I 2012ZX09303012) oraz Beijing Municipal Science and Technology Commission Major Project for New Drug Innovation (no. Z121107005112005)
<b>Okres obserwacji</b>	mediana długości trwania terapii wynosiła 3-25 miesięcy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	brak		
<b>Analiza statystyczna</b>	dane dotyczące parametrów PFS i OS zostały przedstawione w postaci median		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)</b> – radiologiczna i biochemiczna (stężenie tyreoglobuliny w surowicy) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, z ang. <i>partial response</i>)</b></li> </ul> </li> </ul>		

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Luo 2014

- Choroba stabilna<sup>^</sup> (StD, z ang. *stable disease*)
- Trwała odpowiedź (DR, z ang. *durable response*) – PR i StD > 6 mies.
- Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*) – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia terapii sorafenibem do zgonu niezależnie od przyczyny lub momentu ostatniej obserwacji

## Drugorzędowe punkty końcowe:

- Analiza bezpieczeństwa – częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*)
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- Analiza korelacji pomiędzy radiologiczną a biochemiczną odpowiedzią na leczenie
- Odpowiedź na leczenie w podgrupach uwzględniających lokalizację przerzutów

Interwencja i komparatory<sup>^</sup>

sorafenib – 400 mg dwa razy dziennie, doustnie. Redukcja dawki i tymczasowe przerwanie leczenia były dopuszczalne w przypadku wystąpienia toksyczności. Mediana czasu do redukcji dawki dla wszystkich obserwowanych toksyczności wynosiła 56 (zakres: 20-82) dni.

Leczenie dodatkowe: bd.

Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek ≥ 18 lat</li> <li>▪ pacjenci leczeni z powodu rozpoznania przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) w okresie od stycznia 2011 r. do czerwca 2012</li> <li>▪ histologiczne potwierdzenie brodawkowatego lub pęcherzykowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym</li> <li>▪ progresja choroby w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>▪ supresja TSH (&lt; 0,5 mU/l)</li> </ul>			
Kryteria wykluczenia	bd.			
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku (zakres) [lata]	miejsce występowania przerzutów, %	typ histologiczny nowotworu, n (%)
Populacja ogólna, N = 8	3 (37,5)*	55 (43-67)	płuco: 87,5 węzły chłonne: 62,5 kości: 37,5 tkanki miękkie: 37,5 nerka: 12,5 tchawica: 12,5	PTC: 7 (87,5) FTC: 1 (12,5)

Przeptyw chorych do badania włączono 8 chorych

## Wyniki

## Analiza kliniczna, N = 8

- ORR, n (%):
  - PR: 4 (50)
  - StD: 3 (37,5)
  - PD: 1 (12,5)
  - CR: 0 (0)
  - DR: 5 (62,5)
- mediana PFS [tyg.]: 40,1

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Luo 2014**

- mediana OS [tyg.]: 55,0

**Analiza bezpieczeństwa, N = 8, n (%)**

- AEs prowadzące do przerwania terapii: 4 (50)
- AEs prowadzące do redukcji dawki: 5 (62,5)
- AEs ogółem: zmęczenie: 4 (50%), utrata masy ciała: 5 (62,5), zaburzenia łaknienia (anoreksja): 1 (12,5), hipokalcemia: 4 (50%), biegunka: 4 (50), nudności 3 (37,5), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 1 (12,5), zespół ręka-stop: 7 (87,5), wysypka: 1 (12,5), łysienie: 6 (75), nadciśnienie tętnicze: 5 (62,5), niedokrwistość: 2 (25%)
- AEs st. 3 – łysienie: 1 (12,5); zespół ręka-stop: 3 (37,5); nadciśnienie tętnicze: 1 (12,5)
- AEs st. 4- wzrost aktywności ALT: 1 (12,5); hipokalcemia: 1 (12,5), wzrost amylazy: 1 (12,5)

**Uwagi**

- klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg kryteriów *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 4.0*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ choroba stabilna  $\geq$  6 mies.

**14.8.2.4 Badanie Marotta 2013**Tabela 95. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Marotta 2013.

<b>Marotta 2013</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	badanie retrospektywne, jednoramienne		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	4/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b>	Italian Minister of Research and University in Rome (no. 2008LFK7J5)
<b>Okres obserwacji</b>	mediana okresu obserwacji wynosiła 15,5 mies.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	brak		
<b>Analiza statystyczna</b>	wyniki analizy odpowiedzi na leczenie były przedstawiane w postaci odsetków. PFS i OS zostały przedstawione za pomocą metody Kaplan-Meiera. Wartości $p < 0,05$ zostały uznane za istotne statystycznie		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)</b> – kliniczna i radiologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>)</b></li> <li>○ <b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, z ang. <i>partial response</i>)</b></li> <li>○ <b>Długotrwała odpowiedź (DR, z ang. <i>durable response</i>)</b> – SD lub PR trwające co najmniej przez 6 miesięcy</li> <li>○ <b>Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>)</b> – zdefiniowana jako co najmniej 20% zwiększenie średnic zmian lub pojawienie się nowych wg kryteriów RECIST</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)</b> – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia w badaniu do progresji choroby</li> </ul>		

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Marotta 2013

- **Bezpieczeństwo**

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- **Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)** – zdefiniowane jako odsetek pacjentów żywych podczas leczenia sorafenibem
  - Odpowiedź na leczenie w podgrupach pacjentów uwzględniających lokalizację przerzutów
- Przeprowadzono analizę rozszerzoną (z ang. *exploratory analysis*) oceniającą korelację poziomu tyreoglobuliny w osoczu z radiologiczną odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1

## Interwencja i komparatory

- **Sorafenib** – 400 mg dwa razy dziennie. Wszyscy chorzy wymagali redukcji dawki i/lub tymczasowego przerwania leczenia w celu kontroli pojawiających się AEs.

## Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na leczenie radiojodem po leczeniu chirurgicznym</li> <li>▪ udokumentowana progresja choroby w ciągu ostatnich 6 miesięcy w oparciu o kryteria RECIST</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak</li> </ul>					
Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	ECOG, n (%)	wcześniejsza terapia, n (%)	
<b>Populacja ogólna, N = 17</b>	8 (47)	61	węzły chłonne szyjne: 17 (100) płuca: 15 (88) nawrót w łoży po tarczycy: 5 (29) węzły chłonne śródpiersia: 4 (24) wątroba: 8 (47) kości: 6 (35)	0: 0 (0) 1: 5 (29) 2: 6 (35) 3: 6 (35) 4: 0 (0)	Chemioterapia: 7 (41) EBRT: 7 (41) TKI: 0 (0)	
<b>Przebieg chorych</b>	do badania zakwalifikowano 17 pacjentów, którzy zostali poddani analizie ITT. U dwóch chorych nie było możliwości oceny badań TK w kontekście radiologicznej odpowiedzi na leczenie					

## Wyniki

## Analiza kliniczna

- PD: zwiększenie średnic zmian 9 (53%); pojawienie się nowych zmian 8 (47%)
- ORR (kliniczna): 12 (71%)
  - PR: 30%
  - StD: 41%
  - DR: 57%
- mediana PFS [mies.]: 9 (95% CI: 5,8; 12,2)
- mediana OS [mies.]: 10
- 12-miesięczne OS: 41,1%

## Analiza bezpieczeństwa

- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 2 (12%)<sup>^</sup>
- AEs prowadzące do redukcji dawki i/lub przerywania leczenia: 17 (100%)
- zgony<sup>#</sup>: 5 (30%)

## Uwagi

- badanie zostało przeprowadzone w okresie pomiędzy marcem 2010 a lutym 2012
- radiologiczna odpowiedź na leczenie była oceniana na podstawie wyników badań obrazowych zgodnie z kryteriami RECIST,

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



**Marotta 2013**

a kliniczna odpowiedź na leczenie była oceniana na podstawie biochemicznej odpowiedzi dotyczącej zmian stężenia tyreoglobuliny w surowicy krwi

- nasilenie zdarzeń niepożądanych było oceniane zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0*
- autorzy zgłosili brak konfliktu interesów

^ przerwanie terapii po 10 miesiącach ze względu na niekontrolowaną biegunkę i zespół ręka-stopą;  
 # 3 z powodu krwotoku w górnych drogach oddechowych, 2 z powodu zawału serca;  
 EBRT *External Beam Irradiation*;  
 TKI *Tyrosine Kinase Inhibitor*.

**14.8.2.5 Badanie Marotta 2017**Tabela 96. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Marotta 2017.

<b>Marotta 2017</b>						
<b>Metodyka</b>						
<b>Rodzaj badania</b>	badanie prospektywne, jednoramienne					
<b>Zaślepienie</b>	brak					
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>		IVA		
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b>		bd.		
<b>Okres obserwacji</b>	mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy.					
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	bd.					
<b>Analiza statystyczna</b>	wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy.					
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena odpowiedzi na leczenie</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>					
<b>Interwencja i komparatory</b>						
<b>Sorafenib</b> – nie podano informacji o schemacie dawkowania sorafenibu.						
<b>Leczenie dodatkowe:</b> bd.						
<b>Populacja</b>						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chorzy włączani do badania z jednego ośrodka w sposób konsekwentny</li> <li>▪ Oporny na leczenie jodem radioaktywnym DTC</li> <li>▪ Sorafenib był podawany tylko w sytuacji stwierdzenia udokumentowanej progresji choroby, zdefiniowanej zgodnie z RECIST</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie zdefiniowano</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	liczba mężczyzn, n (%)	mediana wieku [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	stopień sprawności ECOG, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	
<b>Sorafenib, N = 17</b>	4 (24%)	58	szyjne węzły chłonne: 17 (100%) płuca: 14 (82%) węzły chłonne śród-	0: 4 (24%) 1: 7 (41%) 2: 6 (35%) 3: 0 (0%)	chemioterapia: 0 (0%) napromienienie wiązki ze-	

**Nexavar (sorafenib)** | w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Marotta 2017**

piersia: 8 (47%) wątroba: 7 (41%) kości: 4 (24%)	4: 0 (0%)	wnętrzną: 5 (29%) leczenia TKIs: 2 (12%)
--	-----------	---

**Przebieg chorych** Do badania włączono w sposób konsekwentny 17 pacjentów. Podczas okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu.

**Wyniki****Analiza skuteczności**, N = 17:

- PR: 6 (35%)
- StD: 8 (47%)
- PD: 3 (18%)
- Mediana PFS [mies.]: 12

**Analiza bezpieczeństwa**, N = 17:

- Podczas okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu

**Uwagi**

- Badanie przedstawia szczątkowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, gdyż jego celem była analiza roli polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNPs) VEGF-A i VEGFR-2 w przewidywaniu odpowiedzi na terapię oraz innych wyników klinicznych

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**14.8.2.6 Badanie Massicotte 2014**Tabela 97. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Massicotte 2014.

