

Lenwatynib (Lenvima[®]) w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, maj 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ewopharma AG Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy.....	9
2 Metodyka.....	10
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	15
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. 15	
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	16
3.1.3 Opracowania wtórne	20
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	21
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	23
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	25
3.5 Ocena jakości informacji.....	26
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	27
3.7 Ocena heterogeniczności badań.....	29
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	31
4.1 Skuteczność leczenia	31
4.1.1 Lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.....	31
4.1.2 Lenwatynib vs sorafenib	33
4.2 Profil bezpieczeństwa	39
4.2.1 Lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.....	39
4.2.2 Lenwatynib vs sorafenib	44
5 Analiza w rozbiciu na subpopulacje ze względu na wcześniejsze leczenie	47
6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	52
6.1 Poszerzona analiza skuteczności	52
6.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	53
6.2.1 VigAccess.....	53
6.2.2 ADRReports	54
7 Analiza wyników efektywności praktycznej	56
8 Dyskusja i ograniczenia	63

8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	63
8.1.1	Lenwatinib vs najlepsze leczenie wspomagające.....	63
8.1.2	Lenwatinib vs sorafenib	68
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	72
8.3	Wyniki innych analiz	72
8.4	Siła dowodów	74
9	Wnioski.....	76
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych.....	77
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	77
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	79
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	81
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania.....	84
	Badania pierwotne	84
	Badania efektywności praktycznej	85
	Opracowania wtórne.....	89
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	90
	Badania pierwotne	90
	Badania efektywności praktycznej	96
	Opracowania wtórne.....	98
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....	100
	clinicaltrials.gov.....	100
	clinicaltrialsregister.eu	100
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	101
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych.....	103
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	104
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	105
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań	107
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	108
Aneks 11.	Formularze ekstrakcji danych.....	110
Aneks 12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	111
Aneks 13.	Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	113
	Lenwatinib vs najlepsze leczenie wspomagające	113
	Sorafenib vs najlepsze leczenie wspomagające.....	117
	Lenwatinib vs sorafenib.....	121
Aneks 14.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR	124
Aneks 15.	Kryteria RECIST	129

Aneks 16. Skala ECOG.....	130
Spis rysunków.....	131
Spis tabel	132
Bibliografia	135

Wykaz skrótów i akronimów

AFP	Alfa-fetoproteina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristics</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	ryzyko względne/współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)

SD

TNM

odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu (produkt leczniczy Lenvima®) w leczeniu pierwszej linii zróżnicowanego raka tarczycy.

Metody

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

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

Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z uprzednio wyselekcjonowanym komparatorem, tj. sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie przy użyciu dwóch metod:

- porównanie pośrednie metodą Buchera;
- porównanie z dopasowaniem ze względu na wyjściową charakterystykę - MAIC; dopasowanie przeprowadzono ze względu na:
 - stan sprawności wg ECOG (0, ≥ 1);
 - przerzuty do kości (tak, nie);
 - przerzuty do wątroby (tak, nie).

W przypadku porównania metodą Buchera przeprowadzono obliczenia własne w oparciu o uprzednio przygotowany arkusz Excel 2016, natomiast w przypadku porównania metodą MAIC korzystano z danych dostarczonych przez firmę Eisai.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno RCT porównujące lenwatynib (LEN) z placebo, SELECT, oraz jedno RTC porównujące sorafenib (SOR) z placebo, DECISION. Przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, oraz metodą MAIC.

W badaniu SELECT (porównanie LEN z PLA) otrzymano następujące wyniki:

- **przeżycie wolne od progresji (PFS):** ryzyko względne było istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;
- **przeżycie całkowite (OS):** ryzyko względne było istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;
- **całkowita odpowiedź (CR):** brak istotnych statystycznie różni między grupami;
- **częściowa odpowiedź (PR):** wynik istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;
- **stabilizacja choroby (SD):** wynik istotnie statystycznie na niekorzyść lenwatynibu;
- **trwała stabilizacja choroby (DSD ≥ 23 tyg.):** wynik istotnie statystycznie na niekorzyść lenwatynibu;
- **progresja choroby (PD):** wynik istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;
- **wskaźnik kontroli choroby (DCR):** wynik istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;

- **wskaźnik korzyści klinicznej (CBR):** wynik istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;
- **analiza bezpieczeństwa:** najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia, to nadciśnienie tętnicze (67,8%), biegunka (59,4%), zmęczenie lub osłabienie (59,0%), zmniejszenie apetytu (50,2%), zmniejszenie masy ciała (46,4%) i nudności (41,0%). Przerwanie stosowania badanego leku z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 37 pacjentów otrzymujących LEN (14,2%) i 3 pacjentów otrzymujących PLA (2,3%). W grupie LEN 6 z 20 zgonów, które miały miejsce w okresie leczenia, uznano za związane z leczeniem.

W drodze porównania pośredniego (LEN vs SOR) uzyskano następujące wyniki:

- **przeżycie wolne od progresji (PFS):** ryzyko względne było istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu;
- **przeżycie całkowite (OS):** w przypadku OS skorygowanego o crossover, wartości HR sugerują, że lenwatynib wiąże się z niższym ryzykiem w porównaniu z sorafenibem; wykazano, że różnica w leczeniu jest istotna statystycznie, gdy dokonuje się porównania z podgrupą populacji ITT SELECT, która wyklucza pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię anti-VEGF oraz których dostosowano do parametrów: wartość ECOG 0, obecność przerzutów do kości i przerzutów do wątroby; w przypadku populacji bez korekcji uzyskano porównywalne wyniki pomiędzy grupami;
- **częściowa odpowiedź (PR):** odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść LEN;
- **trwała stabilizacja choroby (DSD):** odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść LEN;
- **współczynnik kontroli choroby (DCR):** uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść LEN pod względem wyniku OR, pod względem wyniku RD nie odnotowano istotności statystycznej;
- **analiza bezpieczeństwa:** wykazała odmienny profil bezpieczeństwa LEN i SOR, co przemawia na korzyść zasadności finansowania LEN, gdyż jako lek o innym spektrum toksyczności stanowi szansę dla pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować SOR.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lenwatynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima®) w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Interwencja (I)	Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę.
Komparator (C)	Sorafenib (Nexavar) w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,• badania dotyczące efektywności praktycznej,• opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 11.05.2020.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci po wcześniejszym leczeniu systemowym (leczenie drugiej i kolejnej linii).
Interwencja	Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę. 	Lenwatynib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Sorafenib (Nexavar) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). 	Sorafenib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Inna terapia.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramiennie (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		

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

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

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

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

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono własne obliczenia statystyczne, natomiast w przypadku, gdy dane były niewystarczające do przeprowadzenia własnych obliczeń, korzystano z danych dostarczonych przez firmę Eisai oraz z danych opublikowanych

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

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

w ramach publikacji z badań klinicznych i na stronie rejestru badań klinicznych, clinicaltrials.gov. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB/NNTH. Liczbę NNTB/NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe, o ile było to możliwe, przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Gdy obliczenie własnych statystyk nie było możliwe (wyniki raportowane w formie mediany i zakresu wartości), przytaczano statystyki w postaci ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) za danymi zawartymi w publikacji źródłowej.

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

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Dodatkowo, jako że metodyka porównania metodą Buchera nie uwzględnia żadnych różnic między dwoma badaniami, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

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

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

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

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

W toku przeszukiwań baz danych 1333 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 52 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 11 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 2 badania RCT.

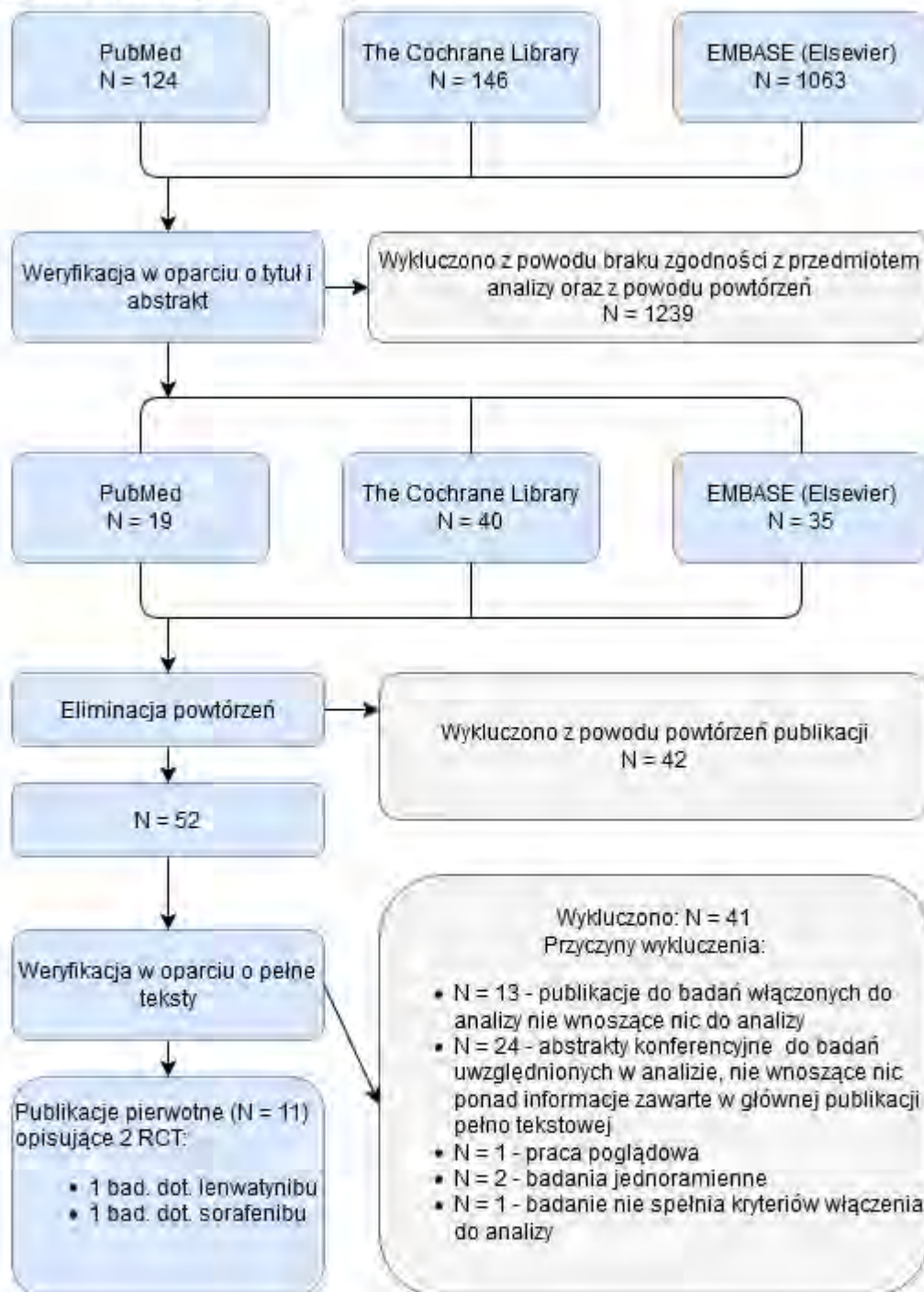
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu włączono:

- badanie SELECT (lenwatynib vs placebo);
- badanie DECISION (sorafenib vs placebo).

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

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

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



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

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

W toku przeszukiwań baz danych 1193 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 42 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 32 prace (zarówno pełnotekstowe, jak i abstrakty konferencyjne), które opisywały 29 badań z zakresu efektywności praktycznej.

Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej lenwatyribu włączono badania:

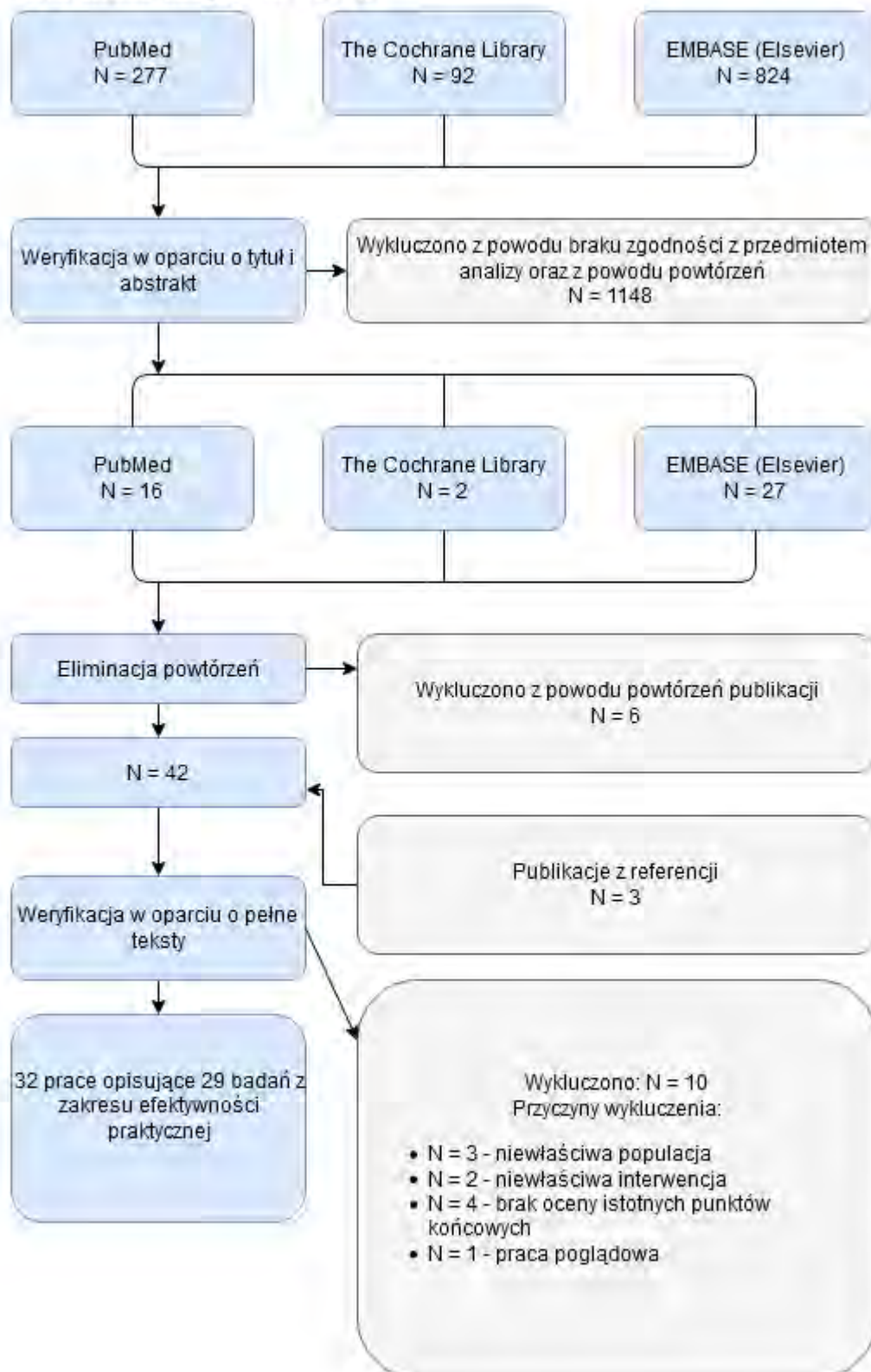
- Nakashima 2020;
- Nervo 2020a;
- Nervo 2020b;
- Takahashi 2020;
- Schlumberger 2017 (Schlumberger 2017; Berdelou 2017);
- Balmelli 2018;
- Denaro 2019;
- Locati 2019;
- Giani 2018;
- Nervo 2018;
- Tardelli 2017;
- Werner 2016;
- Sorko 2017;
- Romanov 2016;
- Jasim 2017 (Jasim 2016; Jasim 2017);
- Hudgens 2016;
- Robbins 2016;
- Sugino 2018;
- Masaki 2018;
- Lee 2018 (Lee 2018; Lee 2019);
- Kim 2019;
- Somashekhar 2018;
- Thungappa 2018;
- Kish 2020;
- Jerkovich 2020;
- Masaki 2020;

- Aydemirli 2020;
- Teo 2019;
- Miwa 2019.

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

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

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



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 137 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

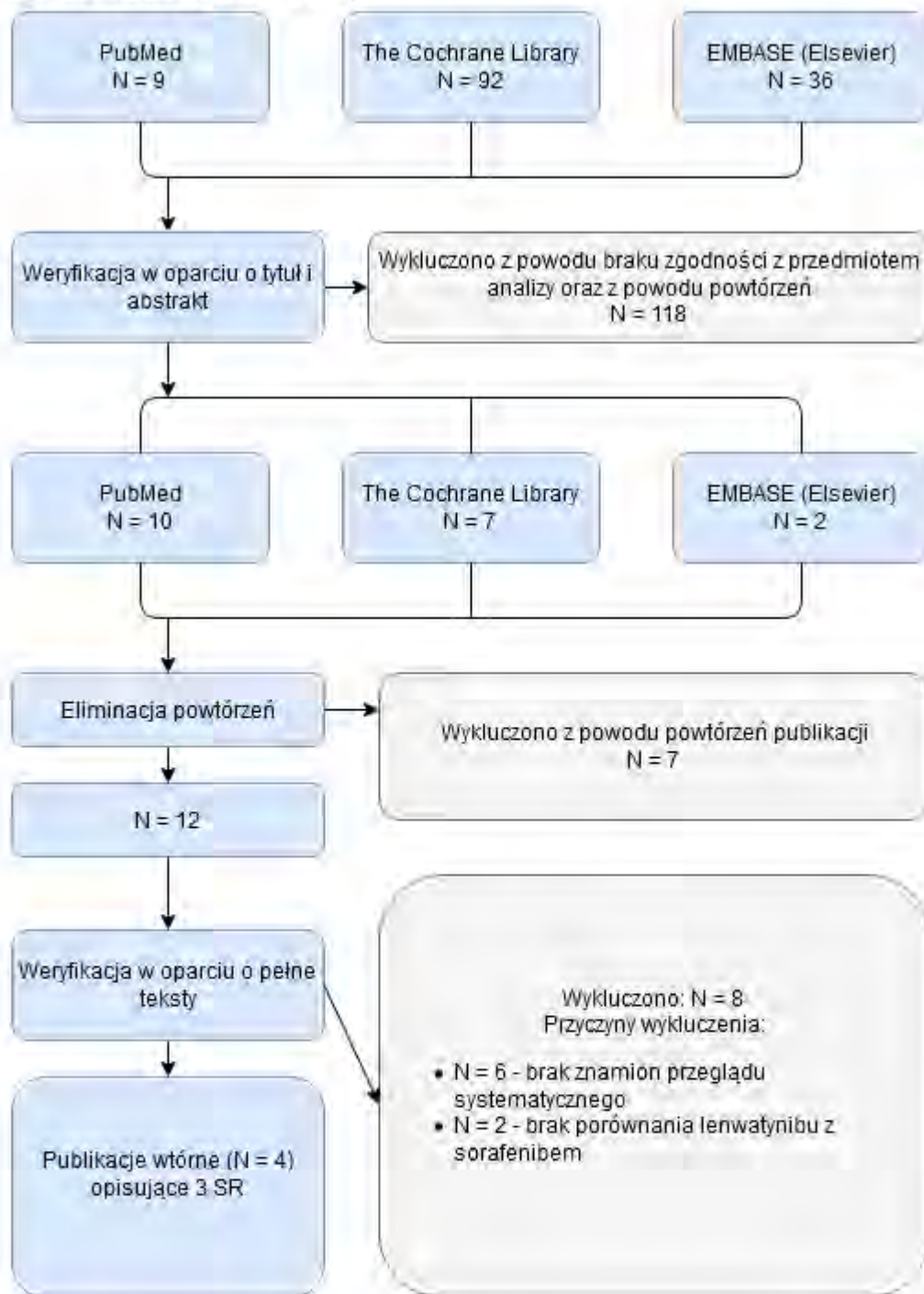
Do opracowania włączono 3 opracowania wtórne:

- Kawalec 2016;
- Yu 2019;
- Fleeman 2019 (Fleeman 2019; Fleeman 2020).

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

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

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



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo lenwatynibu w leczeniu

zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, które spełniło predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Kawalec 2016	Brak finansowania.	Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie elektronicznych baz danych (PubMed, EMBASE, Cochrane Library i www.clinicaltrials.gov), a także referencji wszystkich kwalifikujących się badań opublikowanych do maja 2016 r. Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących LEN z SOR, porównanie przeprowadzono metodą pośrednią Buchera.	W analizie uwzględniono randomizowane kontrolowane badania oceniające zastosowanie lenwatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, a także włączono RCT odpowiednie do pośredniego porównania z sorafenibem.	Lenwatynib i sorafenib są lekami o silnych dowodach skuteczności w leczeniu RRDTC. Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych lenwatynib okazał się bardziej skuteczny niż sorafenib w terapii RRDTC. Profil bezpieczeństwa leków był akceptowalny i porównywalny.
Yu 2019	Grant Szpitala Nanfang, Southern Medical University (nr 2018C024). Fundatorzy nie odegrali żadnej roli w projektowaniu badań, gromadzeniu, analizie, interpretacji danych, pisaniu raportu ani w decyzji o przedłożeniu pracy do publikacji.	Przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie skomputeryzowanych baz danych, w tym PubMed, Web of Science, Ovid, EMASE i Cochrane Library, od początku istnienia leku do lipca 2018 r. W celu zidentyfikowania badań klinicznych. Analizowano wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia ciężkiego i ciężkiego (AE; stopień ≥ 3). Metaanalizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.	W sumie do przeglądu kwalifikowało się 7 badań opublikowanych w latach 2012-2018 z udziałem 657 pacjentów. Uwzględniono dwa badania (238 pacjentów), które dotyczyły pacjentów otrzymujących 200 mg sorafenibu dwa razy na dobę i 5 badań (419 pacjentów), które obejmowały pacjentów otrzymujących 24 mg lenwatynibu na dobę.	Częstotliwość działań niepożądanych była różna dla obu leków. U pacjentów w grupie sorafenibu odnotowano znacznie wyższą częstotliwość zespołu dłoniowo-podeszwowego, hipokalcemii, wysypki, podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST). W grupie lenwatynibu częściej występowała zmiana głosu, nadciśnienie, nudności i wymioty.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Fleeman 2019	Program The National Institute for Health Research Health Technology Assessment.	<p>Celem była ocena efektywności klinicznej i kosztowej lenwatynibu i sorafenibu w leczeniu pacjentów z RR-DTC.</p> <p>Przeszukano źródła danych: EMBASE, MEDLINE, PubMed, The Cochrane Library i EconLit (zakres dat od 1999 do 10 stycznia 2017 r.).</p> <p>Poszukiwano randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), przeglądów systematycznych, prospektywnych badań obserwacyjnych i ocen ekonomicznych lenwatynibu lub sorafenibu.</p>	<p>Zidentyfikowano 2 RCT: SELECT porównujący lenwatynib z placebo oraz DECISION porównujące sorafenib z placebo.</p> <p>Dodatkowo zidentyfikowano 9 prospektywnych badań obserwacyjnych i 13 przeglądów systematycznych lenwatynibu lub sorafenibu.</p>	<p>Wykazano, że zarówno LEN, jak i SOR poprawiają medianę PFS w porównaniu z placebo: 18,3 m-ca (LEN) vs 3,6 m-ca (placebo) i 10,8 m-ca (SOR) vs 5,8 m-ca (placebo). Wykorzystując dane OS skorygowane o crossover, autorzy badania stwierdzili statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych LEN w porównaniu z tymi otrzymującymi placebo (SELECT), ale nie dla pacjentów leczonych SOR w porównaniu z tymi, którym podano placebo (DECISION). Zarówno lenwatynib, jak i sorafenib zwiększały częstość zdarzeń niepożądanych (AE) i konieczne było zmniejszenie dawki (u > 60% pacjentów). Wyniki badań obserwacyjnych i wtórnych były zasadniczo porównywalne z tymi z RCT. Dane dotyczące HRQoL zebrano wyłącznie w DECISION. Rozważano wykonalność porównania pośredniego LEN i SOR, ale uznano, że nie byłoby to właściwe ze względu na różnice w charakterystyce badania i pacj.</p>

LEN - lenwatynib; SOR - sorafenib; TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*); RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przeszukano również bazę danych Centre for Reviews and Dissemination (posłużono się następującymi słowami kluczowymi: lenvatinib, lenvima, differentiated thyroid carcinoma, DTC). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania lenwatynibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Poszukiwano raportów opublikowanych w języku polskim oraz angielskim. Data ostatniego przeszukiwania: 27.11.2019.