<b>Massicotte 2014</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	badanie retrospektywne		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	4/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b>	brak
<b>Okres obserwacji</b>	mediana długości trwania leczenia sorafenibem wśród pacjentów z DTC wynosiła 7 mies. (zakres: 3-28 mies.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	brak		
<b>Analiza statystyczna</b>	dane zostały przedstawione w postaci średnich oraz odsetków procentowych		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Odpowiedź na leczenie (ORR</b>, z ang. <i>objective response rate</i>) – wśród pacjentów leczonych TKI poza badaniami klinicznymi:</li> </ul>		

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Massicotte 2014

- **Progresja choroby (PD, z ang. progressive disease)** – zdefiniowana jako  $\geq 20\%$  zwiększenie sumy średnic zmian lub pojawienie się nowych zmian przerzutowych
- **Choroba stabilna (StD, z ang. stable disease)** – zdefiniowana jako zmiana sumy średnic w zakresie  $+19$  do  $-29\%$
- **Częściowa odpowiedź (PR, z ang. partial response)** – zdefiniowana jako zmniejszenie sumy średnic o  $\geq 30\%$
- **Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. progression free survival)** – wśród pacjentów leczonych TKI poza badaniem klinicznym; zdefiniowany jako czas pomiędzy rozpoczęciem terapii TKI a progresją choroby lub zgonem niezależnie od przyczyny

## Drugorzędowe punkty końcowe:

- **Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. objective response rate)** – II i III linii TKI oraz w podgrupach uwzględniających lokalizację przerzutów
- **Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. progression free survival)** - II i III linii TKI
- **Bezpieczeństwo – DLTs (z ang. dose-limiting toxicities)** zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania terapii

Interwencja i komparatory<sup>#</sup>

- **Sorafenib** – 400 mg dwa razy dziennie;
- **Sorafenib** – 400 mg raz dziennie
- **Sunitynib** – 37,5 mg raz dziennie
- **Wandetanib** – 300 mg raz dziennie

Odnotowano 34 redukcje dawki, 6 tymczasowych przerw terapii i 6 zakończeń leczenia (u 26 chorych z DTC leczonych SOR).

## Populacja

- |                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ rozpoznanie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) lub rdzeniastego raka tarczycy (MTC)</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie TKI w jednym z centrów TUTHYREF (<i>Tumeurs Re'fractaires de la Thyroide</i>)</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> zmiana mierzalna</li> </ul> |
|---------------------------|---|

## Kryteria wykluczenia

- brak dostępności do badań tomografii komputerowej w celu oceny odpowiedzi na leczenie

Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	średnia wieku (zakres) [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	Typ histologiczny nowotworu, n (%)	wcześniejsza terapia, n (%)
<b>Populacja ogólna, N = 62</b>	37 (60)	61 (27-77)	węzły chłonne: 46 (74) płuca: 47 (76) kości: 28 (45) wątroba: 19 (31) opłucna: 13 (21) nadnercza: 6 (10)	brodawkowaty: 22 (35) pęcherzykowaty: 5 (8) Hürthle: 5 (8) nisko zróżnicowany: 13 (21) rdzeniasty: 17 (27)	Jod radioaktywny: 38 (61) chemioterapia: 18 (29) radioterapia: 40 (65) TKI: 26 (42)

## Przebieg chorych

do badania zakwalifikowano 45 pacjentów z DTC, spośród których 21 otrzymało sorafenib jako I linia leczenia. 4 chorych otrzymało sorafenib w ramach II linii leczenia

## Wyniki

Poniższe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla pacjentów z rozpoznaniem DTC leczonych sorafenibem, N = 39

## Analiza skuteczności:

## Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Massicotte 2014**

- PR: 6 (15%)
- StD<sup>^</sup>: 15 (38%)
- PD: 3 (8%)
- mediana PFS [mies.] I linia leczenia: 7,2
- mediana PFS [mies.] II linia leczenia: 6,7
- mediana PFS I linia vs II linia: HR = 0,79 (95% CI: 0,40; 1,56), p = 0,5

**Analiza bezpieczeństwa:**

- W badaniu *Massicotte 2014* nie przedstawiono analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych w postaci ilości pacjentów, u których dane AEs wystąpiły, ale w postaci odsetka całkowitej ilości AEs, które zaobserwowano w badaniu.
- DLTs: 26 (67%):
  - Zespół ręka-stop: 28%
  - Zmniejszenie masy ciała: 26%
  - Biegunka: 23%
  - Zmęczenie: 10%
  - Zapalenie błony śluzowej żołądka: 10%

**Uwagi**

- pacjenci otrzymywali TKI w okresie od listopada 2008 r. do grudnia 2011 r.
- do badania kwalifikowano również pacjentów z rozpoznaniem przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, rdzeniastego raka tarczycy (MTC) – dane nie przedstawione
- ze względu na ocenianą interwencję w niniejszym raporcie, z powyższego badania przedstawiono jedynie wyniki dla podgrupy pacjentów leczonych sorafenibem
- charakterystyka podstawowa pacjentów włączonych do badania została przedstawiona dla wszystkich chorych bez wyszczególnienia populacji otrzymującej sorafenib
- odpowiedź na leczenie była oceniana za pomocą tomografii komputerowej przy użyciu kryteriów RECIST v1.1 (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Wyniki TK były oceniane przez niezależnego radiologa, który był zaślepiiony w zakresie informacji o przyporządkowanym leczeniu
- nasilenie ciężkości zdarzeń niepożądanych było oceniane zgodnie z kryteriami *US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*
- autorzy badania przedstawili wszystkie źródła finansowania i nie zgłosili konfliktu interesów

<sup>^</sup> choroba stabilna przez co najmniej 6 miesięcy;

<sup>#</sup> ze względu na kryteria niniejszego raportu z badania *Massicotte 2014* przedstawiono jedynie dane dotyczące pacjentów leczonych sorafenibem.

**14.8.2.7 Badanie Molina-Vega 2018**Tabela 98. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Molina-Vega 2018*.

<b>Molina-Vega 2018</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	badanie retrospektywne		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b>	FEDER funds

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Molina-Vega 2018

Okres obserwacji	bd
Oszacowanie wielkości próby	brak
Analiza statystyczna	dane zostały przedstawione w postaci średnich z odchyleniami standardowymi oraz odsetków. Wartości $p < 0,05$ zostały uznane za istotne statystycznie
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>)</b> – zdefiniowana jako zmiana sumy średnic zmian docelowych w granicach od 19 do 29%</li> <li>○ <b>Odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>)</b> – zdefiniowana jako zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o <math>\geq 30\%</math></li> <li>○ <b>Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>)</b> – zdefiniowana jako wzrost sumy średnic zmian docelowych o <math>\geq 20\%</math></li> </ul> </li> <li>▪ <b>Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)</b> – czas od rozpoczęcia terapii TKI do progresji choroby lub zgonu</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza w podgrupach uwzględniająca charakterystyki podstawowe</li> <li>▪ Analiza bezpieczeństwa</li> </ul>

Interwencja i komparatory<sup>^</sup>

- **Sorafenib** – 400 mg dwa razy dziennie doustnie (10 chorych) lub 200 mg dwa razy dziennie doustnie (8 chorych), średnia dawka wynosiła  $416,3 \pm 57,7$  mg dziennie
- **Lenwatynib** – średnia dawka  $21,6 \pm 5,8$  mg raz dziennie
- **Aksytynib** – 10 mg/d

## Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym</li> <li>▪ leczenie TKI w ciągu ostatnich 7 lat (terapię rozpoczęto u chorych z postępującą chorobą nowotworową)</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie anaplastycznego lub rdzeniastego raka tarczycy</li> </ul>

Charakterystyka populacji	liczba mężczyzn, n (%)	średnia wieku (SD) [lata]	miejsce występowania przerzutów, n (%)	ECOG, n (%)	typ histologiczny nowotworu, n (%)
Populacja ogólna, N = 18 <sup>#</sup>	9 (52,9)	64,7 (11,7)	kości: 2 (11,8) płuca + węzły chłonne: 4 (23,5) płuca + struktury głowy i szyi: 3 (17,6) płuca + kości: 2 (11,8) płuca : nadnercza: 1 (5,9) struktury głowy i szyi + węzły chłonne: 1 (5,9) płuca + węzły chłonne + struktury głowy i szyi: 3 (17,6) płuca + kości + nadnercza: 1 (5,9)	0: 9 (52,9) 1: 5 (29,4) 2: 2 (11,8) 3: 1 (5,9)	PTC: 9 (52,9) FTC: 2 (11,8) Hürthle: 6 (35,3)

Nexavar (sorafenib) | w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Molina-Vega 2018**

**Przebieg chorych** do badania włączono 17 pacjentów, spośród których 16 było leczonych sorafenibem w ramach I linii leczenia. 1 pacjent zrezygnował z udziału w badaniu w 3 miesiącu i został wykluczony z analizy.

**Wyniki****Analiza kliniczna:**

- ORR<sup>&</sup>:
  - PR: 4 (25%); 2 (12,5%); 1 (6,25); 1 (6,25); 0 (0)
  - StD: 8 (50%); 9 (56,25%); 8 (50%); 6 (37,5%); 7 (43,75%)
  - PD: 1 (6,25%); 1 (6,25%); 3 (18,75%); 1 (6,25%); 0 (0)
- Mediana PFS [mies.]<sup>^^</sup>: 18
- PFS ≤ 3 mies.<sup>^^</sup>: 22,2%
- Zgony: 3 (17,6%)<sup>§</sup>

**Analiza bezpieczeństwa, N = 16 (jeden pacjent był leczony lenwatynibem):**

- AEs ogółem, n (%):
  - Zmęczenie: 11 (68,7)
  - Zespół ręka-stop: 11 (68,7)
  - Biegunka: 10 (62,5)
  - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 6 (37,5)
  - Łysienie: 5 (31,2)
  - Wysypka: 4 (25)
  - Nadciśnienie tętnicze: 3 (18,7)
- AEs w st. 3, n (%):
  - Zmęczenie: 3 (18,8)
  - Nadciśnienie tętnicze: 2 (12,5)
  - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej: 1 (6)
  - Zespół ręka-stop: 1 (6)

**Uwagi**

- autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

<sup>^</sup> ze względu na kryteria niniejszego raportu, z badania *Molina-Vega 2018* przedstawiono jedynie dane dotyczące pacjentów leczonych sorafenibem;

<sup>^^</sup> dane przedstawione dla wszystkich pacjentów bez wyszczególnienia wyłącznie chorych leczonych sorafenibem;  
<sup>#</sup> charakterystyka populacji została przedstawiona dla wszystkich pacjentów w badaniu, bez wyszczególnienia wyłącznie chorych leczonych sorafenibem;

<sup>&</sup> dane przedstawione odpowiednio po 3, 6, 12, 18 i 24 mies.;

<sup>§</sup> zgon z powodu posocznicy, 2 zgony z powodu progresji choroby).