Tab. 6. Raporty dla lenwatinibu opublikowane na stronach agencji HTA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, sierpień 2018	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Dowody z badań klinicznych pokazują, że zarówno lenwatinib, jak i sorafenib są skuteczne w opóźnieniu postępu choroby, jednak odsetek odpowiedzi w przypadku lenwatinibu jest wyższy i może on opóźnić progresję przez dłuższy czas. Odpowiedź wiąże się z poprawą objawów, co jest istotne z perspektywy pacjentów. Oba leki wydłużają przeżycie.
SMC, wrzesień 2016	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Lenwatinib, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił przeżycie bez progresji u dorosłych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu.
HAS, grudzień 2015	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Brak bezpośredniego badania porównującego lenwatinib z sorafenibem ze względu na ich równoczesny proces rejestracji. Biorąc pod uwagę wydłużenie przeżycia bez progresji i poprawę profilu bezpieczeństwa, wybór pacjentów leczonych systemowo lenwatinibem powinien być uzasadniony różnymi kryteriami, w tym maksymalnym rozmiarem przerzutów (1-2 cm), objawami związanymi z chorobą i szybkością progresji.
G-BA, lipiec 2015 IQWiG, wrzesień 2018	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	<p>Pośrednie porównanie wyniku „zgon z jakiegokolwiek przyczyny” opiera się tylko na jednym badaniu z wysokim ryzykiem błędu systematycznego. W związku z tym niepewność dostępnych danych jest zbyt wysoka, aby móc przedstawić prawidłowe wnioski o dodatkowej korzyści lub większej szkodliwości lenwatinibu w porównaniu z terapią opcjonalną.</p> <p>Nie ma danych do pośredniego porównania wyników dotyczących zachorowalności i jakości życia związanej ze zdrowiem, ponieważ tylko w badaniu DECISION odnotowano wyniki istotne dla pacjenta w tych kategoriach.</p> <p>Nie ma również przydatnych danych dotyczących punktów końcowych z zakresu działań niepożądanych (SAE, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane [CTCAE ≥ 3]). W obu badaniach zdarzenia niepożądane obserwowano tylko do końca stosowania badanego leku (plus 30 dni). Jednak nie są dostępne analizy dostosowane do czasu, jedynie oceny oparte na odsetku pacjentów ze zdarzeniem (RR miary efektu). Ze względu na wyraźną różnicę w medianie czasu trwania leczenia między grupą interwencyjną a grupą placebo w obu odpowiednich badaniach (SELECT [populacja ogółem]: 13,8 vs. 3,9 miesiąca; odsetek w grupie placebo 28%, DECISION: 10,6 vs. 6,5 miesiąca; odsetek w grupie placebo 61%) oceny te są niemożliwe do przeprowadzenia.</p> <p>Niezależnie od tego, nie było statystycznie istotnego efektu w pośrednim porównaniu dla żadnego z wymienionych punktów końcowych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH, wrzesień 2016	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	W porównaniu z placebo, lenwatynib wykazał korzyści kliniczne pod względem przeżycia bez progresji i możliwych do opanowania toksyczności. Komitet uznał również, że lenwatynib może przynieść ogólne korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo. Stosowanie lenwatynibu jest korzystne dla pacjentów, ponieważ zapewnia opcję terapeutyczną dla pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną, ma możliwe do opanowania działania niepożądane, jest podawany jako terapia doustna i zapewnia opóźnienie progresji choroby.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BADANIE SELECT Źródło finansowania: Eisai Inc.	Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepienie, równoległe. Interwencja lenwatynib doustnie 24 mg/dobę Komparator placebo Czas obserwacji w momencie odciążenia danych (15.11.2013 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 17,1 m-ca (95% CI: 16,0 do 17,6; IQR: 14,4 do 20,4) w grupie lenwatynibu i 17,4 m-ca (95% CI: 15,9 do 19,0; IQR: 14,8 do 20,4) w grupie placebo Hipoteza superiority	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza jednego z następujących podtypów DTC: raka brodawkowatego tarczycy (PTC) lub raka pęcherzykowego tarczycy (FTC). Mierzalna choroba zgodnie z RECIST 1.1, potwierdzona przez niezależny komitet radiograficzny. Choroba oporna na leczenie jodem radioaktywnym. Udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem świadomej zgody (okno przesiewowe +1 miesiąc). Wcześniejsze leczenie za pomocą 0 lub 1 ukierunkowanego leczenia naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) lub naczyniowych śródbłonkowych receptorów czynnika wzrostu (VEGFR). Stan sprawności wg ECOG: 0 do 2. Odpowiednio kontrolowane ciśnienie krwi ($\leq 150/90$ mmHg). Odpowiednie funkcje nerek, wątroby, szpiku kostnego i krzepnięcia krwi, zgodnie z protokołem. Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> Rak anaplastyczny lub rdzeniasty tarczycy. 2 lub więcej wcześniejszych terapii ukierunkowanych na VEGF/VEGFR. 	Pierwszorzędowy przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) przeżycie całkowite (OS) zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 21 dni lub dowolny lek eksperymentalny podawany w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. <p>Liczba pacjentów N=392 (ITT) Lenwatynib: n=261 Placebo: n=131</p>	
<p>BADANIE DECISION</p> <p>Źródło finansowania: Bayer HealthCare Pharmaceuticals i Onyx Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe.</p> <p>Interwencja sorafenib 400 mg dwa razy na dobę</p> <p>Komparator placebo</p> <p>Czas obserwacji mediana czasu leczenia wyniosła 10,6 m-ca (zakres, 0,07-31,1) dla sorafenibu i 6,5 m-ca (zakres, 0,4-30,4) dla placebo</p> <p>Hipoteza superiority</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Zróżnicowany rak tarczycy zlokalizowany lub z przerzutami (komórki brodawkowate, pęcherzykowe i Hurthle'a). Stabo zróżnicowane i inne rodzaje raków tarczycy (np. ITC, TCV itp.) kwalifikowały się, pod warunkiem że w histologii nie ma rdzeniastego różnicowania ani cech anaplastycznych. Progresja w ciągu 14 miesięcy wg kryteriów RECIST. Oporność na radioaktywny jod. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Histologiczne podtypy raka tarczycy inne niż zróżnicowane (tj. np. rak anaplastyczny i rdzeniasty, chłoniak lub mięsak). Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe inhibitorami kinazy tyrozynowej, przeciwciałami monoklonalnymi (zarejestrowanymi lub eksperymentalnymi) ukierunkowanymi na VEGF lub receptory VEGF lub inne ukierunkowane leki. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe raka tarczycy z zastosowaniem chemioterapii (dozwolona jest chemioterapia niskimi dawkami w celu uwrażliwienia na promieniowanie) lub talidomid, lub dowolna jego pochodna. <p>Liczba pacjentów N=417 (ITT) Sorafenib: n=207 Placebo: n=209</p>	<p>Pierwszorzędowy przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p>Pozostałe odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) przeżycie całkowite (OS) czas do progresji (TTP) zdarzenia niepożądane</p>

ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); mRECIST - zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych (ang. *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*); ECOG - skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

3.5 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: SELECT i DECISION.

Oba badania oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego pod względem takich domen, jak randomizacja, zaślepienie (zarówno badaczy i pacjentów, jak i oceny efektów) i selektywne raportowanie. Oznacza to, iż w obu badaniach randomizacja była przeprowadzona w sposób prawidłowy, a jej kod poprawnie ukryty. Badania opisano jako podwójnie zaślepienie, a oprócz tego w obu pojawia się informacja o ocenie efektów leczenia przez niezależny komitet oceniający. W obu badaniach oceniono wszystkie założone punkty

końcowe. Jedynie w przypadku domeny dotyczącej niekompletnych danych zaadresowanych uzyskane wyniki przekraczają granicę akceptowalną przez Cochrane aby uznać je za niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badania DECISION, różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji pomiędzy grupami wynosi 25%, natomiast w przypadku badania SELECT, różnica pomiędzy grupami wynosi 14%, co powoduje obniżenie oceny w skali Cochrane obrębie tej domeny, a także w zakresie wyniku ogólnego.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Populacja pacjentów włączonych do badania SELECT była dobrze zbilansowana pomiędzy obiema analizowanymi grupami i cechowała się dużą homogenicznością. Mediana wieku pacjentów w grupie lenwatynibu wynosiła 64 lata, natomiast w grupie placebo - 61 lat. Mężczyźni stanowili 48% populacji w grupie lenwatynibu i 57% w grupie placebo. W obu grupach ok. połowa pacjentów miała pochodzenie europejskie, ok. 30% pochodziło z Ameryki Północnej, natomiast ok. 20% miało inne pochodzenie. Obie grupy były zbilansowane pod względem wyjściowego stanu sprawności wg ECOG - ocenę sprawności równą 0 lub 1 otrzymało 75-79% pacjentów, a ocenę równą 2 lub 3 - 5-1% pacjentów. Grupy były również porównywalne pod względem typu histologicznego: u 51-52% pacjentów stwierdzono raka brodawkowatego, u 11-14% - niskozróżnicowanego raka tarczycy, u 20-17% raka pęcherzykowatego innego niż z komórek Hürthle'a, natomiast u 18-17% - z komórek Hürthle'a. Podobne odsetki pacjentów miało przerzuty poza tarczycę w kościach (40% i 37% odpowiednio w grupie lenwatynibu i grupie placebo) oraz w płucach (87% i 95% odpowiednio w grupie lenwatynibu i grupie placebo). Wcześniejszą terapię przeciw VEGF/VEGFR miał odpowiednio 25% i 21%. Jedynie utrata pacjentów z obserwacji z biegiem badania różniła się znacząco pomiędzy grupami - różnica wyniosła 14%.

Populacja pacjentów włączonych do badania DECISION również była dobrze zbilansowana pomiędzy obiema analizowanymi grupami i cechowała się dużą homogenicznością. Mediana wieku pacjentów w grupie sorafenibu i w grupie placebo wynosiła 63 lata. Mężczyźni stanowili 50% populacji w grupie sorafenibu i 46% w grupie placebo. W obu grupach ok. 59% pacjentów miało pochodzenie europejskie, ok. 17% pochodziło z Ameryki Północnej, natomiast ok. 23% miało inne pochodzenie. Nie raportowano wyjściowego stanu sprawności wg ECOG. Grupy były porównywalne pod względem typu histologicznego: u 57% pacjentów stwierdzono raka brodawkowatego, u 12-8% - niskozróżnicowanego raka tarczycy, a u 24-27% raka pęcherzykowatego. Podobne odsetki pacjentów miało przerzuty poza tarczycę w kościach (po 27% w grupie sorafenibu i grupie placebo) oraz w płucach (po 86% w grupie sorafenibu i grupie placebo). Jedynie utrata pacjentów z obserwacji z biegiem badania różniła się znacząco pomiędzy grupami - różnica wyniosła 25%.

Szczegółowe dane dotyczące różnicy w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami w obrębie badań SELECT i DECISION przedstawiono w dwóch pierwszych kolumnach wynikowych w Tab. 8. Widać tam, iż różnica pomiędzy grupami powyżej 10%, zarówno w badaniu SELECT, jak i DECISION, występuje tylko w przypadku utraty pacjentów z obserwacji.

W przypadku porównania spójności charakterystyk wyjściowych pomiędzy dwoma badaniami włączonymi do analizy, można zaobserwować zbieżność charakterystyk pod względem większości parametrów, z wyjątkiem takich parametrów, jak: pochodzenie z Ameryki

Północnej, histologia raka pęcherzykowego, rozsiew do kości oraz utrata z obserwacji, w przypadku których różnice średnich wartości odsetków pacjentów pomiędzy badaniami SELECT i DECISION wynosiły powyżej 10% - szczegóły przedstawiono w trzeciej kolumnie wynikowej Tab. 8.

Tab. 8. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.

		Różnica w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami badań		Różnica średnich wartości odsetków pacjentów pomiędzy badaniami SELECT i DECISION
		Lenwatynib vs placebo (SELECT)	Sorafenib vs placebo (DECISION)	
Płeć męska		9,4	5,0	4,9
Pochodzenie geograficzne	Europa	1,3	0,4	10,0
	Ameryka Północna	0,3	0,3	12,4
	Inne	1,1	0,6	2,1
Typ histologiczny	Brodawkowaty rak tarczycy	1,3	0,3	5,6
	Nisko zróżnicowany rak tarczycy	3,8	4,0	3,0
	Pęcherzykowaty rak tarczycy	5,1	2,5	10,7
Rozsiew poza tarczycę	Zmiany w kościach	3,2	0,8	11,1
	Zmiany w płucach	8,1	0,2	4,5
Utrata z obserwacji		14,0	25,0	13,5

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

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka wątrobowokomórkowego (zgodnie z wytycznymi ESMO, PTN i NCCN z 2018 i 2019 roku [APD Lenvima]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym zarówno w badaniu SELECT, jak i DECISION, na którym oparto analizę, jest przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza, a jego wybór w opinii analityków jest jak najbardziej zasadny i wynika z wytycznych oraz z Analizy Problemu Decyzyjnego. [APD Lenvima] Ponadto, wybór zarówno pierwszorzędownego, jak i drugorzędownych punktów końcowych jest zgodny z europejskimi i amerykańskimi wytycznymi dotyczącymi oceny efektywności leków stosowanych w chorobach onkologicznych.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędownych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie

wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

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

Podsumowując, spójność wewnętrzną i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Populacja jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Mimo niezidentyfikowania żadnego badania, które porównywałoby bezpośrednio lenwatynib i sorafenib, badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego są randomizowane, dobrej jakości, a ich populacje pod względem większości cech homogenne i spójna z kryteriami włączenia do analizy, a także pomiędzy sobą.

3.7 Ocena heterogeniczności badań

W tym rozdziale przedstawiono analizę heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego, tj. SELECT i DECISION.

Zestawiono ze sobą wszystkie dane demograficzne, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie porównania pomiędzy badaniami. Należy mieć na uwadze, iż nie wszystkie cechy były raportowane w obu badaniach m. in. brak danych z badania SELECT w zakresie pochodzenia etnicznego oraz wcześniejszego stosowania radioterapii, w badaniu DECISION brak natomiast danych na temat wcześniejszego stosowania leków z grupy TKI).

Przeprowadzono test zgodności Chi kwadrat (inaczej zwany testem Pearsona). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Test zgodności przeprowadzono dla porównania wszystkich pacjentów z obu badań, tj. traktowano łącznie grupy interwencji i komparatora. Pogrubieniem oznaczono dane, w przypadku których uzyskano istotność statystyczną, a więc takie, w przypadku których heterogeniczność populacji pomiędzy badaniami można uznać za istotną.

Tab. 9. Ocena heterogeniczności badań.

	Lenwatynib vs placebo (SELECT)	Sorafenib vs placebo (DECISION)	
--	--------------------------------	---------------------------------	--

	Lenwatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Łącznie (N=392)	Sorafenib (N=207)	Placebo (N=210)	Łącznie (N=417)	Test zgodności Chi kwadrat (Pearson) Wartość p
Płeć, n							
Mężczyźni	125	75	200	104	95	199	0,348
Pochodzenie geograficzne, n							
Europa	131	64	195	124	125	249	0,004
Ameryka Północna	77	39	116	36	36	72	<0,001
Inne	53	28	81	47	49	96	0,417
Typ histologiczny, n (%)							
Brodawkowaty rak tarczycy	132	68	200	118	119	237	0,097
Nisko zróżnicowany rak tarczycy	28	19	47	24	16	40	0,271
Pęcherzykowaty rak tarczycy, inny niż z komórek Hürthle'a	53	22	75	13	19	32	<0,001
Z komórek Hürthle'a	48	22	70	37	37	74	0,967
ECOG PS, n (%)							
0 lub 1	248	129	377	199	203	402	0,863
Rozsiew poza tarczycę, n							
Zmiany w kościach	104	48	152	57	56	113	<0,001
Zmiany w płucach	226	124	350	178	181	359	0,168
Wcześniejsza terapia przeciw VEGFR/VEGFR, n							
Brak terapii	195	104	299	200	204	404	<0,001

Podsumowując, stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy populacjami badania SELECT i DECISION pod względem takich parametrów, jak: odsetek pacjentów pochodzących z Europy (wyższy w badaniu DECISION), odsetek pacjentów pochodzących z Ameryki Północnej (wyższy w badaniu SELECT), odsetek pacjentów z pęcherzykowatym rakiem tarczycy, innym niż z komórek Hürthle'a (wyższy w badaniu SELECT), odsetek pacjentów z przerzutami w kościach (wyższy w badaniu SELECT) oraz odsetek pacjentów bez wcześniejszej terapii (wyższy w badaniu DECISION). W przypadku pozostałych parametrów nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między populacjami, w związku z czym można wnioskować, że są one zbliżone. Obecność wyżej wspomnianych różnic pomiędzy populacjami nie powinna mieć dużego wpływu na uzyskane wyniki porównania pośredniego.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

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

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
 - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
 - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
 - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD);
 - trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*, DSD);
 - progresja choroby (ang. *progressed disease*, PD);
 - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR);
 - wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR).

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

4.1.1 Lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające

4.1.1.1 Przeżycie wolne od progresji

Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji podano za danymi w publikacji do badania SELECT. W przypadku lenwatynibu mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,3 miesiąca w porównaniu do 3,6 miesiąca w grupie placebo. W przypadku pacjentów otrzymujących lenwatynib, nie osiągnięto górnej granicy przedziału ufności. Ryzyko względne było istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Lenwatynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (99% CI)	Wartość p
SELECT	261	18,3	15,1- n.e.	131	3,6	2,2-3,7	0,21 (0,14-0,31)	<0,0001

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

4.1.1.2 Przeżycie całkowite

W przypadku pierwotnej daty odcięcia dla analizy pierwotnej, przypadającej w listopadzie 2013 r., dane z zakresu OS były niedojrzałe - nie osiągnięto mediany OS. Większość pacjentów, którzy otrzymywali placebo przeszło do grupy lenwatinibu (109 ze 131 [83,2%]). Nieistotnie statystycznie wydłużenie OS dla lenwatinibu obserwowano podczas wprowadzenia korekty RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time model*) ze względu na skrzyżowanie (ang. *cross-over*) (skorygowana wartość HR, 0,62) (Tab. 11).

W momencie ostatniego odcięcia danych dla OS (sierpień 2015 r.), w przypadku nieskorygowanej wartości OS, wartość HR wyniosła 0,84 (95% CI: 0,62-1,13; wartość $p=0,2475$). Ponownie, większość pacjentów otrzymujących placebo zostało skrzyżowanych do grupy lenwatinibu (115 z 131 [87,8%]). Wskutek korekty o skrzyżowanie (ang. *cross-over*), wartość HR dla pomiędzy badanymi grupami OS uzyskała istotność statystyczną (HR=0,54; 95% CI: 0,36-0,80, wartość $p=0,025$). Mediana OS wyniosła 41,6 miesiąca (95% CI: 31,2-nie można oszacować) dla ramienia lenwatinibu i 19,1 miesiąca (95% CI: 14,3-nie można oszacować) w ramieniu placebo poddanym następnie skrzyżowaniu (Tab. 11). W zaktualizowanej analizie uwzględniającej korektę RPSFT o skrzyżowanie, lenwatinib istotnie statystycznie wydłużał OS w porównaniu z placebo (Tab. 11).

Tab. 11. Przeżycie całkowite - lenwatinib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Analiza	Lenwatinib			Placebo			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
SELECT	1. odcięcie danych - bez korekty	261	n.e.*	22,0-n.e.*	131	n.e.*	20,3-n.e.*	0,73 (0,50-1,07)	0,1032
	1. odcięcie danych - korekta RPSFT	261	n.e.*	22,0-n.e.*	131	n.e.*	14,3-n.e.*	0,62 (0,40-1,00)	0,0510
	3. odcięcie danych - bez korekty	261	41,6*	31,2-n.e.*	131	34,5*	21,7-n.e.*	0,84 (0,62-1,13)*	0,2475*
	3. odcięcie danych - korekta RPSFT	261	41,6*	31,2-n.e.*	131	19,1*	14,3-n.e.*	0,54 (0,36-0,80)*	0,0025*

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); n.e. - nie można oszacować (ang. *non-estimable*); RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time model*); 1. odcięcie danych - 15 listopada 2013; 3. odcięcie danych - 31 sierpnia 2015.

* Dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Eisai.

4.1.1.3 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

Pod względem odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź (PR), współczynnik kontroli choroby (DCR), oraz współczynnik korzyści klinicznej (CBR), a także mających progresję choroby (PD) uzyskano wynik istotnie statystycznie na korzyść lenwatinibu. Pod względem stabilizacji choroby, w tym także trwałej stabilizacji choroby, tj. trwającej min. 23 tygodnie odnotowano wynik istotnie statystycznie na niekorzyść lenwatinibu. W przypadku całkowitej odpowiedzi nie uzyskano poziomu istotności statystycznej, przy czym należy mieć na uwadze, że w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku całkowitej odpowiedzi, podczas gdy w grupie lenwatinibu odnotowano 4 takie przypadki (1,5% pacjentów). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 - badanie SELECT.

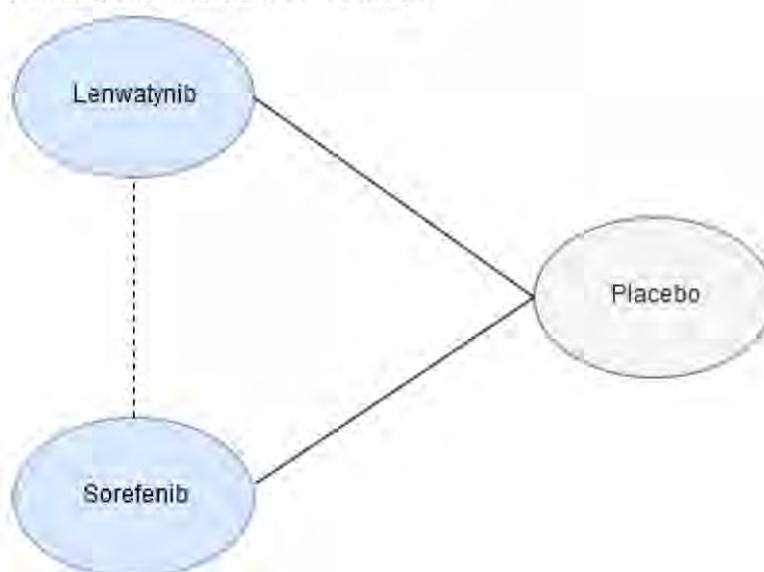
Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CR	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
PR	165/261 (63,2%)	2/131 (1,5%)	110,86 (26,82; 458,23)	<0,0001	61,69 (55,48; 67,91)	<0,0001	1,62 (1,47; 1,80)
SD	60/261 (23,0%)	71/131 (54,2%)	0,25 (0,16; 0,40)	<0,0001	-31,21 (- 41,15; - 21,27)	<0,0001	3,20 (2,43; 4,70)
DSD \geq 23 tyg.	40/261 (15,3%)	39/131 (29,8%)	0,43 (0,26; 0,71)	0,0009	-14,45 (- 23,41; -5,48)	0,0016	6,92 (4,27; 18,25)
PD	18/261 (6,9%)	52/131 (39,7%)	0,11 (0,06; 0,20)	<0,0001	-32,80 (- 41,72; - 23,87)	<0,0001	3,05 (2,40; 4,19)
Niemożliwa ocena	14/261 (5,4%)	6/131 (4,6%)	1,18 (0,44; 3,15)	0,7396	0,78 (-3,72; 5,29)	0,7330	-
DCR	229/261 (87,7%)	73/131 (55,7%)	5,69 (3,43; 9,43)	<0,0001	32,01 (22,62; 41,40)	<0,0001	3,12 (2,42; 4,42)
CBR	209/261 (80,1%)	41/131 (31,3%)	8,82 (5,47; 14,23)	<0,0001	48,78 (39,48; 58,08)	<0,0001	2,05 (1,72; 2,53)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); DSD trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); CBR - współczynnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*).

4.1.2 Lenwatynib vs sorafenib

Ze względu na niezidentyfikowanie badania bezpośrednio porównującego przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Rys. 4. Schemat porównania pośredniego.



W ramach porównania uwzględniono badania:

- dla lenwatinibu: SELECT (N=392; LEN: n=261; PLB: n=131; LEN: 24 mg 1 x dobę w 28-dniowych cyklach);
- dla sorafenibu: DECISION (N=417; SOR: n=207 ; PLB: n=210; SOR: 400 mg 1 x dobę).

Porównanie pośrednie przeprowadzono przy zastosowaniu dwóch metod:

- porównanie pośrednie metodą Buchera;

[REDACTED]

Obu metod użyto do przeprowadzenia porównania pod względem przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS), natomiast zmienne z zakresu odpowiedzi na leczenie porównano wyłącznie przy użyciu metody Buchera.

Zdecydowano się na przedstawienie porównania pośredniego przy użyciu dwóch metod, ponieważ w tym przypadku są komplementarne i umożliwiają na pokazanie szerokiego spektrum wyników w zależności od parametrów wyjściowych. Metodologia Buchera, zachowuje randomizację RCT, ale nie uwzględnia żadnych różnic między dwiema próbami.

[REDACTED]

Zarówno w badaniu SELECT, jak i DECISION dostępne są bardziej dojrzałe dane pod względem OS, dlatego uwzględniono daty odcięcia danych odpowiednio z sierpnia 2015 r. i lipca 2015 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Skrótową opisową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 3.4. Szczegółową charakterystykę badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksach 5-10. Ocenę heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 3.6.

4.1.2.1 Przeżycie wolne od progresji

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.1.2.2 Przeżycie całkowite

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.2.3 Odpowiedź na leczenie

4.1.2.3.1 Częściowa odpowiedź na leczenie

W badaniu DECISION raportowano współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*), jednak zaznaczono, że wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter odpowiedzi częściowej.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenwatynibu pod względem różnicy ryzyka, ale nie ilorazu szans. W przypadku ilorazu szans interwencje były porównywalne pod względem odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Częściowa odpowiedź.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
SELECT	165/261 (63,2%)	2/131 (1,5%)	110,86 (26,82; 458,23)	<0,0001	61,69 (55,48; 67,91)	<0,0001	1,62 (1,47; 1,80)
Komparator vs placebo							
DECISION	24/196 (12,2%)	1/201 (0,5%)	27,91 (3,74; 208,44)	0,0012	11,75 (7,06; 16,44)	<0,0001	8,51 (6,08; 14,17)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			3,97 (0,34; 46,53)		49,94 (42,15; 57,73)		-

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

4.1.2.3.2 Trwała stabilizacja choroby

W przypadku badania SELECT trwałą stabilną chorobę (DSD, ang. *durable stable disease*) zdefiniowano jako stabilną chorobę trwającą ≥ 23 tygodnie, natomiast w przypadku badania DECISION - jako stabilną chorobę trwającą ≥ 6 miesięcy. Przy założeniu, że miesiąc ma średnio 30,4 dnia, można szacować, iż 6 miesięcy odpowiada ok. 26 tygodniom. Różnicę ok. 3 tygodni w czasie trwania stabilizacji choroby przyjęto w definicjach punktów końcowych obu badań należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Zarówno w przypadku wyniku mierzonego przy użyciu ilorazu szans, jak i różnicy ryzyka, w grupie lenwatynibu uzyskano wynik istotnie statystycznie niższy w odniesieniu do grupy lenwatynibu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Trwała stabilna choroba.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
SELECT	40/261 (15,3%)	39/131 (29,8%)	0,43 (0,26; 0,71)	0,0009	-14,45 (- 23,41; -5,48)	0,0016	6,92 (4,27; 18,25)
Komparator vs placebo							
DECISION	82/196 (41,8%)	67/202 (33,2%)	1,45 (0,96; 2,18)	0,0745	8,67 (-0,81; 18,15)	0,0731	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,30 (0,16; 0,57)		-23,12 (-36,17; -10,07)		-

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

4.1.2.3.3 Współczynnik kontroli choroby

Współczynnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) zgodnie z definicją obejmuje całkowite odpowiedzi, częściowe odpowiedzi oraz stabilizację choroby. W przypadku badania DECISION, DCR obejmuje trwałą stabilizację choroby, trwającą ≥ 6 miesięcy, natomiast w definicji DCR przedstawionej w badaniu SELECT nie wspomniano o ograniczeniu dotyczącym stabilizacji choroby wchodzącej w skład tego punktu końcowego. Należy to mieć na uwadze przy interpretacji wyniku.

Pod względem wyniku wyrażonego jako iloraz szans, ale nie różnica ryzyka, uzyskano wynik istotnie statystycznie na korzyść lenwatynibu. Szczegóły przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Współczynnik kontroli choroby.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
SELECT	229/261 (87,7%)	73/131 (55,7%)	5,69 (3,43; 9,43)	<0,0001	32,01 (22,62; 41,40)	<0,0001	3,12 (2,42; 4,42)
Komparator vs placebo							
DECISION	106/196 (54,1%)	68/201 (33,8%)	2,30 (1,54; 3,45)	0,0001	20,25 (10,69; 29,81)	<0,0001	4,94 (3,35; 9,36)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			2,47 (1,30; 4,72)		11,76 (-1,64; 25,16)		-

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

4.2 Profil bezpieczeństwa

4.2.1 Lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające

Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*) dowolnego stopnia, które wystąpiły u ponad 40% pacjentów w grupie lenwatynibu, to nadciśnienie tętnicze (u 67,8% pacjentów), biegunka (u 59,4% pacjentów), zmęczenie lub osłabienie (u 59,0% pacjentów), zmniejszenie apetytu (u 50,2% pacjentów), zmniejszenie masy ciała (u 46,4% pacjentów) i nudności (u 41,0% pacjentów). Przerwanie stosowania badanego leku z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 37 pacjentów otrzymujących lenwatynib (14,2%) i 3 pacjentów otrzymujących placebo (2,3%). W grupie lenwatynibu 6 z 20 zgonów, które miały miejsce w okresie leczenia, uznano za związane z leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 20, Tab. 21 (zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia) oraz Tab. 22 i Tab. 23 (zdarzenia niepożądane minimum 3. stopnia).

Tab. 20. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia w badaniu SELECT ogółem.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TRAE	254/261 (97,3%)	78/131 (59,5%)	24,66 (10,77; 56,43)	<0,0001	37,78 (29,15; 46,41)	<0,0001	2,65 (2,15; 3,43)
SAE	130/261 (49,8%)	30/131 (22,9%)	3,34 (2,08; 5,37)	<0,0001	26,91 (17,50; 36,32)	<0,0001	3,72 (2,75; 5,72)
STRAE	79/261 (30,3%)	8/131 (6,1%)	6,67 (3,11; 14,30)	<0,0001	24,16 (17,24; 31,08)	<0,0001	4,14 (3,22; 5,80)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
fatal AE	20/261 (7,7%)	6/131 (4,6%)	1,73 (0,68; 4,42)	0,2524	3,08 (-1,74; 7,90)	0,2100	-
fatal TRAE	6/261 (2,3%)	0/131 (0,0%)	6,69 (0,37; 119,69)	0,1965	2,30 (0,14; 4,45)	0,0366	43,50 (22,45; 696,97)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); STRAE - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*); fatal AE - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *fatal adverse events*); fatal TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu (ang. *fatal treatment-related adverse events*).

Tab. 21. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	12/131 (9,2%)	20,90 (10,93; 39,95)	<0,0001	58,66 (51,14; 66,17)	<0,0001	1,70 (1,51; 1,96)
Biegunka	155/261 (59,4%)	11/131 (8,4%)	15,95 (8,20; 31,02)	<0,0001	50,99 (43,37; 58,61)	<0,0001	1,96 (1,71; 2,31)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	36/131 (27,5%)	3,80 (2,41; 5,99)	<0,0001	31,52 (21,83; 41,22)	<0,0001	3,17 (2,43; 4,58)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	15/131 (11,5%)	7,79 (4,32; 14,06)	<0,0001	38,74 (30,58; 46,90)	<0,0001	2,58 (2,13; 3,27)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	12/131 (9,2%)	8,57 (4,51; 16,28)	<0,0001	37,20 (29,39; 45,01)	<0,0001	2,69 (2,22; 3,40)
Nudności	107/261 (41,0%)	18/131 (13,7%)	4,36 (2,50; 7,60)	<0,0001	27,26 (18,87; 35,64)	<0,0001	3,67 (2,81; 5,30)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	5/131 (3,8%)	13,95 (5,51; 35,32)	<0,0001	31,82 (25,14; 38,49)	<0,0001	3,14 (2,60; 3,98)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwowej	83/261 (31,8%)	1/131 (0,8%)	60,62 (8,33; 441,11)	0,0001	31,04 (25,19; 36,88)	<0,0001	3,22 (2,71; 3,97)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	2/131 (1,5%)	29,03 (7,01; 120,20)	<0,0001	29,51 (23,52; 35,50)	<0,0001	3,39 (2,82; 4,25)
Wymioty	74/261 (28,4%)	8/131 (6,1%)	6,08 (2,83; 13,06)	<0,0001	22,25 (15,41; 29,08)	<0,0001	4,50 (3,44; 6,49)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	8/131 (6,1%)	5,86 (2,73; 12,59)	<0,0001	21,48 (14,68; 28,28)	<0,0001	4,66 (3,54; 6,81)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	4/131 (3,1%)	10,10 (3,59; 28,44)	<0,0001	21,08 (15,12; 27,05)	<0,0001	4,74 (3,70; 6,62)
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	1/131 (0,8%)	28,55 (3,89; 209,43)	0,0010	17,24 (12,35; 22,14)	<0,0001	5,80 (4,52; 8,10)
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	2/131 (1,5%)	13,08 (3,12; 54,85)	0,0004	15,33 (10,33; 20,34)	<0,0001	6,52 (4,92; 9,68)
Wysypka	42/261 (16,1%)	2/131 (1,5%)	12,37 (2,95; 51,96)	0,0006	14,57 (9,64; 19,49)	<0,0001	6,87 (5,13; 10,38)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	11/131 (8,4%)	1,86 (0,92; 3,77)	0,0856	6,16 (-0,23; 12,56)	0,0588	-
Mialgia	38/261 (14,6%)	3/131 (2,3%)	7,27 (2,20; 24,03)	0,0011	12,27 (7,28; 17,26)	<0,0001	8,15 (5,79; 13,73)
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	5/131 (3,8%)	4,03 (1,54; 10,54)	0,0044	9,98 (4,66; 15,29)	0,0002	10,02 (6,54; 21,46)
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	5/131 (3,8%)	3,77 (1,44; 9,89)	0,0069	9,21 (3,97; 14,45)	0,0006	10,86 (6,92; 25,18)
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	1/131 (0,8%)	16,88 (2,28; 125,24)	0,0057	10,73 (6,58; 14,88)	<0,0001	9,32 (6,72; 15,19)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	0/131 (0,0%)	33,37 (2,02; 550,64)	0,0142	11,11 (7,14; 15,08)	<0,0001	9,00 (6,63; 14,00)
Lysienie	29/261 (11,1%)	5/131 (3,8%)	3,15 (1,19; 8,34)	0,0209	7,29 (2,26; 12,32)	0,0045	13,71 NNT (8,11; 44,17) NNT
Niestrawność	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	1/131 (0,8%)	14,38 (1,93; 107,22)	0,0093	9,20 (5,27; 13,13)	<0,0001	10,87 (7,62; 18,97)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	0/131 (0,0%)	19,98 (1,19; 334,24)	0,0372	6,90 (3,62; 10,17)	<0,0001	14,50 (9,83; 27,61)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).

Tab. 22. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia w badaniu SELECT ogółem.

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TRAE	198/261 (75,9%)	13/131 (9,9%)	28,53 (15,06; 54,05)	<0,0001	65,94 (58,65; 73,23)	<0,0001	1,52 (1,37; 1,71)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

Tab. 23. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT ≥ 3 . stopnia występujące u $\geq 2\%$ pacjentów.

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nadciśnienie	109/261 (41,8%)	3/131 (2,3%)	30,60 (9,49; 98,67)	<0,0001	39,47 (32,96; 45,98)	<0,0001	2,53 (2,17; 3,03)
Biegunka	21/261 (8,0%)	0/131 (0,0%)	23,51 (1,41; 391,29)	0,0277	8,05 (4,56; 11,53)	<0,0001	12,43 (8,67; 21,92)
Zmęczenie	24/261 (9,2%)	3/131 (2,3%)	4,32 (1,28; 14,63)	0,0187	6,91 (2,56; 11,25)	0,0018	14,48 (8,89; 39,01)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Spadek apetytu	14/261 (5,4%)	0/131 (0,0%)	15,41 (0,91; 260,36)	0,0580	5,36 (2,40; 8,32)	0,0004	18,64 (12,01; 41,60)
Spadek wagi	25/261 (9,6%)	0/131 (0,0%)	28,36 (1,71; 469,61)	0,0195	9,58 (5,84; 13,32)	<0,0001	10,44 (7,51; 17,12)
Nudności	6/261 (2,3%)	1/131 (0,8%)	3,06 (0,36; 25,68)	0,3030	1,54 (-0,82; 3,89)	0,2005	-
Zapalenie żołądka	11/261 (4,2%)	0/131 (0,0%)	12,07 (0,71; 206,52)	0,0855	4,21 (1,52; 6,91)	0,0022	23,73 (14,48; 65,72)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwywej	9/261 (3,4%)	0/131 (0,0%)	9,90 (0,57; 171,35)	0,1152	3,45 (0,95; 5,94)	0,0067	29,00 (16,83; 104,84)
Proteinuria	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)
Wymioty	5/261 (1,9%)	0/131 (0,0%)	5,64 (0,31; 102,77)	0,2428	1,92 (-0,11; 3,94)	0,0641	-
Ból głowy	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Dysfonia	3/261 (1,1%)	0/131 (0,0%)	3,56 (0,18; 69,46)	0,4021	1,15 (-0,59; 2,89)	0,1956	-
Bóle stawów	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Zaburzenia smaku	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Wysypka	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Zaparcia	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Mialgia	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
Suchość w ustach	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Ból nadbrzusza	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Ból brzucha	1/261 (0,4%)	1/131 (0,8%)	0,50 (0,03; 8,06)	0,6250	-0,38 (-2,05; 1,29)	0,6551	-
Obrzęk obwodowy	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Łysienie	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Niestrawność	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Ból jamy ustnej i gardła	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Hipokalcemia	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-

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

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

4.2.2 Lenwatynib vs sorafenib

Wyniki zestawienia danych z zakresu bezpieczeństwa lenwatynibu i sorafenibu przedstawiono w Tab. 24 (zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia) oraz Tab. 25 (zdarzenia niepożądane minimum 3. stopnia).

Tab. 24. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów.

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	84/207 (40,6%)
Biegunka	155/261 (59,4%)	142/207 (68,6%)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	103/207 (49,8%)
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	66/207 (31,9%)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	97/207 (46,9%)
Nudności	107/261 (41,0%)	43/207 (20,8%)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	-
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	83/261 (31,8%)	158/207 (76,3%)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	-
Wymioty	74/261 (28,4%)	23/207 (11,1%)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	37/207 (17,9%)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	-
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	-
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	-
Wysypka	42/261 (16,1%)	104/207 (50,2%)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	31/207 (15,0%)
Mialgia	38/261 (14,6%)	-
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	-
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	-
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	29/207 (14,0%)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	-
Lysienie	29/261 (11,1%)	139/207 (67,1%)
Niestrawność	26/261 (10,0%)	-
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	21/207 (10,1%)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	-
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	-
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (funkcjonalne / objawowe)	-	48/207 (23,2%)
Świąd	-	44/207 (21,3%)
Kaszel	-	32/207 (15,5%)
Duszność	-	30/207 (14,5%)
Neuropatia czuciowa	-	30/207 (14,5%)
Ból kończyn	-	28/207 (13,5%)
Inne zdarzenia dermatologiczne	-	27/207 (13,0%)
Zmiana głosu	-	25/207 (12,1%)
Gorączka	-	23/207 (11,1%)
Ból pleców	-	22/207 (10,6%)
Ból inny	-	22/207 (10,6%)

Tab. 25. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION \geq 3. stopnia.

Badanie	Lenwatinib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Nadciśnienie	109/261 (41,8%)	20/207 (9,7%)
Biegunka	21/261 (8,0%)	11/207 (5,3%)
Zmęczenie	24/261 (9,2%)	-
Spadek apetytu	14/261 (5,4%)	5/207 (2,4%)
Spadek wagi	25/261 (9,6%)	12/207 (5,8%)
Nudności	6/261 (2,3%)	0/207 (0,0%)
Zapalenie żołądka	11/261 (4,2%)	-
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	9/261 (3,4%)	42/207 (20,3%)
Proteinuria	26/261 (10,0%)	-
Wymioty	5/261 (1,9%)	1/207 (0,5%)
Ból głowy	7/261 (2,7%)	0/207 (0,0%)
Dysfonia	3/261 (1,1%)	-
Bóle stawów	0/261 (0,0%)	-
Zaburzenia smaku	0/261 (0,0%)	-
Wysypka	1/261 (0,4%)	10/207 (4,8%)
Zaparcia	1/261 (0,4%)	0/207 (0,0%)
Mialgia	4/261 (1,5%)	-
Suchość w ustach	1/261 (0,4%)	-
Ból nadbrzusza	0/261 (0,0%)	-
Ból brzucha	1/261 (0,4%)	3/207 (1,4%)
Obrzęk obwodowy	1/261 (0,4%)	-
Lysienie	0/261 (0,0%)	-
Niestrawność	0/261 (0,0%)	-
Ból jamy ustnej i gardła	1/261 (0,4%)	0/207 (0,0%)
Hipokalcemia	7/261 (2,7%)	-
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	-
Zmęczenie	-	11/207 (5,3%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (funkcjonalne / objawowe)	-	1/207 (0,5%)
Świąd	-	2/207 (1,0%)
Kaszel	-	0/207 (0,0%)
Duszność	-	10/207 (4,8%)
Neuropatia czuciowa	-	2/207 (1,0%)
Ból kończyn	-	1/207 (0,5%)
Inne zdarzenia dermatologiczne	-	2/207 (1,0%)
Zmiana głosu	-	1/207 (0,5%)
Gorączka	-	2/207 (1,0%)
Ból pleców	-	2/207 (1,0%)
Ból inny	-	1/207 (0,5%)

5 Analiza w rozbiciu na subpopulacje ze względu na wcześniejsze leczenie

Dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów w badaniu SELECT w rozbiciu na subpopulacje ze względu na obecność lub brak wcześniejszego leczenia ukierunkowanego na VEGF pochodzą w przeważającej mierze z doniesienia konferencyjnego Newbold 2015.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów w rozbiciu na subpopulacje w zależności od tego, czy byli wcześniej leczeni VEGF, czy też nie.

Tab. 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w podziale na subpopulacje.

Parametr	Uprzednio nieleczeni VEGF		Uprzednio leczeni VEGF	
	LEN (n=195)	PLA (n=104)	LEN (n=66)	PLA (n=27)
Wiek, lata (mediana [zakres])	64 (27-89)	61 (40-81)	63 (36-78)	61 (21-81)
Płeć, n (%)				
męska	98 (50,3)	65 (62,5)	27 (40,9)	18 (66,7)
żeńską	97 (49,7)	47 (45,2)	39 (59,1)	9 (33,3)
Waga, kg (mediana [zakres])	73,4 (33-155)	73,0 (34-165)	72,8 (43-124)	78,7 (31-125)
ECOG PS				
0	113 (57,9)	54 (51,9)	31 (47,0)	14 (51,9)
1	74 (37,9)	48 (46,2)	30 (45,5)	13 (48,1)
2	7 (3,6)	2 (1,9)	5 (7,6)	0
3	1 (0,5)	0	0	0
Histologia				
brodawkowaty	123 (63,1)	72 (69,2)	46 (69,7)	18 (66,7)
pęcherzykowaty	72 (36,9)	32 (30,8)	20 (30,3)	9 (33,3)
Przerzuty				
do płuc	174 (89,2)	99 (95,2)	52 (78,8)	25 (92,6)
do kości	73 (37,4)	35 (33,7)	31 (47,0)	13 (48,2)
do mózgu	4 (2,1)	4 (3,9)	5 (7,6)	3 (11,1)
Uprzednia terapia VEGF ^a , n (%)				
sorafenib	-	-	51 (77,3)	21 (77,8)
sunitinib	-	-	5 (7,6)	3 (11,1)
pazopanib	-	-	3 (4,5)	2 (7,4)
inne	-	-	7 (10,6)	1 (3,7)
Czas trwania ostatniej terapii VEGF, tygodnie (mediana [zakres])	-	-	11 (0,1-61,7)	11 (2,5-44,7)
Czas od końca ostatniej terapii VEGF do pierwszej dawki LEN, n (%)				
< 3 m-cy	-	-	30 (45,5)	10 (37,0)
3-6 m-cy	-	-	18 (27,3)	4 (14,8)
≥ 6 m-cy	-	-	18 (27,3)	13 (48,1)
Czas od ostatniej progresji do randomizacji, m-ce (mediana [zakres])	0,7 (0,2-12,4) ^b	1,1 (0,2-13,6) ^c	1,2 (0,3-12,5) ^d	1,4 (0,3-11,4) ^e

Parametr	Uprzednio nieleczeni VEGF		Uprzednio leczeni VEGF	
	LEN (n=195)	PLA (n=104)	LEN (n=66)	PLA (n=27)
Całkowita dawka jodu radioaktywnego, GBq, (mediana [zakres])	11,14 (0,04-64,01) ^f	11,81 (1,85-66,01) ^g	12,95 (1,41-70,00) ^h	17,70 (3,70-40,70) ⁱ
Zmiany docelowe Suma wymiarów zmian docelowych, cm (mediana [zakres]) Liczba zmian docelowych, n (%)	56,61 (15,1-331,2)	62,19 (15,2-267,5)	63,97 (15,7-225,7)	63,97 (15,7-225,7)
1	16 (8,2)	9 (8,7)	8 (12,1)	8 (12,1)
2	95 (48,7)	46 (44,2)	19 (28,8)	19 (28,8)
3	43 (22,1)	17 (16,3)	13 (19,7)	13 (19,7)
4	21 (10,8)	23 (22,1)	17 (25,8)	17 (25,8)
5	20 (10,3)	9 (8,7)	9 (13,6)	9 (13,6)

^a Pacjentów można liczyć w wielu kategoriach; ^b n = 192; ^c n = 100; ^d n = 64; ^e n = 26; ^f n = 184; ^g n = 100; ^h n = 65; ⁱ n = 26.
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.

Wśród pacjentów leczonych lenwatynibem pacjenci wcześniej nieleczeni VEGF wykazywali porównywalną korzyść pod względem PFS do tej w przypadku wcześniejszych leczonych pacjentów. Co więcej, obie podgrupy wykazały korzyść pod względem PFS porównywalną z korzyścią uzyskaną w populacji ogólnej badania SELECT (lenwatynib: mediana 18,3 miesiąca, 95% CI: 15,1 - nie do oszacowania [NE]; placebo: mediana 3,6 miesiąca, 95% CI: 2,2-3,7; HR: 0,21, 95% CI: 0,16-0,28).

Tab. 27. Przeżycie wolne od progresji.

Subpopulacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana a	95% CI	N	Mediana a	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci uprzednio nieleczeni VEGF	195	18,7	16,4-n.e.	104	3,6	2,1-5,3	0,20 (0,14-0,27)	< 0,0001
Pacjenci uprzednio leczeni VEGF	66	15,1	8,8-n.e.	27	3,6	1,9-3,7	0,22 (0,12-0,41)	< 0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

W grupie lenwatynibu czas do pierwszej obiektywnej odpowiedzi w obu podgrupach był podobny: mediana czasu do odpowiedzi wyniosła odpowiednio 1,9 miesiąca (95% CI 1,9-3,5) i 2,0 miesiąca (95% CI 1,9-3,7) odpowiednio u pacjentów wcześniej nieleczonych VEGF i wcześniej leczonych VEGF.

Tab. 28. Czas do pierwszej obiektywnej odpowiedzi.

Subpopulacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana a	95% CI	N	Mediana a	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci uprzednio nieleczeni VEGF	195	1,9	1,9-3,5	104	1,8	b.d.	b.d.	b.d.

Subpopulacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci uprzednio leczeni VEGF	66	2,0	1,9-3,7	27	9,4	b.d.	b.d.	b.d.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

Wskaźniki obiektywnej odpowiedzi (ORR) były porównywalne w obu grupach: w ramieniu lenwatynibu ORR wynosił 65,6% i 62,1% odpowiednio u pacjentów wcześniej nieleczonych VEGF i wcześniej leczonych VEGF.

Tab. 29. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Subpopulacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pacjenci uprzednio nieleczeni VEGF	128/195 (65,6%)	1/104 (1,0%)	196,78 (26,86; 1441,75)	<0,0001	64,68 (57,75; 71,60)	<0,0001	1,55 (1,40; 1,73)
Pacjenci uprzednio leczeni VEGF	41/66 (62,1%)	1/27 (3,7%)	42,64 (5,44; 333,99)	0,0004	58,42 (44,72; 72,12)	<0,0001	1,71 (1,39; 2,24)

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

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Pacjenci wcześniej nieleczeni VEGF otrzymali więcej cykli lenwatynibu niż pacjenci wcześniej leczeni VEGF (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali VEGF: mediana 16 cykli, zakres: 1-30; pacjenci otrzymujący wcześniejsze leczenie VEGF: mediana 12,5 cykli, zakres: 1-25). Mediana dziennej dawki wyniosła 16,1 mg/dobę/pacjenta u pacjentów wcześniej nieleczonych VEGF (zakres: 6-24 mg) i 20,1 mg/dobę/pacjenta u pacjentów wcześniej leczonych VEGF (zakres: 18-24 mg).

Profile bezpieczeństwa były ogólnie porównywalne między 2 podgrupami w grupie lenwatynibu:

- odsetek pacjentów leczonych lenwatynibem, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) był porównywalny w obu podgrupach (wcześniej nieleczeni VEGF: 99,5%; wcześniej leczeni VEGF: 100%);
- odsetek pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną redukcję dawki lenwatynibu, był również podobny między podgrupami (wcześniej nieleczni VEGF: 86,7%; wcześniej leczeni VEGF: 81,8%);
- pacjenci wcześniej nieleczeni VEGF mieli krótszy średni czas do pierwszego zmniejszenia dawki (8,9 tygodnia) w porównaniu z pacjentami wcześniej leczonymi VEGF (14,8 tygodnia).