**14.8.2.8 Badanie Pitoia 2014**Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pitoia 2014*.**Pitoia 2014****Metodyka**

**Rodzaj badania** prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia

**Zaślepienie** ND

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Pitoia 2014**

<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Argentyna)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	średnia: 12 (SD: 3) (zakres: 6-16) mies.; okres zbierania danych: maj 2010 – styczeń 2013		
<b>Oszacowanie wielkości próby i analiza statystyczna</b>	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		

**Interwencja i komparatory**

- **Sorafenib**, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie (dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii)
- **Dodatkowe leczenie:** bd.

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie przerzutowego raka tarczycy (PTC lub FTC), potwierdzonego histologicznie, opornego na terapię Ral</li> <li>▪ wiek &gt; 18 lat</li> <li>▪ progresja choroby (wg RECIST) w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem badania</li> <li>▪ choroba mierzalna wg RECIST</li> <li>▪ ECOG = 2</li> <li>▪ prawidłowa czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego</li> <li>▪ chorzy niekwalifikujący się do leczenia z intencją wyleczenia lub standardowej terapii paliatywnej</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie: tyroidektomia i Ral (u wszystkich chorych); dozwolona radioterapia, abłacja prądem o częstotliwości radiowej, przeszskórne wstrzyknięcie etanolu</li> </ul>
---------------------------	---

**Kryteria wykluczenia**

- nie sprecyzowano

<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD; zakres) [lata]	Rodzaj TC, n (%)	Stan sprawności ECOG, n (%)
<b>Ogółem</b>	8	4 (50%)	61 (12; 48-73)	DTC: 8 (100%)	2: 8 (100%)

**Przebieg chorych** Do badania włączono 8 chorych, z badania wykluczono 1 (12,5%) pacjentkę z powodu AE związanego z podawanym lekiem

**Wyniki****Skuteczność kliniczna**ocena dla N = 8 chorych

- odpowiedź na leczenie:
  - PR: u 1 (12,5%) chorego; regresja guza o -35% po 3 mies. od rozpoczęcia leczenia (utrzymanie odpowiedzi 16 mies. leczenia sorafenibem w pełnej dawce)
  - StD: u 5 (62,5%) chorych; po średnio 8 mies. (SD: 3 mies.) leczenia
  - PD: u 2 (25%) chorych; uzyskanie StD po 8 i 12 mies., następnie progresja choroby i zgon obu chorych
- średnie zmniejszenie stężenia Tg: 50% (SD: 23%)

**Bezpieczeństwo**ocena dla N = 8 chorych**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**Pitola 2014**

- wykluczenie z badania z powodu AE: 1 (12,5%) chory (niewydolność serca prawdopodobnie związana z lekiem)
- redukcja dawki z powodu AEs: 4 (50%) chorych (u 2 z nich redukcja do 400 mg/dzień, u 2 kolejnych do 600 mg/dzień)
- zgony: 2 (25%) chorych
- AEs: zmęczenie, biegunka: n = 3 (38%) chorych, HFSR, zapalenie błon śluzowych, wysypka, łysienie: n = 1 (12,5%)
- nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego

**Uwagi**

- częściowa odpowiedź (PR) –  $\geq 30\%$  zmniejszenie sumy średnic największych zmian patologicznych
- choroba stabilna (StD) – brak zwiększenia lub zmniejszenia wielkości największych zmian patologicznych uznawanych za znaczące
- korzyść kliniczna (CB) – PR lub StD

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis badań bez randomizacji, opis badania z randomizacją, opis wyszukiwania badań pierwotnych, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, charakterystyka badań uwzględnionych w analizie, opis badań bez randomizacji, korekta i formatowanie tekstu
[OPIS]	opis badań wtórnych, opis badań bez randomizacji, charakterystyka badań uwzględnionych w analizie, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, przegląd badań w toku, korekta i formatowanie tekstu
[OPIS]	opis badań bez randomizacji, charakterystyka badań uwzględnionych w analizie, przegląd doniesień konferencyjnych, korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ...23	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....23	23
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....24	24
Tabela 4. Kryteria PICOS. ....24	24
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizą. ....34	34
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz. ....37	37
Tabela 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu. ....38	38
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania RCT ( <i>DECISION</i> ) włączonego do oceny efektywności sorafenibu. ....53	53
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>DECISION</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> . ....54	54
Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniu <i>DECISION</i> . ....56	56
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania sorafenib vs placebo. ....59	59
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z badaniem <i>DECISION</i> . ....60	60
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>DECISION</i> . ....63	63
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie <i>DECISION</i> . ....65	65
Tabela 15. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych pod względem typu histologicznego nowotworu. ....66	66
Tabela 16. Przeżycie całkowite; sorafenib vs placebo; badanie <i>DECISION</i> . ....67	67
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz kontrolą choroby (DCR); sorafenib vs placebo; badanie <i>DECISION</i> . ....69	69
Tabela 18. Czas do progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie <i>DECISION</i> . ....70	70
Tabela 19. Ocena jakości życia chorych w badaniu <i>DECISION</i> . ....71	71
Tabela 20. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zmian leczenia oraz zgony; badanie <i>DECISION</i> . ....72	72
Tabela 21. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano poszczególne ciężkie AEs; badanie <i>DECISION</i> . ....74	74
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działania niepożądane; badanie <i>DECISION</i> . ....75	75
Tabela 23. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia; badanie <i>DECISION</i> . ....78	78
Tabela 24. Opis metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny skuteczności klinicznej sorafenibu. 82	82
Tabela 25. Przepływ chorych w prospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu. ....85	85

### Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 26. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań bez grupy kontrolnej.....	89
Tabela 27. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.....	98
Tabela 28. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji, włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.....	105
Tabela 29. Odpowiedź obiektywna na leczenie u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej. ....	111
Tabela 30. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg w badaniach bez grupy kontrolnej.....	116
Tabela 31. Zmiana stężenia Tg w trakcie leczenia w badaniach <i>Hoftijzer 2009</i> i <i>Pitola 2014</i> . ....	117
Tabela 32. Przeżycie całkowite u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej. ....	117
Tabela 33. Przeżycie wolne od progresji choroby u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.....	119
Tabela 34. Czas do niepowodzenia leczenia, badanie <i>Dadu 2014</i> .....	122
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie lub była konieczna modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych w badaniach bez grupy kontrolnej. ....	124
Tabela 36. Częstość występowania AEs ogółem we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	128
Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania we włączonych badaniach bez randomizacji.....	128
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	130
Tabela 39. Częstość występowania odchyłeń w badaniach diagnostycznych we włączonych badaniach bez randomizacji.....	131
Tabela 40. Częstość występowania odchyłeń w badaniach diagnostycznych 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	132
Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania we włączonych badaniach bez randomizacji.....	133
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	134
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit we włączonych badaniach bez randomizacji.....	136
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	137
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej we włączonych badaniach bez randomizacji.....	140
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	143
Tabela 47. Częstość występowania zaburzenia mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej we włączonych badaniach bez randomizacji.....	144

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 48. Częstość występowania zaburzenia mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	144
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	145
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	146
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	146
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	147
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego we włączonych badaniach bez randomizacji.....	148
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego 3. lub 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	149
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego we włączonych badaniach bez randomizacji.	149
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. lub 4. stopnia ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.....	150
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń serca we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	150
Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń serca 3. i 4. stopnia nasilenia we włączonych badaniach bez randomizacji.....	151
Tabela 59. Częstość występowania nowotworów we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	151
Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń psychicznych we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	152
Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń psychicznych 3. lub 4. stopnia ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.....	152
Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem i w 3. lub 4. stopniu ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	153
Tabela 63. Częstość występowania zakażeń i zakażeń pasożytniczych we włączonych badaniach bez randomizacji. ....	153
Tabela 64. Częstość występowania zakażeń i zakażeń pasożytniczych 3. lub 4. stopnia ciężkości we włączonych badaniach bez randomizacji.....	153
Tabela 65. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących sorafenib w licznych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu ( <i>ChPL Nexavar 2019</i> ).....	154
Tabela 66. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, zgłaszane w trakcie podwójnego zaślepienia badania u pacjentów z DTC ( <i>ChPL Nexavar 2018</i> ). ....	157
Tabela 67. Badania w toku oceniające sorafenib.....	161
Tabela 68. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration. ....	179

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 69. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	180
Tabela 70. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	181
Tabela 71. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	182
Tabela 72. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	184
Tabela 73. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ). ....	187
Tabela 74. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu systematycznego z metaanalizą. ....	193
Tabela 75. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy. ....	197
Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	209
Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	209
Tabela 78. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	209
Tabela 79. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>DECISION</i> . ....	211
Tabela 80. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Ahmed 2011</i> . ....	214
Tabela 81. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Benekli 2014</i> . ....	216
Tabela 82. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Bugalho 2016</i> . ....	218
Tabela 83. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Capdevila 2012</i> . ....	219
Tabela 84. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Chrisoulidou 2015</i> . ....	222
Tabela 85. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Dadu 2014</i> . ....	223
Tabela 86. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Gallo 2015</i> . ....	226
Tabela 87. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Gupta-Abramson 2008</i> . ....	228
Tabela 88. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Hoftijzer 2009</i> . ....	230
Tabela 89. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Jerkovich 2019</i> . ....	233
Tabela 90. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kim 2018</i> . ....	235
Tabela 91. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kim 2019</i> . ....	239
Tabela 92. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kim 2019a</i> . ....	241
Tabela 93. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kloos 2009</i> . ....	243
Tabela 94. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Luo 2014</i> . ....	245
Tabela 95. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Marotta 2013</i> . ....	247
Tabela 96. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Marotta 2017</i> . ....	249
Tabela 97. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Massicotte 2014</i> . ....	250
Tabela 98. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Molina-Vega 2018</i> . ....	252
Tabela 99. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Pitoia 2014</i> . ....	254

**Nexavar (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	52
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>DECISION</i> . .....	56