Tab. 30. Zdarzenia niepożądane w badaniu SELECT w rozbiści na subpopulacje ze względu na wcześniejsze leczenie.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pacjenci uprzednio nieleczeni VEGF							
TRAE	194/195 (99,5%)	95/104 (91,3%)	18,38 (2,29; 147,19)	0,0061	8,14 (2,65; 13,64)	0,0037	12,28 (7,33; 37,81)
TRAE ≥ 3 gr	169/195 (86,7%)	32/104 (30,8%)	14,63 (8,14; 26,29)	<0,0001	55,90 (45,83; 65,97)	<0,0001	1,79 (1,52; 2,18)
SAE	99/195 (50,8%)	26/104 (25,0%)	3,09 (1,83; 5,23)	<0,0001	25,77 (14,88; 36,65)	<0,0001	3,88 (2,73; 6,72)
TRAE withdrawal	36/195 (18,5%)	5/104 (4,8%)	4,48 (1,70; 11,81)	0,0024	13,65 (6,83; 20,48)	0,0001	7,32 (4,88; 14,64)
TRAE dose reduction	135/195 (69,2%)	5/104 (4,8%)	44,55 (17,26; 115,02)	<0,0001	64,42 (56,75; 72,10)	<0,0001	1,55 (1,39; 1,76)
TRAE interruption	165/195 (84,6%)	17/104 (16,3%)	28,15 (14,71; 53,87)	<0,0001	68,27 (59,54; 77,00)	<0,0001	1,46 (1,30; 1,68)
Pacjenci uprzednio leczeni VEGF							
TRAE	66/66 (100,0%)	23/27 (85,2%)	25,47 (1,32; 491,19)	0,0320	14,81 (1,06; 28,57)	0,0348	6,75 (3,50; 94,71)
TRAE ≥ 3 gr	58/66 (87,9%)	7/27 (25,9%)	20,71 (6,66; 64,42)	<0,0001	61,95 (43,64; 80,26)	<0,0001	1,61 (1,25; 2,29)
SAE	40/66 (60,6%)	5/27 (18,5%)	6,77 (2,28; 20,12)	0,0006	42,09 (23,28; 60,89)	<0,0001	2,38 (1,64; 4,30)
TRAE withdrawal	10/66 (15,2%)	1/27 (3,7%)	4,64 (0,56; 38,20)	0,1534	11,45 (0,24; 22,65)	0,0453	8,74 (4,41; 413,50)
TRAE dose reduction	43/66 (65,2%)	1/27 (3,7%)	48,61 (6,19; 381,58)	0,0002	61,45 (47,92; 74,97)	<0,0001	1,63 (1,33; 2,09)
TRAE interruption	52/66 (78,8%)	7/27 (25,9%)	10,61 (3,74; 30,13)	<0,0001	52,86 (33,61; 72,11)	<0,0001	1,89 (1,39; 2,98)

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

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Najczęstszymi TEAE odpowiednio u pacjentów wcześniej nieleczonych VEGF i wcześniej leczonych VEGF były nadciśnienie tętnicze (71,8% i 62,1%), biegunka (69,7% i 60,6%), zmniejszenie apetytu (54,4% i 54,5%), zmniejszenie masy ciała (52,3% i 48,5%) oraz nudności (45,1% i 51,5%).

Tab. 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT występujące u $\geq 15\%$ pacjentów.

Badanie	Pacjenci uprzednio nieleczeni VEGF (n=195)		Pacjenci uprzednio leczeni VEGF (n=66)	
	Jakiegokolwiek stopnia n (%)	Stopnia ≥ 3 n (%)	Jakiegokolwiek stopnia n (%)	Stopnia ≥ 3 n (%)
Nadciśnienie	140 (71.8)	87 (44.6)	41 (62.1)	25 (37.9)
Biegunka	136 (69.7)	15 (7.7)	40 (60.6)	9 (13.6)

Badanie	Pacjenci uprzednio nieleczeni VEGF (n=195)		Pacjenci uprzednio leczeni VEGF (n=66)	
	Jakiegokolwiek stopnia n (%)	Stopnia ≥ 3 n (%)	Jakiegokolwiek stopnia n (%)	Stopnia ≥ 3 n (%)
Spadek apetytu	106 (54,4)	14 (7,2)	36 (54,5)	4 (6,1)
Spadek wagi	102 (52,3)	27 (13,8)	32 (48,5)	8 (12,1)
Nudności	88 (45,1)	4 (2,1)	34 (51,5)	2 (3,0)
Zmęczenie	86 (44,1)	11 (5,6)	25 (37,9)	1 (1,5)
Zapalenie żołądka	75 (38,5)	10 (5,1)	21 (31,8)	1 (1,5)
Ból głowy	72 (36,9)	6 (3,1)	28 (42,4)	2 (3,0)
Wymioty	72 (36,9)	4 (2,1)	21 (31,8)	1 (1,5)
Proteinuria	70 (35,9)	24 (12,3)	18 (27,3)	4 (6,1)
Dysfonia	61 (31,3)	1 (0,5)	21 (31,8)	2 (3,0)
Zespół erytrocytostezji dłoniowo-podeszwowej	60 (30,8)	7 (3,6)	24 (36,4)	2 (3,0)
Zaparcia	57 (29,2)	1 (0,5)	18 (27,3)	0
Astenia	50 (25,6)	11 (5,6)	16 (24,2)	5 (7,6)
Ból stawów	47 (24,1)	1 (0,5)	21 (31,8)	0
Kaszel	47 (24,1)	0	15 (22,7)	0
Wysypka	42 (21,5)	0	7 (10,6)	1 (1,5)
Mialgia	40 (20,5)	4 (2,1)	10 (15,2)	0
Ból brzucha	38 (19,5)	4 (2,1)	5 (7,6)	0
Zaburzenia smaku	37 (19,0)	0	10 (15,2)	0
Ból pleców	36 (18,5)	4 (2,1)	10 (15,2)	1 (1,5)
Suchość w ustach	36 (18,5)	1 (0,5)	8 (12,1)	0
Ból jamy ustnej i gardła	35 (17,9)	1 (0,5)	6 (9,1)	0
Ból mięśniowo-kostny	32 (16,4)	1 (0,5)	10 (15,2)	0
Obrzęk obwodowy	32 (16,4)	1 (0,5)	22 (33,3)	0
Duszność	30 (15,4)	4 (2,1)	10 (15,2)	1 (1,5)
Gorączka	23 (11,8)	1 (0,5)	15 (22,7)	0
Ból nadbrzusza	29 (14,9)	2 (1,0)	12 (18,2)	0
Zawroty głowy	28 (14,4)	0	12 (18,2)	1 (1,5)
Bóle kończyn	28 (14,4)	2 (1,0)	12 (18,2)	1 (1,5)
Infekcja dróg moczowych	18 (9,2)	2 (1,0)	12 (18,2)	1 (1,5)

6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

6.1 Poszerzona analiza skuteczności

W ramach poszerzonej analizy skuteczności zdecydowano się uwzględnić 3 publikacje opisujące 1 badanie kliniczne 2 fazy:

- Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer*. 2015; 121(16):2749-56;
- Sherman EJ, Ho AL and Fury MG. A phase II study evaluating the combination of everolimus and sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013;
- Ball D, Sherman S and Jarzab B. A phase II trial of the multi-targeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): Correlation of treatment outcomes with tumor genetic analysis, serum biomarkers and pharmacokinetics. *Thyroid*. 2011; 21(A6-A7).

Skrótowną charakterystykę zidentyfikowanych badań, a także najważniejsze wyniki i wnioski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 32. Poszerzona analiza skuteczności.

Kod badania	Rodzaj badania	Populacja	Wyniki	Wnioski
Cabanillas 2015	<p>Badanie kliniczne 2 fazy: otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (30 ośrodków w 6 krajach).</p> <p>Wielkość próby: N=58</p> <p>Terapie: LEN: 24 mg QD przez minimum 8 28-dniowych cykli.</p>	<p>Do badania włączono 58 pacjentów z postępującym RR-DTC (34 mężczyźni i 24 kobiety). Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 34-77). Większość pacjentów miało wyjściowe wyniki ECOG wynoszące 0 lub 1, a tylko 7% pacjentów miało wynik 2.</p>	<p>Po co najmniej 14-miesięcznym okresie obserwacji ORR wyniósł 50% (95% CI, 37% - 63%), przy czym obejmował tylko PR. Nie zaobserwowano różnic w ORR w zależności od wieku i płci. Ponadto ORR w zależności od historii wcześniejszej terapii ukierunkowanej na VEGFR był podobny (ORR wyniósł 59% [10 z 17 pacjentów] dla tych, którzy otrzymali wcześniej terapię ukierunkowaną na VEGFR i 46% [19 z 41 pacjentów] dla tych, którzy nie otrzymali takiej terapii). Ogółem 29 pacjentów (50%) osiągnęło PR, 25 pacjentów (43%) osiągnęło SD (≥ 7 tygodni), a 16 pacjentów (28%) doświadczyło trwałej SD (≥ 23 tygodni). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 3,6 miesiąca (95% CI, 1,8-3,7 miesiąca), a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,7 miesiąca (95% CI, 8,8 miesiąca- nie osiągnięto). Mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI, 9,9-16,1 miesiący) i był podobny u pacjentów, którzy otrzymywali lub nie otrzymywali wcześniej terapii celowanej VEGFR. 6-miesięczny wskaźnik PFS wyniósł 78% (95% CI, 64%-87%), a 12-miesięczny wskaźnik PFS wyniósł 55% (95% CI, 40%-67%). W momencie analizy nie można było wiarygodnie oszacować mediany OS.</p>	<p>U pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących wcześniej leczenie VEGF, korzystny RR, mediana czasu do odpowiedzi i PFS dla LEN skłoniły do dalszych analiz w badaniu fazy III.</p>

Kod badania	Rodzaj badania	Populacja	Wyniki	Wnioski
			W tym badaniu lenwatinib miał akceptowalny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki, przerwania podawania i przerwania leczenia odpowiednio u 66%, 74% i 26% pacjentów.	

LEN - lenwatinib; QD - dziennie; RR-DTC - zróżnicowany rak tarczycy odporny na leczenie jodem radioaktywnym (ang. *radioiodine resistant differentiated thyroid cancer*); ECOG - skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); VEGFR - receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RR - wskaźnik odpowiedzi (ang. *response rate*).

6.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.2.1 VigiAccess

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.05.2020). [vigiaccess.org]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	201
Choroby serca	294
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	12
Choroby ucha i błędnika	39
Choroby endokrynologiczne	88
Choroby oka	116
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2431
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2193
Choroby wątroby i dróg żółciowych	370
Choroby układu odpornościowego	44
Infekcje i choroby pasożytnicze	719
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	447
Odchylenia w parametrach badań	1712
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1361
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	797
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	539

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby układu nerwowego	1350
Kwestie związane z produktem	6
Choroby psychiatryczne	390
Choroby nerek i dróg moczowych	487
Choroby układu rozrodczego i piersi	55
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1059
Choroby skóry i tkanki podskórnej	766
Zaburzenia społeczne	13
Procedury chirurgiczne i medyczne	34
Choroby naczyniowe	1004

6.2.2 ADRReports

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

Zestawienie przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.05.2020). [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	110
Choroby serca	140
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	6
Choroby ucha i błędnika	3
Choroby endokrynologiczne	128
Choroby oka	23
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	794
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	737
Choroby wątroby i dróg żółciowych	299
Choroby układu odpornościowego	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	236
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	114
Odchylenia w parametrach badań	574
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	565
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	150

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	284
Choroby układu nerwowego	515
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	55
Choroby nerek i dróg moczowych	346
Choroby układu rozrodczego i piersi	12
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	323
Choroby skóry i tkanki podskórnej	291
Zaburzenia społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Choroby naczyniowe	489
ŁĄCZNIE	2565

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

Dowody z zakresu efektywności praktycznej, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, są ważnym źródłem danych uzupełniającym randomizowane kontrolowane badania, w których informacje są rejestrowane w obserwacyjny sposób, w naturalnym, niekontrolowanym otoczeniu.

RCT mają swoje ograniczenia - aby zapewnić jednorodną próbę pacjentów, istnieją kryteria włączenia i wyłączenia. W związku z tym uogólnienie jest ograniczone, a dane można ekstrapolować wyłącznie na osoby spełniające kryteria włączenia do badania, co niekoniecznie odzwierciedla praktykę kliniczną lub ogół wskazanej populacji. Ponadto, badania efektywności praktycznej poszerzają ogląd bezpieczeństwa leczenia, które nie jest nadzorowane, nie jest wydawane bezpłatnie, a pacjenci nie mogą zostać wykluczeni.

Przeprowadzono kilka badań rzeczywistej praktyki w środowisku, które można uznać za wymagające, ponieważ kohorty są często małe, a pacjenci częściej mają zaawansowaną chorobę po kilku liniach leczenia. Analiza zidentyfikowanych 29 badań z zakresu efektywności praktycznej dowodzi, iż lenwatinib wykazuje znaczącą skuteczność w praktyce klinicznej wśród pacjentów z RR-DTC, a wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi w kluczowym badaniu SELECT.

Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz wyników w nich uzyskanych przedstawiono w Tab. 35. poniżej.

Tab. 35. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
<i>Europa</i>					
Schlumberger 2017 Berdelou 2017 Francja	Retrospektywny przegląd kart medycznych	RR-DTC (N=88)	Średnio 7 m-cy	<u>Mediana PFS:</u> 10 m-cy (zakres: 0, 1-14,8) <u>Najlepsza odpowiedź guza:</u> PR, n=23 (30,6%) SD, n=38 (50,6%) PD, n=11 (14,7%) <u>OSR:</u> 6 m-cy: 89% 12 m-cy: 79%	Jakiegokolwiek AE: n=44 (59%) Przerwanie leczenia: n=23 (31%) Redukcja dawki: n=44 (59%) Zgony: n=11
Denaro 2019 Włochy	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej	RR-DTC (N=6)	48 m-cy	<u>Mediana PFS:</u> 13 m-cy (zakres: 6-46) <u>Odpowiedź:</u> ORR, n=3 (50%) <u>Mediana TTR:</u> 3,6 m-ca <u>Czas trwania odpowiedzi (mediana):</u> 12,7 m-ca	Jakiegokolwiek AE: n=6 (100%) Proteinuria: n=3 (50%) Biegunka: n=6 (100%) Nudności: n=3 (50%)

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Locati 2019 Włochy	Badanie retrospektywne na pacjentach korzystających z programu indywidualnego stosowania	RR-DTC (N=94)	Od listopada 2014 do września 2016	<u>Odpowiedź:</u> PR: 36% SD: 41% PD: 14% <u>Mediana PFS:</u> 10,8 miesiąca (95% CI, 7,7-12,6) <u>Mediana OS:</u> 23,8 miesiąca (95% CI, 19,7-25,0)	TRAE: najczęstsze były zmęczenie (13,6%) i nadciśnienie (11,6%)
Giani 2018 Włochy	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej	Postępujący RR-DTC (N=74)	Średnio 16 m-cy	<u>Odpowiedź:</u> Nadal leczenia, n=30 (40,5%) PR, n=14 (47%) SD, n=12 (40%) PD, n=4 (13%)	TRAE: 93% pacjentów. Najczęstszymi AE były: zmęczenie (81%), nudności i anoreksja (74%), utrata masy ciała (68%), nadciśnienie tętnicze (67%), zaburzenia smaku (45%), biegunka (33%) i białkomocz (20%).
Balmelli 2018 Szwajcaria	Analiza programu indywidualnego stosowania w oparciu o wniosek lekarza	Przerzutowy DTC (N=13)	Początek: czerwiec 2014 obserwacja do grudnia 2015	<u>Mediana PFS:</u> 7,2 m-ca (95% CI: 0,78-13,67) <u>Mediana OS:</u> 22,7 m-ca (95% CI: 0-53,9) <u>Odpowiedź:</u> PR, n=4 (31%) SD, n=4 (31%)	Jakiegokolwiek AE: n=12 Stopnia 1-2: n=3 Stopnia 3-4: n=9 Przerwanie leczenia: n=7 (53%) Zgony: n=2 z powodu progresji
Nervo 2020a Włochy	Prospektywna analiza praktyki klinicznej	RAI-R brodawkowaty, pęcherzykowy lub słabo zróżnicowany TC (N=20)	Pomiędzy 31 lipca 2017 i 31 stycznia 2019	Mediana wskaźnika EQ-5D i wyników EQ-VAS po 3 miesiącach leczenia były niższe niż na początku leczenia, prawie wracając do wartości początkowych po 12 miesiącach.	Ogólne zwiększone postrzeżenie objawowych AE pojawiło się podczas leczenia (statystycznie istotne w przypadku bólu brzucha, osłabienia / zmęczenia, zmniejszenia apetytu i kserostomii).
Nervo 2020b	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej	Postępujący RR-DTC (N=34)	Pomiędzy czerwcem 2012 a grudniem 2018	B. d.	U 5 pacjentów (14,7%) wystąpiła objawowa potwierdzona radiologicznie choroba dróg żółciowych po medianie 4,4 miesiąca leczenia lenwatinibem [IQR 3,4-14,4 m-ca], w związku z czym przeszli oni cholecystektomię. Planowy zabieg był możliwy tylko u 2 pacj.; u pozostałych pacjentów przedoperacyjne przerwanie TKI trwało krócej niż tydzień. Po wygojeniu rany wszyscy badani wznowili leczenie. Trzech pacjentów wykazywało łagodne zmiany biochemiczne podczas dwóch poprzednich comiesięcznych wizyt kontrolnych.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Nervo 2018 Włochy	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej	Zaawansowany RR-DTC (N=12)	13,3 m-ca (IQR 10,9-19,3)	<u>PFSR:</u> 6 m-cy: 63,6% (95% CI: 29,7-84,5) 12 m-cy: 54,6% (95% CI: 22,9-78,0) <u>OSR:</u> 6 m-cy: 83,3% (95% CI: 48,2-95,6) 12 m-cy: 75,0% (95% CI: 40,8-91,2) <u>Odpowiedź:</u> PR, n=5 (41,7%) SD, n=4 (33,3%) <u>TTR:</u> 3,7 m-ca (IQR: 3,1-4 m-ce)	Jakiegokolwiek AE: n=12, (100%) ≥3. stopnia: n=10 (83,3%)
Tardelli 2017 Włochy	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Postępujący przerzutowy RR-DTC (n=33)	12 m-cy	Mediana OS: 19,9 m-ca OS w 12. m-cu: 18/33 (54,5%) <u>PD (wg kryteriów PERCIST):</u> Ogółem: 21/33 (63,6%) Po 1 m-cu: 14/21 (66,7%) <u>PR lub SD w zależności od umiejscowienia:</u> Zmiana źródłowa: 100% we wszystkich punktach czasowych (1, 2, 6 i 12 m-cy) Węzły chłonne: 82% Płuca: 89% Kości: 70%	Redukcja dawki lenwatynibu z powodu AE u wszystkich pacj. wciąż żyjących w 12. m-cu
Werner 2016 Niemcy	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Postępujący przerzutowy RR-DTC (n=9)	Średnio: 19 m-cy	<u>Odpowiedź:</u> PR: n=4 (44,4%) SD: n=2 (22,2%) PD: n=3 (33,3%)	B.d.
Sorko 2017 Austria	Prospektywne badanie obserwacyjne	RR-DTC (n=10)	Mediana: 12,8 m-cy	B.d.	Redukcja dawki z powodu AE: 100% Średni czas do pierwszej redukcji dawki: 37,5 dnia Przerwanie leczenia z powodu AE: 10% 3. stopnia TRAE: 80% 3. stopnia nadciśnienie: 50% 3. stopnia spadek apetytu: 20% 3. stopnia spadek wagi: 20% 3. stopnia proteinuria: 10%
Romanov 2016 Rosja	Retrospektywne badanie obserwacyjne	RR-DTC (N=8)	B.d.	Częściowa odpowiedź: 100%	3 pacj. zaprzestano terapii po 1 m-cu z powodu AE. 5 kontynuowano leczenie przez 3 do 6 m-cy. 100% pacj. rozwinęło nadciśnienie tętnicze.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Aydemiri 2020 Holandia	Retrospektywne badanie obserwacyjne	RR-DTC (N=39)	B.d.	Mediana PFS i mediana OS wyniosły odpowiednio 9,7 (95% przedział ufności (CI): 4,0-15,5) i 18,3 (95% CI: 4,9-31,7) miesięcy, odpowiednio odsetek odpowiedzi wynosił 38% (95% CI: 23-54%). PFS w rzeczywistej sytuacji w Holandii był porównywalny z wcześniejszymi badaniami RWE, ale gorszy od PFS, uzyskanego w badaniu SELECT (p=0,04).	Najczęstsze działania toksyczne stopnia ≥ 3 to nadciśnienie (n = 11, 28%), biegunka (n = 7, 18%), wymioty (n = 4, 10%) i choroba pęcherzyka żółciowego (n = 3, 8%).
USA					
Jasim 2017 USA	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Przerzutowy RR-DTC (N=25)	Leczenie od lutego 2015 do maja 2016	<u>Odpowiedź:</u> PR, n=10 (40%) <u>Mediana zmiany wyników QoL po 2 m-cach:</u> Zmęczenie raportowane przez pacjenta (skala 0-10): +2 (pogorszenie); zakres: -2 do +10; p<0,007 Wynik QoL: 0 (brak zmiany); zakres: +4 do -9; p=0,57	Jakiegokolwiek AE: n=21 (84%) podczas 1. m-ca terapii. Nadciśnienie: n=16 (64%) Pacjenci wymagający zmiany dawki/dodania leku przeciwnadciśnieniowego: 6 (24%)/12 (48%) Redukcja dawki: n=11 (44%)
Hudgens 2016 USA	Ankieta	RR-DTC (N=38)	B.d.	<u>Łączny wynik domen FACIT-G:</u> 1. linia: 74,03 2. linia: 69,92 <u>Indeks użyteczności zdrowia (EQ-5D):</u> 1. linia: 0,76 2. linia: 0,71 Najwyższą użyteczność zdrowia raportowano u pacj. z poprawą stanu choroby: 0,75 (spadek wartości wraz z progresją choroby)	B.d.
Robbins 2016 USA	Prospektywne badanie obserwacyjne	Postępujący przerzutowy RR-DTC (N=6)	Mediana czasu terapii: 11 m-cy (zakres 3-14 m-cy)	<u>Częściowa odpowiedź metaboliczna:</u> 100% <u>CR:</u> 0% <u>PD:</u> 0% <u>PFS w 14. m-cy:</u> 100%	<u>Najczęstsze SAE:</u> zmęczenie: 5/6 (83,3%) nadciśnienie: 4/6 (66,7%) spadek wagi: 5/6 (83,3%) czerwienica: 2/6 (33,3%) eozynofilia: 4/6 (66,7%) wzrost TSH (5/6) (83,3%) spadek liczby białych krwinek: 3/6 (50%) SAE u 4 pacj. uległy poprawie po redukcji dawki do 14 mg/d.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Kish 2020	Retrospektywna analiza kart medycznych	RR-DTC (N=252; 1. kohorta: wciąż leczeni 1. linią LEN przed datą odcięcia danych n=71; 2. kohorta: otrzymujący kolejną linię leczenia po LEN przed datą odcięcia danych: n=181)	Rozpoczęcie terapii lenwatynibem: styczeń 2016 - maj 2017 Obserwacja do października 2018.	ORR wyniósł 64,8% dla kohorty 1 i 53,6% dla kohorty 2. W kohorcie 2 <u>mediana PFS</u> od rozpoczęcia 1 l lenwatynibu wynosiła 14,0 miesiący (95% CI 12,7-15,0). ORR w terapii 2L wyniósł 15,5%. Dla kohorty 2, <u>12-, 18- i 24-miesięczny OS</u> od rozpoczęcia 1 l lenwatynibu wyniósł odpowiednio 92,8%, 81,5% i 66,9%.	B.d.
Ameryka południowa					
Jerkovich 2020 Argentyna	Retrospektywny przegląd praktyki klinicznej	RR-DTC (N=22)	Mediana czasu trwania leczenia: 7,1 m-ca (zakres 2,2-24 m-cy).	<u>Najlepszą odpowiedzią</u> była całkowita odpowiedź u jednego pacjenta (4,5%), częściowa odpowiedź u siedmiu (31,8%), stabilna choroba u siedmiu (31,8%) i postępująca choroba u sześciu (27,3%) pacjentów. <u>Mediana PFS</u> wyniosła 13,7 miesiący (95% CI 3,2-24,2).	Nadciśnienie tętnicze było najczęstszym AE (63,6%) i najczęstszym AE stopnia ≥ 3 (22,7%). Ostateczne odstawienie leku było konieczne u dwóch pacjentów z powodu nawracającego białkomoczu (9%).
Azja					
Takahashi 2020	Badanie obserwacyjne po wprowadzeniu preparatu do obrotu	DTC (n = 442) MTC (n = 28) ATC (n = 124)	Pacjenci zarejestrowani pomiędzy majem i listopadem 2015. Obserwacja przez 12 m-cy.	Mediana OS: nie osiągnięto <u>Wskaźnik 12 m-c OS</u> : 75,7 (71,3-79,5) Mediana TTF: 375,0 (302,0-511,0) <u>12 m-c kontynuacja leczenia</u> : 52,2 (47,0-57,1) CR: 10 (2,7) PR: 208 (56,5) SD: 122 (33,2) PD: 25 (6,8) ORR: 59,2 (54,03-64,30) DCR: 92,4 (89,19-94,88)	Jakiegokolwiek działania niepożądane: 434 (98,2%) Nadciśnienie: 353 (79,4%) Proteinuria: 188 (42,5%) Erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa: 174 (39,1%) Spadek apetytu: 115 (26,0%) Spadek liczby płytek krwi: 97 (21,9%) Złe samopoczucie: 88 (19,9%) Biegunka: 78 (17,6%)
Nakashima 2020 Japonia	Retrospektywny przegląd praktyki klinicznej	RR-DTC (N=16)	Leczeni lenwatynibem którzy nie żyli lub przeżyli dłużej niż pół roku od października 2017 r.	9 pacjentów zmarło po 8,9 \pm 6,1 miesiąca, a 7 przeżyło 13,0 \pm 2,0 miesiący po rozpoczęciu leczenia lenwatynibem.	Często obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem lenwatynibem. Częstymi zdarzeniami były nadciśnienie tętnicze obserwowane u 14 pacjentów, utrata apetytu u 7 pacjentów, objawy śluzówkowo-skórne, w tym zespół dłoniowo-podeszwowy u 5 pacjentów i trombocytopenia u 5 pacjentów.
Sugino 2018 Masaki 2018 Japonia	Retrospektywny przegląd praktyki klinicznej	RR-DTC (N=29)	Leczenie od maja 2015 do listopada 2016 Punkt odcięcia danych: 30 czerwca 2016	<u>PFS</u> : Mediana: 24,3 m-ca 12 m-cy: 70,9% 18 m-cy: 61,5% 24 m-ce: 61,5% <u>OS</u> : Mediana: nie osiągnięta	Jakiegokolwiek TRAE: n=29 (100%) ≥ 3 . stopnia TRAE: n=22 (75,9%)

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
				12 m-cy: 89,7% 18 m-cy: 61,5% 24 m-ce: 61,5% <u>Odpowiedź:</u> PR, n=20 (69%) SD, n=6 (20,7%) PD, n=3 (10,3%) Died, n=9 (31,0%)	
Lee 2018 Lee 2019 Korea	Retrospektywny przegląd kart medycznych	RR-DTC (N=67, z których ostatecznie analizowano 57)	Leczenie od czerwca 2015 do grudnia 2017	Mediana PFS: 5,1 m-ca (95% CI: 4,4-9,5) <u>Mediana OS:</u> 19,3 m-ca (95% CI 12,4 - n.r.) <u>Średni czas trwania odpowiedzi:</u> 6,0 ± 4,4 miesiąca <u>ORR:</u> 38%	B. d.
Kim 2019 Korea	Retrospektywny przegląd kart medycznych	DTC (N=71; LEN, n=23; SOR, n=48)	Min 6 m-cy	N.d.	4 (17,4%) pacjentów wymagało przerwania leczenia. Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (82,6%), nadciśnienie tętnicze (78,3%), reakcja skóry dłoni i stóp (56,5%), utrata masy ciała (52,2%), białkomocz (47,8%) i anoreksja (43,5%).
Somashekhar 2018 Indie	Prospektywne obserwacyjne badanie wieloośrodkowe	RR-DTC (n=450); 60% otrzymywało wcześniej TKI	Mediana czasu trwania leczenia: 11,73 m-cy; mediana obserwacji: 8 m-cy	PR: 248 (55%) SD: 154 (34%) PD: 49 (11%)	Modyfikacja dawki: 245 (53,3%) <u>Najczęstsze AE:</u> zapalenie błon śluzowych: 93,3% nadciśnienie: 86,6% biegunka: 80% zmęczenie: 45,5% wysypka: 33,3%
Thungappa 2018 Indie	Prospektywne obserwacyjne badanie jednoośrodkowe	Postępujący RR-DTC (n=15); 60% otrzymywało wcześniej sorafenib	Pacjenci leczeni pomiędzy wrześniem 2015 i styczniem 2017. 60% było leczonych przez medianę >16 m-cy	Mediana PFS: 15 m-cy <u>Odpowiedź w 6. m-cu:</u> PR: 60% SD: 40%	<u>Częste AE (stopień 1-3):</u> zapalenie błon śluzowych: 93% nadciśnienie: 66,6% zespół dłoniowo-podeszwy: 66,6% biegunka: 66,6% zmęczenie: 46,6% wysypka: 33,3% trombocytopenia: 13,3% <u>Z czego ciężkie AE (stopień 3):</u> zespół dłoniowo-podeszwy: 13,3% biegunka: 13,3% nadciśnienie: 6,67% Redukcja dawki z powodu AE: 100% Redukcja dawki z powodu AE w ciągu pierwszych 3 m-cy: 66,7%

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
					Pacjenci wciąż leczeni: 60%
Masaki 2020 Japonia	Retrospektywne badanie kohortowe jednośrodkowe	RR-DTC (N=42)	Pacjenci leczeni pomiędzy majem 2015 i lutym 2018 Mediana czasu leczenia: 14,9 (zakres: 0,4-38,4)	3-letnie OS i PFS: 51,0% i 32,4%. CR: 0 (0%) PR: 26 (62%) SD: 10 (24%) PD: 6 (14%) ORR: 26 (62%) DCR: 36 (86%) SD >23 tyg.: 26 (62%) CBR: 32 (76%)	Najczęstszym AE było nadciśnienie tętnicze (83%). Białkomocz (79%), utrata apetytu (74%), reakcja skóry dłoni i stóp (69%) i biegunka (64%) były również częstymi zdarzeniami niepożądanymi. Zdarzenia te miały głównie nasilenie stopnia 1 lub 2, przy czym nasilenie stopnia 3 było najczęstsze w białkomoczu i nadciśnieniu.
Miwa 2019 Japonia	Retrospektywne badanie obserwacyjne jednośrodkowe	RR-DTC (N=10)	Pacjenci leczeni pomiędzy styczniem 2016 i grudniem 2018	RR wyniósł 40% (częściowa odpowiedź u czterech pacjentów i stabilna choroba u sześciu), co daje DCR 100%. Siedmiu pacjentów kontynuowało leczenie lenwatinibem.	B.d.
Teo 2019 Malezja	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Postępujący RR-DTC (N=23)	Pacjenci leczeni pomiędzy listopadem 2014 i kwietniem 2014. Zakończenie zbierania danych: czerwiec 2018	47% pacjentów wykazało pozytywną odpowiedź kliniczną, 8,7% wykazało odpowiedź radiologiczną, a 82,6% wykazało odpowiedź biochemiczną. Mediana całkowitego przeżycia (OS) nie była gotowa do obliczenia, a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 23,9 miesiąca.	Częstymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) obserwowanymi we wszystkich stopniach były nadciśnienie (87,0%), zmęczenie (95,7%), białkomocz (69,6%), reakcje skórne (52,2%) i biegunka (43,5%). Prawie we wszystkich przypadkach nastąpiły przerwy w dawkowaniu i zmniejszenie dawki z powodu AE, a dokonano tego w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima®) w leczeniu pierwszej linii zróżnicowanego raka tarczycy w porównaniu do sorafenibu.

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem, porównanie przeprowadzono metodą porównania pośredniego.

Do dnia 11.05.2020, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu 1 kontrolowane badanie kliniczne porównujące lenwatynib z placebo (SELECT) oraz 1 porównujące sorafenib z placebo (DECISION).

Ponadto, zidentyfikowano 29 opracowań z zakresu efektywności praktycznej oraz 3 opracowania wtórne.

Badania SELECT i DECISION zostały ocenione w skali Cochrane jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Podwyższone ryzyko błędu systematycznego wynikało z niekompletności danych zaadresowanych.

Szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu SELECT, jak również wskutek porównania pośredniego z sorafenibem, przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem.

8.1.1 Lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające

Tab. 36. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Punkt końcowy	Lenwatynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (99% CI)	Wartość p
PFS	261	18,3	15,1- n.e.	131	3,6	2,2-3,7	0,21 (0,14-0,31)	<0,001
OS	261	n.e.	22,0- n.e.	131	n.e.	14,3- n.e.	0,62 (0,40-1,00)	<0,001

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Tab. 37. Zmienne binarne - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów osiągających PFS w danym punkcie czasowym							
6 m-cy	202/261 (77,4%)	33/131 (25,2%)	10,17 (6,23; 16,59)	<0,0001	52,20 (43,20; 61,20)	<0,0001	1,92 (1,63; 2,31)
12 m-cy	164/261 (62,8%)	14/131 (10,7%)	14,13 (7,69; 25,97)	<0,0001	52,15 (44,25; 60,05)	<0,0001	1,92 (1,67; 2,26)
18 m-cy	133/261 (51,0%)	5/131 (3,8%)	26,18 (10,37; 66,11)	<0,0001	47,14 (40,25; 54,04)	<0,0001	2,12 (1,85; 2,48)
24 m-ce	116/261 (44,4%)	n.e.					
Odsetek pacjentów osiągających OS w danym punkcie czasowym							
6 m-cy	237/261 (90,8%)	112/131 (85,5%)	1,68 (0,88; 3,18)	0,1155	5,31 (-1,67; 12,28)	0,1358	-
12 m-cy	213/261 (81,6%)	92/131 (70,2%)	1,88 (1,15; 3,07)	0,0112	11,38 (2,25; 20,51)	0,0146	8,79 (4,88; 44,49)
18 m-cy	189/261 (72,4%)	83/131 (63,4%)	1,52 (0,97; 2,37)	0,0673	9,06 (-0,82; 18,93)	0,0722	-
24 m-ce	152/261 (58,2%)	n.e.					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST							
CR	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
PR	165/261 (63,2%)	2/131 (1,5%)	110,86 (26,82; 458,23)	<0,0001	61,69 (55,48; 67,91)	<0,0001	1,62 (1,47; 1,80)
SD	60/261 (23,0%)	71/131 (54,2%)	0,25 (0,16; 0,40)	<0,0001	-31,21 (- 41,15; - 21,27)	<0,0001	3,20 (2,43; 4,70)
DSD ≥23 tyg.	40/261 (15,3%)	39/131 (29,8%)	0,43 (0,26; 0,71)	0,0009	-14,45 (- 23,41; - 5,48)	0,0016	6,92 (4,27; 18,25)
PD	18/261 (6,9%)	52/131 (39,7%)	0,11 (0,06; 0,20)	<0,0001	-32,80 (- 41,72; - 23,87)	<0,0001	3,05 (2,40; 4,19)
Nieosiągnięta ocena	14/261 (5,4%)	6/131 (4,6%)	1,18 (0,44; 3,15)	0,7396	0,78 (-3,72; 5,29)	0,7330	-
DCR	229/261 (87,7%)	73/131 (55,7%)	5,69 (3,43; 9,43)	<0,0001	32,01 (22,62; 41,40)	<0,0001	3,12 (2,42; 4,42)
CBR	209/261 (80,1%)	41/131 (31,3%)	8,82 (5,47; 14,23)	<0,0001	48,78 (39,48; 58,08)	<0,0001	2,05 (1,72; 2,53)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n.e. - nie można oszacować (ang. *not evaluable*) PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); DSD trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); CBR - współczynnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*).

Tab. 38. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane ogółem (jakiegokolwiek stopnia)							
TRAE	254/261 (97,3%)	78/131 (59,5%)	24,66 (10,77; 56,43)	<0,0001	37,78 (29,15; 46,41)	<0,0001	2,65 (2,15; 3,43)
SAE	130/261 (49,8%)	30/131 (22,9%)	3,34 (2,08; 5,37)	<0,0001	26,91 (17,50; 36,32)	<0,0001	3,72 (2,75; 5,72)
STRAE	79/261 (30,3%)	8/131 (6,1%)	6,67 (3,11; 14,30)	<0,0001	24,16 (17,24; 31,08)	<0,0001	4,14 (3,22; 5,80)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
fatal AE	20/261 (7,7%)	6/131 (4,6%)	1,73 (0,68; 4,42)	0,2524	3,08 (-1,74; 7,90)	0,2100	-
fatal TRAE	6/261 (2,3%)	0/131 (0,0%)	6,69 (0,37; 119,69)	0,1965	2,30 (0,14; 4,45)	0,0366	43,50 (22,45; 696,97)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥10% pacjentów (jakiegokolwiek stopnia)							
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	12/131 (9,2%)	20,90 (10,93; 39,95)	<0,0001	58,66 (51,14; 66,17)	<0,0001	1,70 (1,51; 1,96)
Biegunka	155/261 (59,4%)	11/131 (8,4%)	15,95 (8,20; 31,02)	<0,0001	50,99 (43,37; 58,61)	<0,0001	1,96 (1,71; 2,31)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	36/131 (27,5%)	3,80 (2,41; 5,99)	<0,0001	31,52 (21,83; 41,22)	<0,0001	3,17 (2,43; 4,58)
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	15/131 (11,5%)	7,79 (4,32; 14,06)	<0,0001	38,74 (30,58; 46,90)	<0,0001	2,58 (2,13; 3,27)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	12/131 (9,2%)	8,57 (4,51; 16,28)	<0,0001	37,20 (29,39; 45,01)	<0,0001	2,69 (2,22; 3,40)
Nudności	107/261 (41,0%)	18/131 (13,7%)	4,36 (2,50; 7,60)	<0,0001	27,26 (18,87; 35,64)	<0,0001	3,67 (2,81; 5,30)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	5/131 (3,8%)	13,95 (5,51; 35,32)	<0,0001	31,82 (25,14; 38,49)	<0,0001	3,14 (2,60; 3,98)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwowej	83/261 (31,8%)	1/131 (0,8%)	60,62 (8,33; 441,11)	0,0001	31,04 (25,19; 36,88)	<0,0001	3,22 (2,71; 3,97)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	2/131 (1,5%)	29,03 (7,01; 120,20)	<0,0001	29,51 (23,52; 35,50)	<0,0001	3,39 (2,82; 4,25)
Wymioty	74/261 (28,4%)	8/131 (6,1%)	6,08 (2,83; 13,06)	<0,0001	22,25 (15,41; 29,08)	<0,0001	4,50 (3,44; 6,49)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	8/131 (6,1%)	5,86 (2,73; 12,59)	<0,0001	21,48 (14,68; 28,28)	<0,0001	4,66 (3,54; 6,81)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	4/131 (3,1%)	10,10 (3,59; 28,44)	<0,0001	21,08 (15,12; 27,05)	<0,0001	4,74 (3,70; 6,62)
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	1/131 (0,8%)	28,55 (3,89; 209,43)	0,0010	17,24 (12,35; 22,14)	<0,0001	5,80 (4,52; 8,10)
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	2/131 (1,5%)	13,08 (3,12; 54,85)	0,0004	15,33 (10,33; 20,34)	<0,0001	6,52 (4,92; 9,68)
Wysypka	42/261 (16,1%)	2/131 (1,5%)	12,37 (2,95; 51,96)	0,0006	14,57 (9,64; 19,49)	<0,0001	6,87 (5,13; 10,38)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	11/131 (8,4%)	1,86 (0,92; 3,77)	0,0856	6,16 (-0,23; 12,56)	0,0588	-
Mialgia	38/261 (14,6%)	3/131 (2,3%)	7,27 (2,20; 24,03)	0,0011	12,27 (7,28; 17,26)	<0,0001	8,15 (5,79; 13,73)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	5/131 (3,8%)	4,03 (1,54; 10,54)	0,0044	9,98 (4,66; 15,29)	0,0002	10,02 (6,54; 21,46)
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	5/131 (3,8%)	3,77 (1,44; 9,89)	0,0069	9,21 (3,97; 14,45)	0,0006	10,86 (6,92; 25,18)
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	1/131 (0,8%)	16,88 (2,28; 125,24)	0,0057	10,73 (6,58; 14,88)	<0,0001	9,32 (6,72; 15,19)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	0/131 (0,0%)	33,37 (2,02; 550,64)	0,0142	11,11 (7,14; 15,08)	<0,0001	9,00 (6,63; 14,00)
Lysienie	29/261 (11,1%)	5/131 (3,8%)	3,15 (1,19; 8,34)	0,0209	7,29 (2,26; 12,32)	0,0045	13,71 NNT (8,11; 44,17) NNT
Niestrawność	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	1/131 (0,8%)	14,38 (1,93; 107,22)	0,0093	9,20 (5,27; 13,13)	<0,0001	10,87 (7,62; 18,97)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	0/131 (0,0%)	19,98 (1,19; 334,24)	0,0372	6,90 (3,62; 10,17)	<0,0001	14,50 (9,83; 27,61)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-
Zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia ogółem							
TRAE	198/261 (75,9%)	13/131 (9,9%)	28,53 (15,06; 54,05)	<0,0001	65,94 (58,65; 73,23)	<0,0001	1,52 (1,37; 1,71)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3. stopnia występujące u ≥ 2% pacjentów							
Nadciśnienie	109/261 (41,8%)	3/131 (2,3%)	30,60 (9,49; 98,67)	<0,0001	39,47 (32,96; 45,98)	<0,0001	2,53 (2,17; 3,03)
Biegunka	21/261 (8,0%)	0/131 (0,0%)	23,51 (1,41; 391,29)	0,0277	8,05 (4,56; 11,53)	<0,0001	12,43 (8,67; 21,92)
Zmęczenie	24/261 (9,2%)	3/131 (2,3%)	4,32 (1,28; 14,63)	0,0187	6,91 (2,56; 11,25)	0,0018	14,48 (8,89; 39,01)
Spadek apetytu	14/261 (5,4%)	0/131 (0,0%)	15,41 (0,91; 260,36)	0,0580	5,36 (2,40; 8,32)	0,0004	18,64 (12,01; 41,60)
Spadek wagi	25/261 (9,6%)	0/131 (0,0%)	28,36 (1,71; 469,61)	0,0195	9,58 (5,84; 13,32)	<0,0001	10,44 (7,51; 17,12)
Nudności	6/261 (2,3%)	1/131 (0,8%)	3,06 (0,36; 25,68)	0,3030	1,54 (-0,82; 3,89)	0,2005	-
Zapalenie żołądka	11/261 (4,2%)	0/131 (0,0%)	12,07 (0,71; 206,52)	0,0855	4,21 (1,52; 6,91)	0,0022	23,73 (14,48; 65,72)
Zespół erytrodyzestezji dtoniowo-podeszwowej	9/261 (3,4%)	0/131 (0,0%)	9,90 (0,57; 171,35)	0,1152	3,45 (0,95; 5,94)	0,0067	29,00 (16,83; 104,84)
Proteinuria	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wymioty	5/261 (1,9%)	0/131 (0,0%)	5,64 (0,31; 102,77)	0,2428	1,92 (-0,11; 3,94)	0,0641	-
Ból głowy	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Dysfonia	3/261 (1,1%)	0/131 (0,0%)	3,56 (0,18; 69,46)	0,4021	1,15 (-0,59; 2,89)	0,1956	-
Bóle stawów	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Zaburzenia smaku	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Wysypka	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Zaparcia	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Mialgia	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
Suchość w ustach	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Ból nadbrzusza	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Ból brzucha	1/261 (0,4%)	1/131 (0,8%)	0,50 (0,03; 8,06)	0,6250	-0,38 (-2,05; 1,29)	0,6551	-
Obrzęk obwodowy	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Łysienie	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Niestrawność	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Ból jamy ustnej i gardła	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Hipokalcemia	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); STRAE - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*); fatal AE - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *fatal adverse events*); fatal TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu (ang. *fatal treatment-related adverse events*).

8.1.2 Lenwatynib vs sorafenib

Tab. 39. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs sorafenib.

		lenwatynib			sorafenib			p-value		
		PR	DSD	DCR	PR	DSD	DCR	PR	DSD	DCR
PR ^a	3,97 (0,34; 46,53)	49,94 (42,15; 57,73)								
DSD ^b	0,30 (0,16; 0,57)	-23,12 (-36,17; -10,07)								
DCR ^c	2,47 (1,30; 4,72)	11,76 (-1,64; 25,16)								

[Redacted text block]

Tab. 40. Zmienne binarne - lenwatynib vs sorafenib.

Punkt końcowy	OR (95% CI)	RD (95% CI)
PR ^a	3,97 (0,34; 46,53)	49,94 (42,15; 57,73)
DSD ^b	0,30 (0,16; 0,57)	-23,12 (-36,17; -10,07)
DCR ^c	2,47 (1,30; 4,72)	11,76 (-1,64; 25,16)

^a W badaniu DECISION raportowano współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*), jednak zaznaczono, że wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter odpowiedzi częściowej.

^b W przypadku badania SELECT trwałą stabilną chorobę (DSD, ang. *durable stable disease*) zdefiniowano jako stabilną chorobę trwającą ≥ 23 tygodnie, natomiast w przypadku badania DECISION - jako stabilną chorobę trwającą ≥ 6 miesięcy. Przy założeniu, że miesiąc ma średnio 30,4 dnia, można szacować, iż 6 miesięcy odpowiada ok. 26 tygodniom. Różnicę ok. 3 tygodni w czasie trwania stabilizacji choroby przyjęto w definicjach punktów końcowych obu badań należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Punkt końcowy	OR (95% CI)	RD (95% CI)
---------------	-------------	-------------

^c Współczynnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) zgodnie z definicją obejmuje całkowite odpowiedzi, częściowe odpowiedzi oraz stabilizację choroby. W przypadku badania DECISION, DCR obejmuje trwałą stabilizację choroby, trwającą ≥ 6 miesięcy, natomiast w definicji DCR przedstawionej w badaniu SELECT nie wspomniano o ograniczeniu dotyczącym stabilizacji choroby wchodzącej w skład tego punktu końcowego. Należy to mieć na uwadze przy interpretacji wyniku.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); DSD - trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*).

Tab. 41. Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów		Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION $\geq 3.$ stopnia	
	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	84/207 (40,6%)	109/261 (41,8%)	20/207 (9,7%)
Biegunka	155/261 (59,4%)	142/207 (68,6%)	21/261 (8,0%)	11/207 (5,3%)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	103/207 (49,8%)	24/261 (9,2%)	-
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	66/207 (31,9%)	14/261 (5,4%)	5/207 (2,4%)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	97/207 (46,9%)	25/261 (9,6%)	12/207 (5,8%)
Nudności	107/261 (41,0%)	43/207 (20,8%)	6/261 (2,3%)	0/207 (0,0%)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	-	11/261 (4,2%)	-
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	83/261 (31,8%)	158/207 (76,3%)	9/261 (3,4%)	42/207 (20,3%)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	-	26/261 (10,0%)	-
Wymioty	74/261 (28,4%)	23/207 (11,1%)	5/261 (1,9%)	1/207 (0,5%)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	37/207 (17,9%)	7/261 (2,7%)	0/207 (0,0%)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	-	3/261 (1,1%)	-
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	-	0/261 (0,0%)	-
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	-	0/261 (0,0%)	-
Wysypka	42/261 (16,1%)	104/207 (50,2%)	1/261 (0,4%)	10/207 (4,8%)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	31/207 (15,0%)	1/261 (0,4%)	0/207 (0,0%)
Mialgia	38/261 (14,6%)	-	4/261 (1,5%)	-
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	-	1/261 (0,4%)	-
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	-	0/261 (0,0%)	-
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	29/207 (14,0%)	1/261 (0,4%)	3/207 (1,4%)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	-	1/261 (0,4%)	-
Łysienie	29/261 (11,1%)	139/207 (67,1%)	0/261 (0,0%)	-
Niestrawność	26/261 (10,0%)	-	0/261 (0,0%)	-
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	21/207 (10,1%)	1/261 (0,4%)	0/207 (0,0%)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	-	7/261 (2,7%)	-
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	-	7/261 (2,7%)	-
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (funkcjonalne / objawowe)	-	48/207 (23,2%)	-	11/207 (5,3%)
Świąd	-	44/207 (21,3%)	-	1/207 (0,5%)
Kaszel	-	32/207 (15,5%)	-	2/207 (1,0%)
Duszność	-	30/207 (14,5%)	-	0/207 (0,0%)
Neuropatia czuciowa	-	30/207 (14,5%)	-	10/207 (4,8%)
Ból kończyn	-	28/207 (13,5%)	-	2/207 (1,0%)
Inne zdarzenia dermatologiczne	-	27/207 (13,0%)	-	1/207 (0,5%)
Zmiana głosu	-	25/207 (12,1%)	-	2/207 (1,0%)
Gorączka	-	23/207 (11,1%)	-	1/207 (0,5%)
Ból pleców	-	22/207 (10,6%)	-	2/207 (1,0%)
Ból inny	-	22/207 (10,6%)	-	2/207 (1,0%)

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy wymienić:

- niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego;
- zidentyfikowanie wyłącznie jednego RCT oceniającego zastosowanie lenwatynibu w analizowanej populacji;
- zwiększone ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane dla obu badań (SELECT i DECISION), wynikające z niekompletności danych zaadresowanych (utrata pacjentów z obserwacji odpowiednio 14% i 25% w badaniach SELECT i DECISION);
- różnica między badaniami SELECT i DECISION polegająca na tym, iż w badaniu SELECT, w przeciwieństwie do DECISION, dopuszczalne było włączenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię przeciw VEGF; ograniczenie to minimalizuje fakt, iż przedstawiono analizę w subpopulacjach ze względu na wcześniejsze leczenie VEGFR lub jego brak;
- w badaniu DECISION około 20% pacjentów miało wyjściowo objawową chorobę, natomiast odsetek pacjentów z objawową chorobą w badaniu SELECT nie był jasny;
- ryzyko progresji choroby wśród pacjentów z obu ramion placebo (z badania SELECT i DECISION) było niespójne z biegiem czasu;
- paliatywna radioterapia (powszechnie stosowana jako część najlepszego leczenia wspomagającego w praktyce klinicznej) nie była popuszczona w badaniu SELECT;
- badania cechowały pewne różnice pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów, takie jak region geograficzny pochodzenia, czy czas od diagnozy choroby;
- założenie statystyczne proporcjonalnego ryzyka nie zostało spełnione dla żadnego z punktów końcowych z wyjątkiem nieskorygowanego przeżycia całkowitego w badaniu DECISION.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo lenwatynibu w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, Kawalec 2016 i Yu 2019.