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Piśmiennictwo

- Aestimo APD Nexavar 2019** [redacted] Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2019
- Ahmed 2011** Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):315-322.
- Anderson 2013** Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A systematic literature review. *Thyroid.* 2013;23(4):392-407.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 51/2018** Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- AOTMiT 31/2019** Opinia nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD 10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- AOTMiT 131/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD-10: C73).
- Bai 2019** Bai Y, Li J Y, Li J, Zhang B, Liu Y H, Zhang B Y, Jing J. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: A meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* 2019; 10(41):4205-4212
- Benekli 2014** Benekli M, Yalcin S, Ozkan M, Elkiran E T, Sevinc A, Cabuk D, Coskun H S, Oksuzoglu B, Bayar B, Akbulat A, Ozet A. Efficacy of sorafenib in advanced differentiated and medullary thyroid cancer: Experience in a turkish population. *Onco Targets Ther* 2014; 8:1-5
- Bernet 2014** Bernet V, Smallridge R. New therapeutic options for advanced forms of thyroid cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(2):225-241.
- Bikas 2016** Bikas A, Vachhani S, Jensen K, Vasko V, Burman K D. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(10):1299-1313
- Blair 2015** Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Target Oncol.* 2015 Mar;10(1):171-8
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Branson 2002** Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med.* 2002;21(17):2449–2463.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Brose 2009** Brose MS, Troxel AB, Puttaswamy K, Ma C, Keefe SM, Chalain AA, Fraker DL, Mandel SJ, Lee WM, Feldman MD, Loevner LA, O'Dwyer PJ 2009 Measurements of outcome of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer. Abstract presented at the 80th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, September 23–27. Short call poster 27.
- Brose 2009a** Brose MS, Troxel AB, Harlacker K et al. (2009) Completion of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer [abstract no. 51LBA]. In: Joint 15th European Cancer Organisation and 34th European Society for Medical Oncology
- Brose 2011** Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RaI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC cancer*. 2011;11:349.
- Brose 2013** Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW. An open-label, multi-center phase 2 study of the BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic or unresectable papillary thyroid cancer (ptc) positive for the BRAF V600 mutation and resistant to radioactive iodine. *Eur J Cancer* 2013; 49(suppl 3):LBA28
- Brose 2014** Brose M S, Nutting C M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong Y K, Sherman S I, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnár I, Schlumberger M J. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2014; 384(9940):319-328.
- Brose 2014a** Brose MS, Jarzab B, Elisei Rossella, Siena S, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RaI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. ASCO Annual Meeting, may 3-june 3, 2014 Chicago. Illinois.
- Brose 2016** Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RaI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6). doi:10.1093/annonc/mdw376.06.
- Bugalho 2016** Bugalho M J. Off-label use of Sorafenib in patients with advanced thyroid carcinoma: Retrospective analysis of five cases. *J Cancer Res Ther* 2016; 12(2):1084-1087
- Capdevila 2012** Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martinez-Trufero J, Vaz MA, Corral J, Obiols G, Grande E, Grau JJ, Taberner J. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(2):209-216.
- Cella 1993** Cella DF, Tulsky DS, Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 570-579.
- Chen 2011** Chen L, Shen Y, Luo Q et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21:119–124
- Cheng 2009** Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang T-S, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(1):25-34.
- ChPL Nexavar 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar z dnia 26 lipca 2018 roku. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Data ostatniego dostępu: 29.05.2019 r.

- Chrisoulidou 2015** Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopoulou L, Boudina M, Georgopoulos K, Pazaitou-Panayiotou K. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8:2435-2442
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dadu 2014** Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Hu MI, Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Ying AK, Bassett RL, Cabanillas ME. Efficacy and tolerability of different starting doses of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer. *Oncologist.* 2014;19(5):477-482.
- Donato 2018** Donato S, Santos R, Simoes H. Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINE ONCOLOGY* VOL. 5, NO. 1
- Duntas 2011** Duntas LH, Vlassopoulou V, Boutsiadis A, Mantzou E, Anapliotou M, Tsatsoulis A 2011 Sorafenib in the treatment of radioiodine refractory thyroid cancer. A multicenter phase II study. Abstract presented at the 35th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, Poland, September 10–14. Abstract no. P03.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Nexavar (sorafenib). Overview. What is the risk associated with Nexavar? Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>. Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.
- Escudier 2007** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(2):125-134.
- EudraVigilance 2019** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (marzec 2019)  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.
- FDA 2011** Potential Signals of Serious/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2011. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.
- FDA 2013a** Approved Drugs. Sorafenib (NEXAVAR). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm376547.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.
- FDA 2013b** Potential Signals of Serious/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2013. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/effects/ucm391572.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.
- FDA 2018** Highlights of prescribing information. Nexavar (sorafenib). Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Funakoshi 2013** Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: An updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2013; 27(10):601-611.
- Gallo 2015** Gallo M, Michelon F, Castiglione A, Felicetti F, Viansone A A, Nervo A, Zichi C, Ciccone G, Piovesan A, Arvat E. Sorafenib treatment of radioiodine-refractory advanced thyroid cancer in daily clinical practice: a cohort study from a single center. *Endocrine* 2015; 49(3):726-734
- Giuffrida 2012** Giuffrida D, Prestifilippo A, Scarfia A, Martino D, Marchisotta S. New treatment in advanced thyroid cancer. *J Oncol* 2012.
- Gruber 2015** Gruber JJ, Colevas AD. Differentiated Thyroid Cancer: Focus on Emerging Treatments for Radioactive Iodine-Refractory Patients. *The Oncologist* 2015;20:113–126
- Gupta-Abramson 2008** Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4714-4719.
- GVD 2014** Bayer. NEXAVAR® (sorafenib) oral tablets Global Value Dossier. Locally Advanced or Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RaI R DTC), may 2014.
- Hesselink 2015** Hesselink ENK, Steenvoorden D, Kapiteijn E. Response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2015) 172, R215–R225
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hoftijzer 2009** Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, Weijers K, Pereira AM, Huijberts M, Kapiteijn E, Romijn JA, Smit JW. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:923-931.
- Iwasaki 2019** Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, Hatori S, Toda S, Masudo K. Treatment outcomes of differentiated thyroid cancer with distant metastasis improve by tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett.* 2019;17(6):5292-5300.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jean 2016** Jean G W, Mani R M, Jaffry A, Khan S A. Toxic Effects of Sorafenib in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma Compared With Other Cancers. *JAMA Oncol* 2016; 2(4):529-534
- Jerkovich 2019** Jerkovich F, Garcia Falcone M G, Pitoia F. The experience of an Endocrinology Division on the use of tyrosine multikinase inhibitor therapy in patients with radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 2019
- Kapiteijn 2012** Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JWR, Smit JWA. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(1):10-18.
- Kawalec 2016** Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T (2016): Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib, *Expert Review of Anticancer Therapy*, DOI: 10.1080/14737140.2016.1247697
- Keefe 2011** Keefe SM, Troxel AB, Rhee S, Puttaswamy K, O'Dwyer PJ, Loevner LA, Mandel SJ, Brose MS 2011 Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer. Abstract presented at the 2011 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, IL, June 3–7. Abstract no. 5562.
- Kim 2018** Kim M, Kim T H, Shin D Y, Lim D J, Kim E Y, Kim W B, Chung J H, Shong Y K, Kim B H, Kim W G. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid* 2018; 28(3):340-348