W ramach analizy Kawalec 2016 przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie elektronicznych baz danych (PubMed, EMBASE, Cochrane Library i www.clinicaltrials.gov), a także referencji wszystkich kwalifikujących się badań opublikowanych do maja 2016 r. Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących LEN z SOR, porównanie przeprowadzono metodą pośrednią Buchera. W analizie uwzględniono randomizowane kontrolowane badania oceniające zastosowanie lenwatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radiaktywnym, a także włączono RCT odpowiednie do pośredniego porównania z sorafenibem. Lenwatynib i sorafenib są lekami o silnych dowodach skuteczności w leczeniu RRDTC. Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych lenwatynib okazał się bardziej

skuteczny niż sorafenib w terapii RRDTC. Profil bezpieczeństwa leków był akceptowalny i porównywalny.

W analizie Yu 2019 przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie skomputeryzowanych baz danych, w tym PubMed, Web of Science, Ovid, EMBASE i Cochrane Library, od początku istnienia leku do lipca 2018 r. W celu zidentyfikowania badań klinicznych. Analizowano wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia ciężkiego i ciężkiego (AE; stopień ≥ 3). Metaanalizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. W sumie do przeglądu kwalifikowało się 7 badań opublikowanych w latach 2012-2018 z udziałem 657 pacjentów. Uwzględniono dwa badania (238 pacjentów), które dotyczyły pacjentów otrzymujących 200 mg sorafenibu dwa razy na dobę i 5 badań (419 pacjentów), które obejmowały pacjentów otrzymujących 24 mg lenwatynibu na dobę. Częstotliwość działań niepożądanych była różna dla obu leków. U pacjentów w grupie sorafenibu odnotowano znacznie wyższą częstotliwość zespołu dłoniowo-podeszwowego, hipokalcemii, wysypki, podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST). W grupie lenwatynibu częściej występowała zmiana głosu, nadciśnienie, nudności i wymioty.

W analizie Fleeman 2019, stanowiącej analizę z zakresu HTA, w ramach której przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu porównanie lenwatynibu z sorafenibem, wykazano, że zarówno LEN, jak i SOR poprawiają medianę PFS w porównaniu z placebo: 18,3 m-ca (LEN) vs 3,6 m-ca (placebo) i 10,8 m-ca (SOR) vs 5,8 m-ca (placebo). Wykorzystując dane OS skorygowane o crossover, autorzy badania stwierdzili statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych LEN w porównaniu z tymi otrzymującymi placebo (SELECT), ale nie dla pacjentów leczonych SOR w porównaniu z tymi, którym podano placebo (DECISION). Zarówno lenwatynib, jak i sorafenib zwiększały częstość zdarzeń niepożądanych (AE) i konieczne było zmniejszenie dawki ($u > 60\%$ pacjentów). Wyniki badań obserwacyjnych i wtórnych były zasadniczo porównywalne z tymi z RCT. Dane dotyczące HRQoL zebrano wyłącznie w DECISION. Rozważano wykonalność porównania pośredniego LEN i SOR, ale uznano, że nie byłoby to właściwe ze względu na różnice w charakterystyce badania i pacjentów.

Zidentyfikowano ponadto 5 raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- NICE 2018: Dowody z badań klinicznych pokazują, że zarówno lenwatynib, jak i sorafenib są skuteczne w opóźnianiu postępu choroby, jednak odsetek odpowiedzi w przypadku lenwatynibu jest wyższy i może on opóźnić progresję przez dłuższy czas. Odpowiedź wiąże się z poprawą objawów, co jest istotne z perspektywy pacjentów. Oba leki wydłużają przeżycie.
- SMC 2016: Lenwatynib, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił przeżycie bez progresji u dorosłych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu.
- HAS 2015: Brak bezpośredniego badania porównującego lenwatynib z sorafenibem ze względu na ich równoczesny proces rejestracji. Biorąc pod uwagę wydłużenie

przeżycia bez progresji i poprawę profilu bezpieczeństwa, wybór pacjentów leczonych systemowo lenwatynibem powinien być uzasadniony różnymi kryteriami, w tym maksymalnym rozmiarem przerzutów (1-2 cm), objawami związanymi z chorobą i szybkością progresji.

- IQWiG 2018: Pośrednie porównanie wyniku „zgon z jakiegokolwiek przyczyny” opiera się tylko na jednym badaniu z wysokim ryzykiem błędu systematycznego. W związku z tym niepewność dostępnych danych jest zbyt wysoka, aby móc przedstawić prawidłowe wnioski o dodatkowej korzyści lub większej szkodliwości lenwatynibu w porównaniu z terapią opcjonalną. Nie ma danych do pośredniego porównania wyników dotyczących zachorowalności i jakości życia związanej ze zdrowiem, ponieważ tylko w badaniu DECISION odnotowano wyniki istotne dla pacjenta w tych kategoriach. Nie ma również przydatnych danych dotyczących punktów końcowych z zakresu działań niepożądanych (SAE, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane [CTCAE \geq 3]). W obu badaniach zdarzenia niepożądane obserwowano tylko do końca stosowania badanego leku (plus 30 dni). Jednak nie są dostępne analizy dostosowane do czasu, jedynie oceny oparte na odsetku pacjentów ze zdarzeniem (RR miary efektu). Ze względu na wyraźną różnicę w medianie czasu trwania leczenia między grupą interwencyjną a grupą placebo w obu odpowiednich badaniach (SELECT [populacja ogółem]: 13,8 vs. 3,9 miesiąca; odsetek w grupie placebo 28%, DECISION: 10,6 vs. 6,5 miesiąca; odsetek w grupie placebo 61%) oceny te są niemożliwe do przeprowadzenia. Niezależnie od tego, nie było statystycznie istotnego efektu w pośrednim porównaniu dla żadnego z wymienionych punktów końcowych.
- CADTH 2016: W porównaniu z placebo, lenwatynib wykazał korzyści kliniczne pod względem przeżycia bez progresji i możliwych do opanowania toksyczności. Komitet uznał również, że lenwatynib może przynieść ogólne korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo. Stosowanie lenwatynibu jest korzystne dla pacjentów, ponieważ zapewnia opcję terapeutyczną dla pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną, ma możliwe do opanowania działania niepożądane, jest podawany jako terapia doustna i zapewnia opóźnienie progresji choroby.

Wyniki i wnioski płynące z innych zidentyfikowanych analiz w dużej mierze pokrywają się z wynikami i wnioskami płynącymi z niniejszej analizy.

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania lenwatynibu w leczeniu pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących lenwatynib i sorafenib. Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane porównujące lenwatynib z placebo i 1 badanie porównujące sorafenib z placebo, które wykorzystano na użytek porównania pośredniego.

Siłę dowodów podwyższa fakt, iż zidentyfikowane badania SELECT (lenwatynib vs placebo) i DECISION (sorafenib vs placebo) uwzględnione w analizie są badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w dużej grupie pacjentów (odpowiednio 392 i 417 pacjentów). Badania

miały poprawnie i wyczerpująco opisaną metodykę oraz szczegółowo charakteryzowały włączonych pacjentów.

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

Sposób raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach jest prawidłowy, jednakże w przypadku zmiennych ciągłych nie pozwalał na obliczenie własnych statystyk.

Badania SELECT i DECISION zostały ocenione w skali Cochrane jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie punktacji ogólnej wynikało z wysokiego ryzyka błędu pod względem niekompletnych danych zaadresowanych: Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosiła 14% i 25% odpowiednio w SELECT i DECISION.

Zidentyfikowano dane z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy oraz doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia - europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO - VigiAccess. Zarówno dane z zakresu efektywności praktycznej, jak i dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa zdają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniu SELECT i wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz fakt, iż jest on odmienny od profilu bezpieczeństwa aktualnie stosowanej w Polsce alternatywy - sorafenibu.

9 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lenwatinibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy wśród pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym.

Wśród pacjentów z postępującym RR-DTC lenwatinib wydłużył medianę PFS o 15,7 miesiąca w porównaniu z placebo, oraz wpłynął na poprawę pod względem RR (64,8% w porównaniu z 1,5%). Lenwatinib również znacząco poprawił OS w porównaniu z placebo w zaktualizowanej analizie przeżycia z zastosowaniem korekty RPSFT dla crossover (41,6 w porównaniu z 19,1 miesiąca). Ponadto, lenwatinib zapewnia szybką i bardziej trwałą odpowiedź w porównaniu z placebo w postępującym RR-DTC, jak podano w badaniu SELECT (mediana DOR: 30,0 w porównaniu z 14,7 miesięcy). Mimo iż działania niepożądane były znaczne, większość wystąpiła na wczesnym etapie leczenia i można je było zminimalizować za pomocą modyfikacji dawki.



Prawie u wszystkich pacjentów z badań SELECT i DECISION odnotowano zdarzenia niepożądane w czasie stosowania lenwatinibu (99,6%) i sorafenibu (98,6%). Zdarzenia niepożądane takie jak zespół dłoniowo-podeszwowy występowały częściej w przypadku sorafenibu, natomiast nadciśnienie było bardziej charakterystyczne dla lenwatinibu. Pod tym względem, wybór pomiędzy sorafenibem i lenwatinibem powinien zależeć od indywidualnych uwarunkowań, m.in. takich jak ból czy lokalizacja zmian. Zróżnicowany profil bezpieczeństwa obu substancji sprawia, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia substancjami z tej grupy mają szersze spektrum wyboru, a tym samym większą szansę tolerancji leczenia.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Thyroid Neoplasms"[Mesh]	52171
#2	Thyroid Neoplasms[Text Word]	49450
#3	Neoplasm, Thyroid[Text Word]	0
#4	Neoplasm, Thyroid[Text Word] Schema: all	0
#5	Thyroid Neoplasm[Text Word]	659
#6	Neoplasms, Thyroid[Text Word]	71072
#7	Thyroid Carcinoma[Text Word]	20702
#8	Carcinoma, Thyroid[Text Word]	6
#9	Carcinomas, Thyroid[Text Word]	1
#10	Thyroid Carcinomas[Text Word]	4148
#11	Cancer of Thyroid[Text Word]	51
#12	Thyroid Cancers[Text Word]	3065
#13	Thyroid Cancer[Text Word]	25126
#14	Cancer, Thyroid[Text Word]	6
#15	Cancers, Thyroid[Text Word]	72564
#16	Cancer of the Thyroid[Text Word]	755
#17	Thyroid Adenoma[Text Word]	775
#18	Adenoma, Thyroid[Text Word]	3
#19	Adenomas, Thyroid[Text Word]	11224
#20	Thyroid Adenomas[Text Word]	456
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	79659
#22	Lenvatinib[Supplementary Concept]	260
#23	Lenvatinib[Text Word]	644
#24	Lenvima[Text Word]	15
#25	E 7080[Text Word]	3
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	645
#27	"Sorafenib"[Mesh]	4709
#28	Sorafenib[Supplementary Concept]	4709
#29	Sorafenib[Text Word]	8612
#30	BAY 43 9006[Text Word]	137
#31	BAY 43-9006[Text Word]	137

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#32	BAY 439006[Text Word]	1
#33	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	8636
#34	#26 OR #33	9009
#35	#34 AND #21	605
#36	randomized controlled trial [pt]	506207
#37	controlled clinical trial [pt]	595009
#38	randomized [tiab]	516979
#39	placebo [tiab]	212751
#40	clinical trials as topic [mesh: noexp]	191112
#41	randomly [tiab]	332532
#42	trial [ti]	216866
#43	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	1293493
#44	#35 AND #43	124

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Thyroid neoplasms] explode all trees	601
#2	Thyroid neoplasms	733
#3	Neoplasm, thyroid	280
#4	Thyroid neoplasm	280
#5	Neoplasms, thyroid	733
#6	Thyroid carcinoma	819
#7	Carcinoma, thyroid	819
#8	Carcinomas, thyroid	87
#9	Thyroid carcinomas	87
#10	Cancer of thyroid	1633
#11	Thyroid cancers	176
#12	Thyroid cancer	1633
#13	Cancer, thyroid	1633
#14	Cancers, thyroid	176
#15	Cancer of the thyroid	1581
#16	Thyroid adenoma	119
#17	Adenoma, thyroid	119
#18	Adenomas, thyroid	48
#19	Thyroid adenomas	48
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2140
#21	Lenvatinib	248

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#22	Lenvima	7
#23	E 7080	211
#24	#21 OR #22 OR #23	459
#25	MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees	456
#26	Sorafenib	1710
#27	BAY 43 9006	80
#28	BAY 439006	80
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	1720
#30	#24 OR #29	2093
#31	#30 AND #20	146

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	""thyroid cancer'/exp OR 'thyroid cancer'"	107841
#2	""lenvatinib'/exp"	2260
#3	""sorafenib'/exp"	29563
#4	#2 OR #3	30602
#5	#1 AND #4	2339
#6	#5 AND 'human'/de"	2235
#7	#6 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)"	1063

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Thyroid Neoplasms"[Mesh]	52171
#2	Thyroid Neoplasms[Text Word]	49450
#3	Neoplasm, Thyroid[Text Word]	0
#4	Neoplasm, Thyroid[Text Word] Schema: all	0
#5	Thyroid Neoplasm[Text Word]	659
#6	Neoplasms, Thyroid[Text Word]	71072
#7	Thyroid Carcinoma[Text Word]	20702

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Carcinoma, Thyroid[Text Word]	6
#9	Carcinomas, Thyroid[Text Word]	1
#10	Thyroid Carcinomas[Text Word]	4148
#11	Cancer of Thyroid[Text Word]	51
#12	Thyroid Cancers[Text Word]	3065
#13	Thyroid Cancer[Text Word]	25126
#14	Cancer, Thyroid[Text Word]	6
#15	Cancers, Thyroid[Text Word]	72564
#16	Cancer of the Thyroid[Text Word]	755
#17	Thyroid Adenoma[Text Word]	775
#18	Adenoma, Thyroid[Text Word]	3
#19	Adenomas, Thyroid[Text Word]	11224
#20	Thyroid Adenomas[Text Word]	456
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	79659
#22	Lenvatinib[Supplementary Concept]	260
#23	Lenvatinib[Text Word]	644
#24	Lenvima[Text Word]	15
#25	E 7080[Text Word]	3
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	645
#27	#21 AND #26	277

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Thyroid neoplasms] explode all trees	601
#2	Thyroid neoplasms	733
#3	Neoplasm, thyroid	280
#4	Thyroid neoplasm	280
#5	Neoplasms, thyroid	733
#6	Thyroid carcinoma	819
#7	Carcinoma, thyroid	819
#8	Carcinomas, thyroid	87
#9	Thyroid carcinomas	87
#10	Cancer of thyroid	1633
#11	Thyroid cancers	176
#12	Thyroid cancer	1633
#13	Cancer, thyroid	1633
#14	Cancers, thyroid	176

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#15	Cancer of the thyroid	1581
#16	Thyroid adenoma	119
#17	Adenoma, thyroid	119
#18	Adenomas, thyroid	48
#19	Thyroid adenomas	48
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2140
#21	Lenvatinib	248
#22	Lenvima	7
#23	E 7080	211
#24	#21 OR #22 OR #23	459
#25	#20 AND #24	92

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"thyroid cancer'/exp OR 'thyroid cancer'"	107841
#2	"lenvatinib'/exp"	2260
#3	#1 AND #2	824

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Thyroid Neoplasms"[Mesh]	52171
#2	Thyroid Neoplasms[Text Word]	49450
#3	Neoplasm, Thyroid[Text Word]	0
#4	Neoplasm, Thyroid[Text Word] Schema: all	0
#5	Thyroid Neoplasm[Text Word]	659
#6	Neoplasms, Thyroid[Text Word]	71072
#7	Thyroid Carcinoma[Text Word]	20702
#8	Carcinoma, Thyroid[Text Word]	6
#9	Carcinomas, Thyroid[Text Word]	1
#10	Thyroid Carcinomas[Text Word]	4148
#11	Cancer of Thyroid[Text Word]	51
#12	Thyroid Cancers[Text Word]	3065
#13	Thyroid Cancer[Text Word]	25126

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Cancer, Thyroid[Text Word]	6
#15	Cancers, Thyroid[Text Word]	72564
#16	Cancer of the Thyroid[Text Word]	755
#17	Thyroid Adenoma[Text Word]	775
#18	Adenoma, Thyroid[Text Word]	3
#19	Adenomas, Thyroid[Text Word]	11224
#20	Thyroid Adenomas[Text Word]	456
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	79659
#22	Lenvatinib[Supplementary Concept]	260
#23	Lenvatinib[Text Word]	644
#24	Lenvima[Text Word]	15
#25	E 7080[Text Word]	3
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	645
#27	#21 AND #26	277
#28	#27 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	9

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane Library, 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Thyroid neoplasms] explode all trees	601
#2	Thyroid neoplasms	733
#3	Neoplasm, thyroid	280
#4	Thyroid neoplasm	280
#5	Neoplasms, thyroid	733
#6	Thyroid carcinoma	819
#7	Carcinoma, thyroid	819
#8	Carcinomas, thyroid	87
#9	Thyroid carcinomas	87
#10	Cancer of thyroid	1633
#11	Thyroid cancers	176
#12	Thyroid cancer	1633
#13	Cancer, thyroid	1633
#14	Cancers, thyroid	176
#15	Cancer of the thyroid	1581
#16	Thyroid adenoma	119
#17	Adenoma, thyroid	119
#18	Adenomas, thyroid	48
#19	Thyroid adenomas	48

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2140
#21	Lenvatinib	248
#22	Lenvima	7
#23	E 7080	211
#24	#21 OR #22 OR #23	459
#25	#20 AND #24	92

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase, 11.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"'thyroid cancer'/exp OR 'thyroid cancer'"	107841
#2	"'lenvatinib'/exp"	2260
#3	#1 AND #2	824
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	36

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

SELECT (lenwatinib vs placebo)

publikacje pełnotekstowe

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):621-30.

Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, Dutcus CE, Gianoukakis A. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:61-68.

Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, Dutcus CE, Teng A, Gianoukakis AG, Sherman SI. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017 Apr;56(1):121-128.

Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Jun;25(6):699-704.

abstrakty konferencyjne

Newbold K, Elisei R, Taylor MH, Krzyzanowska M, Shah MH, Hoff AO, Robinson B, Dutcus C, Song J, Hughes B. Efficacy and safety of lenvatinib for the treatment of patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer with and without prior VEGF-targeted therapy. *Asia-pacific journal of clinical oncology*. 2015. 11

Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, Suzuki T, Ren M, Misir S, Wirth LJ. Impact of lung metastasis on overall survival (OS) in the phase III SELECT study with lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). *Annals of oncology*. 2019;30:v756.

Wirth LJ, Leboulleux S, Kiyota N, Tahara M, Muro K, Ahn M-J, Ando Y, Taylor MH, Takahashi S, Kim S-B, et al. Influence of tumor size and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) at baseline on patient (pt) outcomes in lenvatinib-treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). *Journal of clinical oncology*. 2019;37.

DECISION (sorafenib vs placebo)

publikacje pełnotekstowe

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, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally

advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28.

Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park DJ, Shong YK, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Meinhardt G, Schlumberger M, Brose MS. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Dec;22(6):877-87.

abstrakty konferencyjne

Brose MS, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK. 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. *Journal of clinical oncology*. 2014(32).

Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, de la Fouchardiere C, 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* 27 (Supplement 6): vi328-vi350, 2016.

Badania efektywności praktycznej

Nakashima 2020

Nakashima Y, Ando T, Nozaki A. Age, Symptomatic Metastatic Disease, and Malignant Pleural Effusion as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Treated with Lenvatinib Bring me the horizon, *Acta Medica Nagasakiensia* 2020 Volume 63 Issue 2 Pages 71-77.

Nervo 2020a

Nervo A, Ragnia A, Piovesan A. Quality of Life during Treatment with Lenvatinib for Thyroid Cancer: The Patients' Perspective beyond the Medical Evaluation, *European Thyroid Journal*, 2020.

Nervo 2020b

Nervo A, Ragni A, Gallo M. Symptomatic Biliary Disorders During Lenvatinib Treatment for Thyroid Cancer: An Underestimated Problem, *Thyroid* 2020 Feb;30(2):229-236.

Takahashi 2020

Takahashi S, Tahara M, Ito K. Safety and Effectiveness of Lenvatinib in 594 Patients with Unresectable Thyroid Cancer in an All-Case Post-Marketing Observational Study in Japan, *Adv Ther* (2020) 37:3850-3862.

Schlumberger 2017

Schlumberger MB, A. Borget, I. Godbert, Y. Nguyen, T. Garcia, M. Chougnet, N. Cécile; Ferru, A. Leenhardt. Chabre, Olivier. Huillard, Olivier. Leboulleux, Sophie. Lenvatinib for the treatment of radio-iodine refractory thyroid cancer in real-life after phase III trial. *World Congress on Thyroid Cancer Boston, USA*. 27-30 July 2017. OP90.

Berdelou A, Borget I, Godbert Y, et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid*. 2018; 28(1):72-8.

Balmelli 2018

Balmelli C, Railic N, Siano M, et al. Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer-A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program. *Journal of Cancer*. 2018; 9(2):250.

Denaro 2019

Denaro N, Latina A, Cesario F, Bramardi F, Corrado L, Borretta G, Merlano MC. Lenvatinib Long-Term Responses in Refractory Thyroid Cancer: Our Mono-Institutional Real-Life Experience with the Multidisciplinary Approach and Review of Literature. *Oncology*. 2019;97(4):206-210.

Giani 2018

Giani C, Valerio L, Pieruzzi L, Agate L, Viola D, Bottici V, Piaggi P, Lorusso L, Cappagli V, Puleo L, Matrone A, Mazzeo S, Contillo BP, Ribechini A, Vitti P, Molinaro E, Elisei R. Lenvatinib therapy in progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid carcinoma: Analysis of 74 cases followed in a single centre. *European Thyroid Journal* (2018) 7 Supplement 1 (30). Date of Publication: 2018.

Nervo 2018

Nervo A, Gallo M, Sama MT, et al. Lenvatinib in Advanced Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Snapshot of Real-life Clinical Practice. *Anticancer research*. 2018; 38(3):1643-9.

Kim 2019

Kim SY, Kim SM, Chang H, Kim BW, Lee YS, Chang HS, Park CS. Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Use of Lenvatinib and Sorafenib in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 12;10:384.

Lee 2018

Lee E, Kim S, Kim B, Kim M, Lim D, Kim M, Shin D, Kang H, Ahn B, Kim S, Ahn H, Park Y. Rapid progressive disease showed good response to lenvatinib treatment for radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer in a lesion-based evaluation: Korean multicenter retrospective study. *Thyroid* (2018) 28 Supplement 1 (A137-A138). Date of Publication: 1 Oct 2018.

Lee EK, Kim SM, Kim BH, Kim MJ, Lim DJ, Kim MH, Shin DY, Kang HC, Ahn BC, Kim SW, Ahn HY, Park YJ. Lesion-Based Evaluation Predicts Treatment Response to Lenvatinib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Korean Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*. 2019 Oct 1. doi: 10.1089/thy.2019.0022. [Epub ahead of print]

Locati 2019

Locati LD, Piovesan A, Durante C, Bregni M, Castagna MG, Zovato S, Giusti M, Ibrahim T, Puxeddu E, Fedele G, Pellegriti G, Rinaldi G, Giuffrida D, Verderame F, Bertolini F, Bergamini C, Nervo A, Grani G, Rizzati S, Morelli S, Puliafito I, Elisei R. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-

refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *European Journal of Cancer* (2019) 118 (35-40). Date of Publication: 1 Sep 2019.

Masaki 2018

Masaki C, Sugino K, Ishigaki T, Tanaka T, Ogimi Y, Akaishi J, Yabuta T, Tomoda C, Suzuki A, Matsuzo K, Uruno T, Ohkuwa K, Kitagawa W, Nagahama M, Ito K. Single institution experience of lenvatinib for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal* (2018) 7 Supplement 1 (86). Date of Publication: 2018.

Tardelli 2017

Tardelli E, Puccini G, Boni G, et al. The role of [18F]FDG PET/CT in monitoring therapy with lenvatinib in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *Clin Trans Imag*. 2017; 5:537.

Tardelli E, Puccini G, Boni G, et al. The role of [18F]FDG PET/CT in monitoring therapy with Lenvatinib in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(2):S392.

Werner 2016

Werner RA, Luckerath K, Schmid JS, et al. Thyroglobulin fluctuations in patients with iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma on lenvatinib treatment - initial experience. *Sci Rep*. 2016; 6:28081.

Sorko 2017

Sorko S, Gallowitsch H-J, Kohlfuerst S, et al. Lenvatinib-therapy for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer - our experiences with Lenvima® at the department of nuclear medicine and endocrinology in Klagenfurt, Austria. 40th Annual Meeting of the ETA. 2017. Issue.

Romanov 2016

Romanov I, Isaev P, Mudunov A and A. O. Lenvatinib in routine clinical practice at treatment of patients with radioactive iodine refractory high-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(S1).

Jasim 2017

Jasim S, Ariza N, Hilger C, et al. Post-registration outcomes in differentiated thyroid cancer (DTC) patients treated with lenvatinib. 86th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Denver, USA. 21 -25 September 2016. Oral 11.

Jasim S, Iniguez-Ariza NM, Hilger CR, Chintakuntlawar AV, Ryder MM, Morris JC III, and Bible KC. 2017. Optimizing lenvatinib therapy in patients with metastatic radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancers. *Endocr.Pract.*, 23(10): 1254-1261.

Hudgens 2016

Hudgens S, Forsythe A, Bird A and Taylor M. Quality of survival in radioiodine-refractory thyroid cancer patients treated with lenvatinib. *Thyroid*. 2016; 26(A-64).

Robbins 2016

Robbins RJ, Shakil J, Fisher R, et al. Response of progressive metastatic differentiated thyroid carcinoma to lenvatinib. 86th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Denver, Colorado, United States. September 21-25 2016.

Sugino 2018

Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Clinical factors related to the efficacy of tyrosine kinase inhibitor therapy in radioactive iodine refractory recurrent differentiated thyroid cancer patients. *Endocrine Journal*. 2018; 65(3):299-306.

Somashekhar 2018

Somashekhar SP, Rauthan A, Agarwal A, et al. A prospective observational multicentric pan India study of lenvatinib in radioiodine refractory advanced differentiated thyroid cancer. ASCO Annual Meeting. Chicago, Illinois, United States. 2018.

Thungappa 2018

Thungappa SC, Shashidhara HP, Thippeswamy R, et al. Indian experience of lenvatinib in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer. ASCO Annual Meeting. 2018. Issue.

Werner 2016

Werner RA, Lückerrath K, Schmid JS, Higuchi T, Kreissl MC, Grelle I, Reiners C, Buck AK, Lapa C. Thyroglobulin fluctuations in patients with iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma on lenvatinib treatment - initial experience. *Sci Rep*. 2016 Jun 16;6:28081.

Kish 2020

Kish JK, Chatterjee D, Wan Y, Yu HT, Liassou D, Feinberg BA. Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States. *Adv Ther*. 2020 May 7.

Jerkovich 2020

Jerkovich F, Califano I, Bueno F, Carrera JM, Giglio R, Abelleira E, Pitoia F. Real-life use of lenvatinib in patients with differentiated thyroid cancer: experience from Argentina. *Endocrine*. 2020 Apr 6.

Masaki 2020

Masaki C, Sugino K, Saito N, Akaishi J, Hames KY, Tomoda C, Suzuki A, Matsuzaki K, Urano T, Ohkuwa K, Kitagawa W, Nagahama M, Ito K. Efficacy and Limitations of Lenvatinib Therapy for Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Experiences. *Thyroid*. 2020 Feb;30(2):214-221.

Aydemirli 2020

Aydemirli MD, Kapiteijn E, Ferrier KRM, Ottevanger PB, Links TP, van der Horst-Schrivers ANA, Broekman KE, Groenwold RHH, Zwaveling J. Effectiveness and toxicity of lenvatinib in refractory thyroid cancer: Dutch real-life data. *Eur J Endocrinol*. 2020 Feb;182(2):131-138.

Teo 2019

Teo YK, Ishak WZBW. Lenvatinib, in treating advanced malignant thyroid tumours, real life experience from University Malaya Medical Centre. *Annals of oncology*. 2019;30;vi133-vi134.

Miwa 2019

Miwa K, Fukahori M, Tanaka T, Nagasu S, Ushijima T, Shigetou K, Ono T, Umeno H, Torimura T, Akagi Y. Experience of lenvatinib therapy for patients with differentiated thyroid cancer in our hospital. *Annals of Oncology* (2019) 30 Supplement 6 (vi133). Date of Publication: 1 Oct 2019; 2019 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting 18-20 July 2019, Kyoto, Japan.

Opracowania wtórne

Kawalec 2016

Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Dec;16(12):1303-1309.

Yu 2019

Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019 Feb 14;11:1525-1532.

Fleeman 2019

Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Duarte R, Shenoy A. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer.* 2019 Dec 12;19(1):1209.

Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Hounscome J, Duarte R, Shenoy A. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2020 Jan;24(2):1-180.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bockisch 2014	Bockisch A, Brose MS, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): the phase III DECISION trial. 2014, 122(3).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
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 Aug 11;11:349.	Opis projektu badania DECISION.
Brose 2013	Brose M.S., Nutting C., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., De La Fouchardiere C., Pacini F., Paschke R., Shong Y.K., Sherman S.L., Smit J.W.A., Chung J.W., Siedentop H., Molnar I., Schlumberger M. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. Journal of Clinical Oncology (2013) 31:18 SUPPL. 1.	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Brose 2015	Brose MS, Teng A, Rietschel P, Habra MA. Lenvatinib and the effect of age on overall survival for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2015(25).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Brose 2015	Brose MS, Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Elisei R, Newbold K, Kiyota N, Hoff AO, Dutcus C. Effect of age and lenvatinib treatment on overall survival for patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer in SELECT. Journal of clinical oncology. 2015 (33).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.

Brose 2016	Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK. 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. <i>Annals of oncology</i> . 2016(27)	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Brose 2017	Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 Aug 10;35(23):2692-2699.	Subpopulacja starszych pacjentów w badaniu SELECT.
Brose 2019	Brose MS, Schlumberger M, Jeffers M, Kappeler C, Meinhardt G, Peña CEA. Analysis of Biomarkers and Association With Clinical Outcomes in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Subanalysis of the Sorafenib Phase III DECISION Trial. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 Sep 26.	Publikacja dotyczy prognozy na podstawie biomarkerów.
Cabanillas 2015	Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, Martins RG, Pacini F, Robinson B, McCaffrey JC, Shah MH, Bodenner DL, Topliss D, Andresen C, O'Brien JP, Ren M, Funahashi Y, Allison R, Elisei R, Newbold K, Licitra LF, Sherman SI, Ball DW. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. <i>Cancer</i> . 2015 Aug 15;121(16):2749-56.	Badanie jednoramienne.
Capdevila 2019	Capdevila J, Matos I, Mancuso FM, Iglesias C, Nuciforo P, Zafon C, Palmer HG, Ogbah Z, Muinos L, Hernando J, Villacampa G, Peña CE, Tabernero J, Brose MS, Schlumberger M, Vivancos A. Identification Of Expression Profiles Defining Distinct Prognostic Subsets Of Radioactive-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer From The Decision Trial. <i>Mol Cancer Ther</i> . 2019 Sep 20. pii: molcanther.0211.2019.	Publikacja dotyczy prognozy na podstawie biomarkerów.
Elisei 2015	Elisei R, Schlumberger M, Tahara M, Robinson B, Brose M, Dutcus C, Zhu J, Newbold K, Kiyota N, Kim S-B. Subgroup analysis according to differentiated thyroid cancer histology in phase 3 (SELECT) trial of lenvatinib. 38 (25-26).	Subpopulacje pacjentów ze względu na histologię raka z badania SELECT.

Gianoukakis 2016	Gianoukakis AG, Mathias E, Dutcus CE, Young L, Kalantari P, Yoon S. Response to lenvatinib treatment in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RRDTC). Clinical endocrinology. Conference: endocrine society of australia annual scientific meeting 2016. Australia. 201786(68).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Guo 2015	Guo M, Sherman S, Wirth L, Schlumberger M, Dutcus C, Robinson B, Tahara M, Latimer N. Overall survival gain with lenvatinib vs. placebo in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): an updated analysis. European journal of cancer. 2015(51).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Habra 2014	Habra MA, Schlumberger M, Wirth L, Robinson B, Brose MS Taylor MH, Gianoukakis AG, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, De Las Heras B. Phase 3 study of (e7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT): results and subgroup analysis of patients from North America. 2014. 24 (A100-A101).	Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Habra 2015	Habra MA, Song J, Rietschel P. Outcomes by site of metastasis for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib versus placebo: results from a phase 3, randomized trial. 2015. 25(A23-A24).	Subpopulacje pacjentów ze względu na lokalizację przerzutów z badania SELECT.
Kappeler 2015	Kappeler C, Healy DP, Baumer C, Meinhardt G, Elisei R, Schlumberger M, Brose MS. Analysis of tumor growth rate for radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer patients receiving placebo and/or sorafenib in the phase III DECISION study. 2015, 33(15)	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Kappeler 2016	Kappeler C, Meinhardt G, Elisei R, Brose M, Schlumberger M. Tumor growth rate analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for thyroid cancer patients receiving placebo or sorafenib in the phase 3 DECISION trial. Annals of oncology. 2016 (27)	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Kiyota 2015	Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, Wirth L, Robinson B, Sherman S, Suzuki T, Fujino K, Gupta A, Hayato S, Tahara M. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Sci. 2015 Dec;106(12):1714-21.	Subpopulacja pacjentów z Japonii.

Kiyota 2015	Kiyota N., Robinson B., Shah M., Hoff A.O., Taylor M., Li D., Dutcus C., Lee E.K., Kim S.B., Tahara M. Defining 131I-refractory differentiated thyroid cancer: Efficacy and safety of lenvatinib by 131I-refractory criteria in the SELECT trial. <i>European Journal of Cancer</i> (2015) 51 SUPPL. 3 (S578).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Kiyota 2017	Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, Dutcus CE, Lee EK, Kim SB, Tahara M. Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. <i>Thyroid</i> . 2017 Sep;27(9):1135-1141.	Publikacja dotyczy zdefiniowania raka opornego na leczenie jodem.
Newbold 2014	Newbold K, Robinson B, Schlumberger M, Tahara M, Brose MF, Elisei R, Dutcus, De Las Heras B, Zhu J, Habra MA. Phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT): results and subgroup analysis of patients from Europe. <i>European thyroid journal</i> . 2014. 3(213).	Subpopulacja pacjentów z Europy z badania SELECT.
Reuter 2017	Reuter C, Yu X, Baig M, Dutcus CE, Baseline characteristics of responders and nonresponders from the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT. <i>European journal of cancer</i> . 2017(72).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Reuter 2018	Reuter C, Yu X, Baig M, Young L, Dutcus C. An analysis of the baseline characteristics and outcomes, by responders and nonresponders, from the phase 3 study of (E7080) Lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). <i>Clinical endocrinology</i> . 2018(89).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Robinson 2015	Robinson BG, Schlumberger M, Sherman SI, Tahara M, Wirth L, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Dutcus CE, Zhu J. Open-label extension phase outcomes of the phase 3 select trial of lenvatinib in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer. 2015,36.	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Robinson 2016 a	Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus CE, Song J, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Capdevila J, Sherman SI, Tahara M. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2016 Nov;101(11):4103-4109.	Publikacja dotyczy wielkości guza.

Robinson 2016 b	Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus C, Binder T, Guo M, Taylor MH, Kim S-B, Krzyzanowska MK, Capdevila J. Responses in specific metastases following treatment with lenvatinib: results from the phase 3 select trial. Asia-pacific journal of clinical oncology. 2016, 12.	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Savvides 2013	Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, Fu P, Wright JJ, Chapman R, Wasman J, Dowlati A, Remick SC. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. Thyroid. 2013 May;23(5):600-4.	Niezmierznicowany rak tarczycy.
Schlumberger 2013	Schlumberger M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Worden F, Bockisch A. A randomized, double-blind, placebo controlled phase iii trial (decision) of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. European thyroid journal. 2013. 2 (76).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Schlumberger 2014	Schlumberger M, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK. Exploratory analysis of outcomes for patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) receiving open -label sorafenib post-progression on the phase III decision trial. European thyroid journal. 2014(3).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Schlumberger 2014	Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., Dutcus C.E., De Las Heras B., Zhu J., Habra M.A., Newbold K., Shah M.H., Hoff A.O., Gianoukakis A.G., Kiyota N., Taylor M.H., Kim S.-B., Krzyzanowska M.K., Sherman S.I. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). Journal of Clinical Oncology (2014) 32:15 SUPPL. 1. Date of Publication: 20 May 2014	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
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 Nov;167(5):643-50.	Badanie jednoramienne.

Shah 2009	Shah M.H., Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V., Hall N.C., King M., Stevens R., Liang J., Wakely Jr. P.E., Vasko V.V., Saji M., Rittenberry J., Wei L., Arbogast D., Collamore M., Wright J.J., Grever M. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2009) 27:10 (1675-1684).	Doniesienie konferencyjne.
Sherman 2011	Sherman S.I., Jarzab B., Cabanillas M.E., Licitra L.F., Pacini F., Martins R., Robinson B., Ball D., McCaffrey J., Shah M.H., Bodenner D., Allison R., Newbold K., Elisei R., O'Brien J.P., Schlumberger M. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2011) 29:15 SUPPL. 1.	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Sherman 2011	Sherman S.I., Jarzab B., Cabanillas M.E., Licitra L., Pacini F., Martins R.G., Robinson B., Ball D.W., McCaffrey J.C., Shah M.H., Bodenner D.L., Allison R., Newbold K., Elisei R., Gold A., Andresen C., O'Brien J.P., Schlumberger M. E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC); Results of a multi-center phase II trial. <i>European Thyroid Journal</i> (2011) (74).	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Sherman 2014	Sherman SI, Tahara M, Wirth L, Robinson B, Brose MF, Elisei R, Dutcus CE, De Las Heras B, Zhu J, Habra MA. Analyses of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131-I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). <i>European thyroid journal</i> . 2014. 3(74-75).	Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Tahara 2017	Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, Dutcus CE, Hihara T, McGrath S, Matijevic M, Kadowaki T, Funahashi Y, Sherman SI. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. <i>Eur J Cancer</i> . 2017 Apr;75:213-221.	Analiza biomarkerów.
Tahara 2017	Tahara M., Brose M., Wirth L., Suzuki T., Fujino K., Batty N., Dutcus C., Young L., Gianoukakis A. Impact of duration of dose interruption on the efficacy of lenvatinib (LEN) in a phase III study in patients (pts) with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> (2017) 13 Supplement 4 (139-140). Date of Publication: 1 Nov 2017	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.

Wirth 2018	Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, Newbold K, Kiyota N, Dutcus CE, Mathias E, Guo M, Sherman SI, Schlumberger M. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). Cancer. 2018 Jun 1;124(11):2365-2372.	Publikacja dotyczy występowania nadciśnienia.
Worden 2014	Worden FP, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park DJ. Safety and tolerability of sorafenib for treatment of locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC): detailed analyses from the phase III DECISION trial. Journal of clinical oncology. 2014. 32 -15 SUPPL. 1.	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania DECISION, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.
Yeung 2015	Yeung KT, Cohen EE. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. Clin Cancer Res. 2015 Dec 15;21(24):5420-6.	Praca pogładowa.
Young 2016	Young L, Habra M. Outcomes by site of metastasis for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib versus placebo: results from a phase 3, randomized trial. Asia-pacific journal of clinical oncology 2016(12) VL: 12.	Doniesienie konferencyjne. Publikacja poboczna do badania SELECT, która nie wnosi nic ponad informacje zawarte w głównej publikacji.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Goldwirt 2018	Goldwirt L, Madelain V, Chougnet C, Benichou T, Sauvageon H, Mourah S. Real-life tolerance and plasma exposure assessment of lenvatinib in thyroid metastatic cancer patients. Fundamental and Clinical Pharmacology (2018) 32 Supplement 1 (34). Date of Publication: 1 Jun 2018.	Dotyczy stężenia lenwatinibu w osoczu.
Hotte 2019	Hotte SJ., Winquist E, Lemieux B, Laurie SA, Bouganim N, Chua N, Brassard M, Ruether JD, Lamond N, Ezzat S, Klimo P, Lim H, Massicotte M-H, Wong R, Lam P, Yap B, Krzyzanowska MK. Prescription and treatment patterns of lenvatinib (L) in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (rDTC): A retrospective analysis of the Canadian Patient Support Program (PSP)	Analiza wzorców dawkowania, brak relewantnych punktów końcowych.

	Annals of Oncology (2019) 30 Supplement 5 (v756-v757). Date of Publication: 1 Oct 2019. Abstract Book of the 44th ESMO Congress (ESMO 2019) 27 September - 1 October 2019, Barcelona, Spain.	
Iwasaki 2018	Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Nakayama H, Toda S, Masudo K. Lenvatinib as a novel treatment for anaplastic thyroid cancer: A retrospective study. Oncology Letters (2018) 16:6 (7271-7277). Date of Publication: 1 Dec 2018.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z anaplastycznym rakiem tarczycy.
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. Oncology Letters (2019) 17:6 (5292-5300). Date of Publication: 1 Jun 2019.	Niewłaściwa interwencja: różne inhibitory kinazy tyrozynowej.
Iyer 2018	Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Habra MA, Zafereo M, Gross N, Hess KR, Gule-Monroe M, Williams MD, Cabanillas ME. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid (2018) 28:1 (79-87). Date of Publication: 1 Jan 2018.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z anaplastycznym rakiem tarczycy.
Marina 2019	Marina M, Serra MF, Rio PD, Ceresini G. Evaluation of the QTc interval during lenvatinib treatment in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: reports from the real-life clinical practice. Future Oncol. 2019 Aug;15(24s):7-12.	Dotyczy wyłącznie długości odcinka QTc.
Nagahama 2019	Nagahama M, Ozeki T, Suzuki A, Sugino K, Niioka T, Ito K, Miura M. Association of lenvatinib trough plasma concentrations with lenvatinib-induced toxicities in Japanese patients with thyroid cancer. Med Oncol. 2019 Mar 27;36(5):39.	Dotyczy stężenia lenwatinibu w osoczu.
Oh 2019	Oh HS, Shin DY, Kim M, Park SY, Kim TH, Kim BH, Kim EY, Kim WB, Chung JH, Shong YK, Lim DJ, Kim WG. Extended Real-World Observation of Patients Treated with Sorafenib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma and Impact of Lenvatinib Salvage Treatment: A Korean Multicenter Study. Thyroid. 2019 Oct 8.	Publikacja dotyczy terapii sorafenibem, natomiast lenwatinib stosowano wyłącznie ratunkowo.
Piovesan 2019	Piovesan A. Lenvatinib in differentiated thyroid carcinoma: The Italian experience. Future Oncology (2019) 15:24s (1-2). Date of Publication: 2019.	Praca poglądowa.

Song 2020	Song E, Kim M, Kim EY, Kim BH, Shin DY, Kang HC, Ahn BC, Kim WB, Shong YK, Jeon MJ, Lim DJ. Lenvatinib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma and Candidate Biomarkers Associated with Survival: A Multicenter Study in Korea. <i>Thyroid</i> . 2020 May;30(5):732-738.	Większość pacjentów stosowała sorafenib przed rozpoczęciem terapii lenwatinibem.
-----------	---	--

Opracowania wtórne

Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
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. <i>Thyroid</i> . 2013 Apr;23(4):392-407.	Brak danych do wykorzystania.
Bai 2019	Bai Y, Li J-Y, Li 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, Vol. 10, (No. 41), pp: 4205-4212	Brak wyników dla porównania lenwatinibu z sorafenibem. Brak ocenianych w przedmiotowej analizie punktów końcowych.
Bhutani 2018	Bhutani M.K., Rajora P., Soni D., Pan J.J. Value in Health (2018) 21 Supplement 3 (S15-S16). Date of Publication: 1 Oct 2018 ISPOR Europe 2018.	Abstrakt konferencyjny.
Capozzi 2019	Capozzi M, De Divitiis C, Ottaiano A, et al. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. <i>Cancer Manag Res</i> . 2019;11:3847-3860.	Brak danych do wykorzystania.
Jayarangaiah 2019	Jayarangaiah A, Sidhu G, Brown J, Barrett-Campbell O, Bahtiyar G, Youssef I, Arora S, Skwiersky S, McFarlane SI. Therapeutic options for advanced thyroid cancer. <i>Int J Clin Endocrinol Metab</i> . 2019;5(1):26-34.	Przegląd nie nosi znamion systematyczności.
Kawalec 2016	Kawalec Efficacy and safety profile of lenvatinib and sorafenib in the treatment of adult patients with advanced radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). <i>Value in Health</i> (2016) 19:7 (A708).	Abstrakt konferencyjny.
Lin 2019	Lin S, Shen J, Zhao W. Evaluating the effectiveness of targeted therapies for thyroid carcinoma: an updated meta-analysis, <i>Annals of Translational Medicine</i> , Vol 7, No 24 (December 2019).	Brak jest wyników dla porównania lenwatinibu z sorafenibem. Badanie dotyczy różnych nowotworów tarczycy, a nie tylko nowotworu stanowiącego przedmiot wniosku.

Thomas 2014	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 Mar;19(3):251-8.	Publikacja dotyczy wyłącznie sorafenibu.
Tsoli 2019	Tsoli M, Alexandraki KI, Spei ME, Kaltsas GA, Daskalakis K. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Horm Metab Res</i> . 2019 Oct 30.	Brak danych do wykorzystania.
Yu 2019	Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Manag Res</i> . 2019 Feb 14;11:1525-1532.	Brak danych do wykorzystania.
Zhu 2016	Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K, & Xiao Y. (2016). Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i> , 7(28), 44545-44557.	Publikacja dotyczy wyłącznie lenwatinibu.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Data ostatniego przeszukiwania: 13.05.2020.

clinicaltrials.gov

Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02966093	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131 I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China	Lenwatinib	Placebo	Nie	-	Aktywne, nie rekrutuje
NCT01321554	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (SELECT)	Lenwatinib	Placebo	Tak	Tahara 2019 Tahara 2017 Robinson 2016 Kiyota 2015 Schlumberger 2015	Ukończone

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
E7080-G000-303	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	Lenwatinib	Placebo	Tak	-	Aktywne

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

Tab. 56. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SELECT	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza jednego z następujących podtypów DTC: raka brodawkowatego tarczycy (PTC) lub raka pęcherzykowego tarczycy (FTC). • Mierzalna choroba zgodnie z RECIST 1.1, potwierdzona przez niezależny komitet radiograficzny. • Choroba oporna na leczenie jodem radioaktywnym. • Udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem świadomej zgody (okno przesiewowe +1 miesiąc). • Wcześniejsze leczenie za pomocą 0 lub 1 ukierunkowanego leczenia naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) lub naczyniowych śródbłonkowych receptorów czynnika wzrostu (VEGFR). • Stan sprawności wg ECOG: 0 do 2. • Odpowiednio kontrolowane ciśnienie krwi ($\leq 150/90$ mmHg). • Odpowiednie funkcje nerek, wątroby, szpiku kostnego i krzepnięcia krwi, zgodnie z protokołem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rak anaplastyczny lub rdzeniasty tarczycy. • 2 lub więcej wcześniejszych terapii ukierunkowanych na VEGF/VEGFR. • Jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 21 dni lub dowolny lek eksperymentalny podawany w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
DECISION	<ul style="list-style-type: none"> • Zróżnicowany rak tarczycy zlokalizowany lub z przerzutami (komórki brodawkowate, pęcherzykowe i Hurthle'a). • Słabo zróżnicowane i inne rodzaje raków tarczycy (np. ITC, TCV itp.) kwalifikowały się, pod warunkiem że w histologii nie ma rdzeniastego różnicowania ani cech anaplastycznych. • Progresja w ciągu 14 miesięcy wg kryteriów RECIST. • Oporność na radioaktywny jod. 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologiczne podtypy raka tarczycy inne niż zróżnicowane (tj. np. rak anaplastyczny i rdzeniasty, chłoniak lub mięsak). • Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe inhibitorami kinazy tyrozynowej, przeciwciałami monoklonalnymi (zarejestrowanymi lub eksperymentalnymi) ukierunkowanymi na VEGF lub receptory VEGF lub inne ukierunkowane leki.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe raka tarczycy z zastosowaniem chemioterapii (dozwolona jest chemioterapia niskimi dawkami w celu uwrażliwienia na promieniowanie) lub talidomid, lub dowolna jego pochodna.

DTC - zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*); PTC - brodawkowy rak tarczycy (ang. *papillary thyroid cancer*); FTC - pęcherzykowy rak tarczycy (ang. *follicular thyroid cancer*); RECIST - radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*); VEGFR - receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*); ECOG - skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ITC - incydentalny rak tarczycy (ang. *incidental thyroid carcinoma*); TCV - wielkokomórkowy wariant pęcherzykowego raka tarczycy (ang. *tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 57. Wyjściowe dane demograficzne.

	Lenwatinib vs placebo (SELECT)		Sorafenib vs placebo (DECISION)	
	Lenwatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Sorafenib (N=207)	Placebo (N=210)
Wiek (lata)				
Mediana (zakres)	64 (b.d.)	61 (b.d.)	63 (24-82)	63 (30-87)
Płeć, n (%)				
Mężczyźni	125 (47,9)	75 (57,3)	104 (50,2)	95 (45,2)
Kobiety	136 (52,1)	56 (42,7)	103 (49,8)	115 (54,8)
Pochodzenie geograficzne, n (%)				
Europa	131 (50,2)	64 (48,9)	124 (59,9)	125 (59,5)
Ameryka Północna	77 (29,5)	39 (29,8)	36 (17,4)	36 (17,1)
Inne	53 (20,3)	28 (21,4)	47 (22,7)	49 (23,3)
Pochodzenie etniczne, n (%)				
Biali	B.d.	B.d.	123 (59,4)	128 (61,0)
Azjaci	B.d.	B.d.	47 (22,7)	52 (24,8)
Czarni	B.d.	B.d.	6 (2,9)	5 (2,4)
Latynosi	B.d.	B.d.	2 (1,0)	2 (1,0)
Nie raportowano	B.d.	B.d.	29 (14,0)	23 (11,0)
Typ histologiczny, n (%)*				
Brodawkowaty rak tarczycy	132 (50,6)	68 (51,9)	118 (57,0)	119 (56,7)
Nisko zróżnicowany rak tarczycy	28 (10,7)	19 (14,5)	24 (11,6)	16 (7,6)
Pęcherzykowaty rak tarczycy, inny niż z komórek Hürthle'a	53 (20,3)	22 (16,8)	13 (6,3)	19 (9,0)
Z komórek Hürthle'a	48 (18,4)	22 (16,8)	37 (17,9)	37 (17,6)
Inne	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (8,3%)	20 (9,5)
ECOG PS, n (%)				
0 lub 1	248 (95,0)	129 (98,5)	199 (96,1)	203 (96,6)
2 lub 3**	13 (5,0)	2 (1,5)	7 (3,4)	6 (2,9)
Wcześniejsza terapia przeciw VEGFR/VEGFR, n (%)				
0	195 (74,7)	104 (79,4)	200 (96,6)	204 (97,1)
1	66 (25,3)	27 (20,6)	B.d.***	B.d.***
Wcześniejsza radioterapia, n (%)				
Jakakolwiek	B.d.	B.d.	83 (40,1)	91 (43,3)
Rozsiew poza tarczycę, n (%)				
Zmiany w kościach	104 (39,8)	48 (36,6)	57 (27,5)	56 (26,7)
Zmiany w płucach	226 (86,6)	124 (94,7)	178 (86,0)	181 (86,2)

* W badaniu DECISION dwóm pacjentom w grupie sorafenibu i jednemu w grupie placebo przypisano dwie różne histologie na podstawie wielu próbek.

** W badaniu DECISION raportowano wyłącznie wartości 0, 1 i 2, a więc w wierszu „2 lub 3” wartość dotyczy wyłącznie pacjentów z oceną równą 2.

*** W badaniu DECISION w ramieniu sorafenibu 7 (3,4%) miało wcześniejszą terapię systemową a w ramieniu placebo 6 (2,9%), nie mniej brakuje informacji o typie terapii

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 58. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	SELECT		DECISION	
	Lenwatynib	Placebo	Sorafenib	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	261	131	207	209
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	261	131	207	209
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	261	131	207	210
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	261	131	207	209
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]*	45 (17)	4 (3)	75 (36)	22 (11)
Liczba pacjentów, którzy kontynuowali leczenie [n (%)] [^]	122 (47)	8 (6)	43 (21)	23 (11)
Przyczyny nieukończenia badania [n (%)]*				
Progresja choroby	-	-	21 (10)	3 (1)
Działania niepożądane	37 (14)	3 (2)	31 (15)	5 (2)
Utrata z obserwacji	4 (2)	-	3 (1)	1 (0)
Wycofanie zgody	4 (2)	-	12 (6)	10 (5)
Zgon	-	-	6 (3)	2 (1)
Inne	-	1 (1)	2 (1)	1 (0)

* Odsetek wszystkich pacjentów, którzy byli randomizowani.

[^] W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 59. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	SELECT	DECISION	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy			
Przeżycie wolne od progresji choroby	+	+	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i>) jest definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej radiograficznej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Skuteczność - drugorzędowe punkty końcowe			
Przeżycie całkowite	+	+	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny.
Odpowiedź całkowita	+		Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i>) została zdefiniowana i oceniona jako niknięcie wszystkich docelowych zmian. Wszelkie zajęte chorobowo węzły chłonne (docelowe lub inne) muszą mieć redukcję w krótszej osi do <10 mm.
Częściowa odpowiedź	+	+	Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i>) została zdefiniowana jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego.
Stabilizacja choroby	+	+	Stabilizacja choroby (SD, ang. <i>Stable Disease</i>) została zdefiniowana jako zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.
Trwała stabilizacja choroby	+	+	Trwała stabilizacja choroby (DSD, ang. <i>Durable Stable Disease</i>) została zdefiniowana jako zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD utrzymująca się ≥ 23 tygodni.
Progresja choroby	+		Progresja choroby (PD, ang. <i>Progressed Disease</i>) została zdefiniowana jako zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia.
Wskaźnik kontroli choroby	+	+	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>Disease Control Rate</i>) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę na interwencję terapeutyczną.
Odsetek pacjentów z PFS	+		Ocena odsetka pacjentów, u których przeżycie wolne od progresji utrzymuje się w 6, 12, 18 i 24 miesiącu analizy.
Odsetek pacjentów z OS	+		Ocena odsetka pacjentów, u których przeżycie całkowite utrzymuje się w 6, 12, 18 i 24 miesiącu analizy.

Punkt końcowy	SELECT	DECISION	Komentarz
Wskaźnik korzyści klinicznej	+		Odsetek korzyści klinicznych (CBR, ang. <i>Clinical-Benefit Rate</i>) obliczono jako odpowiedź całkowitą plus odpowiedź częściową plus trwałą stabilną chorobę.
Czas do pierwszej obiektywnej odpowiedzi	+		Czas do pierwszej obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>Time to first objective response</i>) raportowano jako mediana miesiący i 95% przedział ufności.
Czas trwania odpowiedzi		+	Czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. <i>Duration of Response</i>) raportowano jako mediana miesiący i 95% przedział ufności.
Czas do progresji		+	Czas do progresji (TTP, ang. <i>Time to Progression</i>) raportowano jako mediana miesiący i 95% przedział ufności.
Bezpieczeństwo			
Zdarzenia niepożądane	+		Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była oceniana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Oceniane punkty końcowe (każdy w zróżnicowaniu ze względu na ciężkość: jakiegokolwiek stopnia, min. 3. stopnia).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 60. Metodyka badań.

Badanie	SELECT	DECISION
Metoda badania	Badanie III razy, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo.	Badanie III razy, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	21 krajów (Ameryka Północna i Południowa, Europa, Azja i Australia).	77 ośrodków z 18 krajów.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	392/392/392	417/416/417
Czas obserwacji	W momencie odciążenia danych (15.11.2013 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 17,1 m-ca (95% CI: 16,0 do 17,6; IQR: 14,4 do 20,4) w grupie lenwatinibu i 17,4 m-ca (95% CI: 15,9 do 19,0; IQR: 14,8 do 20,4) w grupie placebo.	Mediana czasu leczenia wyniosła 10,6 m-ca (zakres, 0,07-31,1) dla sorafenibu i 6,5 m-ca (zakres, 0,4-30,4) dla placebo.
Populacja	Dorośli pacjenci z postępującym rakiem tarczycy, który był oporny na jod-131.	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym opornym na RAI postępującym w ciągu ostatnich 14 miesięcy zróżnicowanym rakiem tarczycy.
Porównywane interwencje	Lenwatinib 24 mg/dobę w 28-dniowych cyklach. Placebo w 28-dniowych cyklach.	Sorafenib 400 mg/2 x na dobę. Placebo.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak.	Tak.
Metody statystyczne	Tak.	Tak.
Uzasadnienie liczebności próby	Przynajmniej 214 przypadki progresji lub zgony wśród 392 pacjentów były wymagane na użytek pierwszorzędowej analizy przeżycia bez progresji choroby.	Wymagano 267 zdarzeń PFS od 420 randomizowanych pacjentów.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Eisai Inc.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Bayer HealthCare Pharmaceuticals i Onyx Pharmaceuticals Inc.
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Hipoteza	Superiority.	Superiority.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
SELECT	niskie*	niskie*	niskie**	niskie [§]	wysokie [^]	niskie	wysokie
DECISION	niskie ^{^^}	niskie ^{^^}	niskie**	niskie [§]	wysokie [#]	niskie	wysokie

* Randomizację blokową przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej.

** Badanie było opisane jako podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów).

§ Wyniki badań obrazowych były oceniane przez zaślepiiony niezależny komitet.

[^] Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 14%.

^{^^} Randomizację przeprowadzono poprzez interaktywny system głosowy.

[#] Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 25%.

Legenda:

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

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

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 62. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 63. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

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

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa lenwatynibu (Lenvima®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2020.

EMA

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lenvima (mogące wystąpić u więcej niż 3 na 10 osób) to nadciśnienie, biegunka, zmniejszenie apetytu i masy ciała, zmęczenie, nudności, białkomocz, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, dysfonia, ból głowy i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Najważniejsze poważne działania niepożądane to niewydolność nerek i zaburzenia ich czynności; zaburzenia związane z sercem i krążeniem, takie jak niewydolność serca, zakrzepy w tętnicach prowadzące do udaru mózgu lub zawału serca, krwawienie w mózgu, zespół znany jako „zespół tylnej odwracalnej encefalopatii” charakteryzujący się bólem głowy, splątaniem, napadami i utratą wzroku, niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa (uszkodzenie mózgu spowodowane niewydolnością wątroby), udar i zawał serca.

Lenvima nie może być przyjmowana przez kobiety karmiące piersią. [EMA Lenvinma]

FDA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych lenwatynibem z HCC ($\geq 20\%$) w kolejności malejącej częstości były nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu, bóle stawów, bóle mięśni, zmniejszenie masy ciała, ból brzucha, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, białkomocz, dysfonia, zdarzenia krwotoczne, niedoczynność tarczycy i nudności.

Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszystkie poważne zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem jleku do systemu raportowania MedWatch FDA. [FDA Lenvima]

Lareb

W niderlandzkiej bazie Lareb zidentyfikowano 5 zgłoszeń dotyczących kwestii bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu Lenvima. 3 zgłoszenia dotyczyły zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, natomiast 2 dotyczyły poważnych zdarzeń:

- zespół ręka-stopą: 1;
- ropień: 1;
- ostry brzuch: 1;
- biegunka: 2;
- zapalenie jelit: 1;
- nudności: 1;
- ból w górnej części brzucha: 1;
- przetoka: 1;
- zmniejszenie masy ciała: 1;
- zakrzep w śródczaszkowej zatoce żyłnej: 1.

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

Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające

Tab. 64. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Punkt końcowy	Lenwatynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PFS	261	18,3	15,1-n.e.	131	3,6	2,2-3,7	0,21 (0,14-0,31)	<0,001
OS	261	n.e.	22,0-n.e.	131	n.e.	14,3-n.e.	0,62 (0,40-1,00)	<0,001

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Tab. 65. Zmienne binarne - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów osiągających PFS w danym punkcie czasowym							
6 m-cy	202/261 (77,4%)	33/131 (25,2%)	10,17 (6,23; 16,59)	<0,0001	52,20 (43,20; 61,20)	<0,0001	1,92 (1,63; 2,31)
12 m-cy	164/261 (62,8%)	14/131 (10,7%)	14,13 (7,69; 25,97)	<0,0001	52,15 (44,25; 60,05)	<0,0001	1,92 (1,67; 2,26)
18 m-cy	133/261 (51,0%)	5/131 (3,8%)	26,18 (10,37; 66,11)	<0,0001	47,14 (40,25; 54,04)	<0,0001	2,12 (1,85; 2,48)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
24 m-ce	116/261 (44,4%)	n.e.					
Odsetek pacjentów osiągających OS w danym punkcie czasowym							
6 m-cy	237/261 (90,8%)	112/131 (85,5%)	1,68 (0,88; 3,18)	0,1155	5,31 (-1,67; 12,28)	0,1358	-
12 m-cy	213/261 (81,6%)	92/131 (70,2%)	1,88 (1,15; 3,07)	0,0112	11,38 (2,25; 20,51)	0,0146	8,79 (4,88; 44,49)
18 m-cy	189/261 (72,4%)	83/131 (63,4%)	1,52 (0,97; 2,37)	0,0673	9,06 (-0,82; 18,93)	0,0722	-
24 m-ce	152/261 (58,2%)	n.e.					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST							
CR	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
PR	165/261 (63,2%)	2/131 (1,5%)	110,86 (26,82; 458,23)	<0,0001	61,69 (55,48; 67,91)	<0,0001	1,62 (1,47; 1,80)
SD	60/261 (23,0%)	71/131 (54,2%)	0,25 (0,16; 0,40)	<0,0001	-31,21 (- 41,15; - 21,27)	<0,0001	3,20 (2,43; 4,70)
DSD ≥23 tyg.	40/261 (15,3%)	39/131 (29,8%)	0,43 (0,26; 0,71)	0,0009	-14,45 (- 23,41; -5,48)	0,0016	6,92 (4,27; 18,25)
PD	18/261 (6,9%)	52/131 (39,7%)	0,11 (0,06; 0,20)	<0,0001	-32,80 (- 41,72; - 23,87)	<0,0001	3,05 (2,40; 4,19)
Nieemożliwa ocena	14/261 (5,4%)	6/131 (4,6%)	1,18 (0,44; 3,15)	0,7396	0,78 (-3,72; 5,29)	0,7330	-
DCR	229/261 (87,7%)	73/131 (55,7%)	5,69 (3,43; 9,43)	<0,0001	32,01 (22,62; 41,40)	<0,0001	3,12 (2,42; 4,42)
CBR	209/261 (80,1%)	41/131 (31,3%)	8,82 (5,47; 14,23)	<0,0001	48,78 (39,48; 58,08)	<0,0001	2,05 (1,72; 2,53)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n.e. - nie można oszacować (ang. *not evaluable*) PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); DSD trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); CBR - współczynnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*).

Tab. 66. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane ogółem (jakiegokolwiek stopnia)							
TRAE	254/261 (97,3%)	78/131 (59,5%)	24,66 (10,77; 56,43)	<0,0001	37,78 (29,15; 46,41)	<0,0001	2,65 (2,15; 3,43)
SAE	130/261 (49,8%)	30/131 (22,9%)	3,34 (2,08; 5,37)	<0,0001	26,91 (17,50; 36,32)	<0,0001	3,72 (2,75; 5,72)
STRAE	79/261 (30,3%)	8/131 (6,1%)	6,67 (3,11; 14,30)	<0,0001	24,16 (17,24; 31,08)	<0,0001	4,14 (3,22; 5,80)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
fatal AE	20/261 (7,7%)	6/131 (4,6%)	1,73 (0,68; 4,42)	0,2524	3,08 (-1,74; 7,90)	0,2100	--
fatal TRAE	6/261 (2,3%)	0/131 (0,0%)	6,69 (0,37; 119,69)	0,1965	2,30 (0,14; 4,45)	0,0366	43,50 (22,45; 696,97)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥10% pacjentów (jakiegokolwiek stopnia)							
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	12/131 (9,2%)	20,90 (10,93; 39,95)	<0,0001	58,66 (51,14; 66,17)	<0,0001	1,70 (1,51; 1,96)
Biegunka	155/261 (59,4%)	11/131 (8,4%)	15,95 (8,20; 31,02)	<0,0001	50,99 (43,37; 58,61)	<0,0001	1,96 (1,71; 2,31)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	36/131 (27,5%)	3,80 (2,41; 5,99)	<0,0001	31,52 (21,83; 41,22)	<0,0001	3,17 (2,43; 4,58)
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	15/131 (11,5%)	7,79 (4,32; 14,06)	<0,0001	38,74 (30,58; 46,90)	<0,0001	2,58 (2,13; 3,27)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	12/131 (9,2%)	8,57 (4,51; 16,28)	<0,0001	37,20 (29,39; 45,01)	<0,0001	2,69 (2,22; 3,40)
Nudności	107/261 (41,0%)	18/131 (13,7%)	4,36 (2,50; 7,60)	<0,0001	27,26 (18,87; 35,64)	<0,0001	3,67 (2,81; 5,30)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	5/131 (3,8%)	13,95 (5,51; 35,32)	<0,0001	31,82 (25,14; 38,49)	<0,0001	3,14 (2,60; 3,98)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwy	83/261 (31,8%)	1/131 (0,8%)	60,62 (8,33; 441,11)	0,0001	31,04 (25,19; 36,88)	<0,0001	3,22 (2,71; 3,97)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	2/131 (1,5%)	29,03 (7,01; 120,20)	<0,0001	29,51 (23,52; 35,50)	<0,0001	3,39 (2,82; 4,25)
Wymioty	74/261 (28,4%)	8/131 (6,1%)	6,08 (2,83; 13,06)	<0,0001	22,25 (15,41; 29,08)	<0,0001	4,50 (3,44; 6,49)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	8/131 (6,1%)	5,86 (2,73; 12,59)	<0,0001	21,48 (14,68; 28,28)	<0,0001	4,66 (3,54; 6,81)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	4/131 (3,1%)	10,10 (3,59; 28,44)	<0,0001	21,08 (15,12; 27,05)	<0,0001	4,74 (3,70; 6,62)
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	1/131 (0,8%)	28,55 (3,89; 209,43)	0,0010	17,24 (12,35; 22,14)	<0,0001	5,80 (4,52; 8,10)
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	2/131 (1,5%)	13,08 (3,12; 54,85)	0,0004	15,33 (10,33; 20,34)	<0,0001	6,52 (4,92; 9,68)
Wysypka	42/261 (16,1%)	2/131 (1,5%)	12,37 (2,95; 51,96)	0,0006	14,57 (9,64; 19,49)	<0,0001	6,87 (5,13; 10,38)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	11/131 (8,4%)	1,86 (0,92; 3,77)	0,0856	6,16 (-0,23; 12,56)	0,0588	-
Mialgia	38/261 (14,6%)	3/131 (2,3%)	7,27 (2,20; 24,03)	0,0011	12,27 (7,28; 17,26)	<0,0001	8,15 (5,79; 13,73)
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	5/131 (3,8%)	4,03 (1,54; 10,54)	0,0044	9,98 (4,66; 15,29)	0,0002	10,02 (6,54; 21,46)

Punkt końcowy	Lenwatinib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	5/131 (3,8%)	3,77 (1,44; 9,89)	0,0069	9,21 (3,97; 14,45)	0,0006	10,86 (6,92; 25,18)
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	1/131 (0,8%)	16,88 (2,28; 125,24)	0,0057	10,73 (6,58; 14,88)	<0,0001	9,32 (6,72; 15,19)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	0/131 (0,0%)	33,37 (2,02; 550,64)	0,0142	11,11 (7,14; 15,08)	<0,0001	9,00 (6,63; 14,00)
Lysienie	29/261 (11,1%)	5/131 (3,8%)	3,15 (1,19; 8,34)	0,0209	7,29 (2,26; 12,32)	0,0045	13,71 NNT (8,11; 44,17) NNT
Niestrawność	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	1/131 (0,8%)	14,38 (1,93; 107,22)	0,0093	9,20 (5,27; 13,13)	<0,0001	10,87 (7,62; 18,97)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	0/131 (0,0%)	19,98 (1,19; 334,24)	0,0372	6,90 (3,62; 10,17)	<0,0001	14,50 (9,83; 27,61)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-
Zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia ogółem							
TRAE	198/261 (75,9%)	13/131 (9,9%)	28,53 (15,06; 54,05)	<0,0001	65,94 (58,65; 73,23)	<0,0001	1,52 (1,37; 1,71)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3. stopnia występujące u ≥ 2% pacjentów							
Nadciśnienie	109/261 (41,8%)	3/131 (2,3%)	30,60 (9,49; 98,67)	<0,0001	39,47 (32,96; 45,98)	<0,0001	2,53 (2,17; 3,03)
Biegunka	21/261 (8,0%)	0/131 (0,0%)	23,51 (1,41; 391,29)	0,0277	8,05 (4,56; 11,53)	<0,0001	12,43 (8,67; 21,92)
Zmęczenie	24/261 (9,2%)	3/131 (2,3%)	4,32 (1,28; 14,63)	0,0187	6,91 (2,56; 11,25)	0,0018	14,48 (8,89; 39,01)
Spadek apetytu	14/261 (5,4%)	0/131 (0,0%)	15,41 (0,91; 260,36)	0,0580	5,36 (2,40; 8,32)	0,0004	18,64 (12,01; 41,60)
Spadek wagi	25/261 (9,6%)	0/131 (0,0%)	28,36 (1,71; 469,61)	0,0195	9,58 (5,84; 13,32)	<0,0001	10,44 (7,51; 17,12)
Nudności	6/261 (2,3%)	1/131 (0,8%)	3,06 (0,36; 25,68)	0,3030	1,54 (-0,82; 3,89)	0,2005	-
Zapalenie żołądka	11/261 (4,2%)	0/131 (0,0%)	12,07 (0,71; 206,52)	0,0855	4,21 (1,52; 6,91)	0,0022	23,73 (14,48; 65,72)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwowej	9/261 (3,4%)	0/131 (0,0%)	9,90 (0,57; 171,35)	0,1152	3,45 (0,95; 5,94)	0,0067	29,00 (16,83; 104,84)
Proteinuria	26/261 (10,0%)	0/131 (0,0%)	29,59 (1,79; 489,60)	0,0180	9,96 (6,16; 13,76)	<0,0001	10,04 (7,27; 16,23)
Wymioty	5/261 (1,9%)	0/131 (0,0%)	5,64 (0,31; 102,77)	0,2428	1,92 (-0,11; 3,94)	0,0641	-
Ból głowy	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Dysfonia	3/261 (1,1%)	0/131 (0,0%)	3,56 (0,18; 69,46)	0,4021	1,15 (-0,59; 2,89)	0,1956	-
Bóle stawów	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Zaburzenia smaku	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wysypka	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Zaparcia	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Mialgia	4/261 (1,5%)	0/131 (0,0%)	4,60 (0,25; 86,02)	0,3075	1,53 (-0,36; 3,42)	0,1120	-
Suchość w ustach	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Ból nadbrzusza	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Ból brzucha	1/261 (0,4%)	1/131 (0,8%)	0,50 (0,03; 8,06)	0,6250	-0,38 (-2,05; 1,29)	0,6551	-
Obrzęk obwodowy	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Lysienie	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Niestrawność	0/261 (0,0%)	0/131 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,17; 1,17)	1,0000	-
Ból jamy ustnej i gardła	1/261 (0,4%)	0/131 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,43)	0,7998	0,38 (-1,01; 1,77)	0,5891	-
Hipokalcemia	7/261 (2,7%)	0/131 (0,0%)	7,75 (0,44; 136,76)	0,1620	2,68 (0,41; 4,96)	0,0208	37,29 (20,17; 245,67)
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	2/131 (1,5%)	1,78 (0,36; 8,68)	0,4771	1,16 (-1,72; 4,03)	0,4305	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); STRAE - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*); fatal AE - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *fatal adverse events*); fatal TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu (ang. *fatal treatment-related adverse events*).

Sorafenib vs najlepsze leczenie wspomagające

Tab. 67. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Punkt końcowy	Sorafenib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Median a	95% CI	N	Median a	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PFS	207	10,8	b.d.	210	5,4	b.d.	0,59 (0,45; 0,76)	<0,0001
OS	207	n.r.	b.d.	210	n.r.	b.d.	0,80 (0,54; 1,19)	0,14

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Tab. 68. Zmienne binarne - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Punkt końcowy	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST							
PR	24/196 (12,2%)	1/201 (0,5%)	27,91 (3,74; 208,44)	0,0012	11,75 (7,06; 16,44)	<0,0001	8,51 (6,08; 14,17)
DSD ≥23 tyg.	82/196 (41,8%)	67/202 (33,2%)	1,45 (0,96; 2,18)	0,0745	8,67 (-0,81; 18,15)	0,0731	-
DCR	106/196 (54,1%)	68/201 (33,8%)	2,30 (1,54; 3,45)	0,0001	20,25 (10,69; 29,81)	<0,0001	4,94 (3,35; 9,36)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n.e. - nie można oszacować (ang. *not evaluable*) PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); DSD trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); CBR - współczynnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*).

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość/209 ć p	
Zdarzenia niepożądane ogółem (jakiegokolwiek stopnia)							
TEAE	204/207 (98,6%)	183/209 (87,6%)	9,66 (2,88; 32,45)	0,0002	10,99 (6,23; 15,75)	<0,0001	9,10 (6,35; 16,05)
SAE	77/207 (37,2%)	55/209 (26,3%)	1,66 (1,09; 2,52)	0,0175	10,88 (1,99; 19,77)	0,0164	9,19 (5,06; 50,14)
Reakcja dłoniowo- podeszwowa	158/207 (76,3%)	20/209 (9,6%)	30,47 (17,38; 53,42)	<0,0001	66,76 (59,73; 73,79)	<0,0001	1,50 (1,36; 1,67)
Biegunka	142/207 (68,6%)	32/209 (15,3%)	12,08 (7,50; 19,48)	<0,0001	53,29 (45,30; 61,28)	<0,0001	1,88 (1,63; 2,21)
Łysienie	139/207 (67,1%)	16/209 (7,7%)	24,66 (13,71; 44,33)	<0,0001	59,49 (52,15; 66,84)	<0,0001	1,68 (1,50; 1,92)
Wysypka	104/207 (50,2%)	24/209 (11,5%)	7,78 (4,70; 12,90)	<0,0001	38,76 (30,69; 46,