- Kim 2019** Kim M J, Kim S M, Lee E K, Hwangbo Y, Lee Y J, Cho S W, Park D J, Lee Y, Park Y J. Tumor doubling time predicts response to sorafenib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocr J* 2019
- Kim 2019a** Kim S Y, Kim S M, Chang H, Kim B W, Lee Y S, Chang H S, Park C S. Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Use of Lenvatinib and Sorafenib in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:384
- Kloos 2009** Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1675-1684.
- Lam 2010** Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2323–2330
- Lerch 2012** Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic review. *Drugs.* 2012;72(1):67-85.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Llovet 2008** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2008;359(4):378-390.
- Luo 2014** Luo Y, Shi Y, Xing P, Wang L, Feng Y, Han X, He X. Sorafenib in metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A pilot study. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(1):87-92.
- Marotta 2013** Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, Palmieri G, Salvatore M, Vitale M, Colao A, Faggiano A. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(5):760-767.
- Marotta 2017** Marotta V, Sciammarella C, Capasso M, Testori A, Pivonello C, Chiofalo M G, Pivonello R, Pezzullo L, Botti G, Colao A, Faggiano A. Preliminary data of VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms as predictive factors of radiological response and clinical outcome in iodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with sorafenib. *Endocrine* 2017; 57(3):539-543
- Massicotte 2014** Massicotte M H, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet A L, Cao C D, Chougnet C N, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, De La Fouchardière C. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4):575-582
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Molina-Vega 2018** Molina-Vega M, Garcia-Aleman J, Sebastian-Ochoa A, Mancha-Doblas I, Trigo-Perez J M, Tinahones-Madueno F. Tyrosine kinase inhibitors in iodine-refractory differentiated thyroid cancer: experience in clinical practice. *Endocrine* 2018; 59(2):395-401
- Morden 2011** Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:4.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

refundowanego w danym wskazaniu.

- Nagaiah 2009** Nagaiah G, Fu P, Wasman JK. Phase II trial of sorafenib (Bay 43–9006) in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid (Atc). *J Clin Oncol.* 2009; 6058
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Orphanet 2019** Orphanet Report Series. Number 1; January 2019. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order).  
Dostępne online pod adresem: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 30.05.2019 r.
- Pitoia 2014** Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):37-41.
- Potemski 2012** Potemski P. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka piersi leczonych lapatynibem z kapecytabiną. *Onkol. Prak. Klin.* 2012; 8, 5: 204-208.
- Savvides 2013** Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2013;23:600–604
- Schlumberger 2013** Schlumberger M, Jarzab B, Elisei Rm Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RaI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico.
- Schlumberger 2015** Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30. \* (substantial clinical trial evaluating lenvatinib use in the treatment of RR-DTC)
- Schneider 2012** Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):643-650.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shen 2014** Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):253-261.
- Thomas 2014** Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. *Oncologist.* 2014;19(3):251-258.
- Wells 2014** Wells Jr SA, Santoro M. Update: The status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1543-1555.

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Worden 2015** Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park D J, Shong Y K, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Meinhardt G, Schlumberger M, Brose M S. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(6):877-887
- WHO-UMC 2019** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2019 r.
- Yang 2015** Yang X, Pan X, Cheng X. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials. *Int J Clin Pharm.* 2015 Dec;37(6):1047-56
- Yang 2017** Yang X, Pan X, Cheng Z. Risk of Hypertension With Sorafenib Use in Patients With Cancer: A Meta-Analysis From 20,494 Patients. *American Journal of Therapeutics* (2017) 24(1)
- Ye 2015** Ye X, Zhu Y, Cai J. Relationship between toxicities and clinical benefits of newly approved tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: a meta-analysis of literature. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(6 Supplement):185-190
- Yimaer 2016** Yimaer W, Abudouyimu A, Tian Y, Magaoweiya S, Bagedati D, Wen H. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced thyroid cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2016; 9:1167-1173
- Yu 2019** Yu ST, Ge JN, Luo JY. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research* 2019;11 1525–1532

Nexavar (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym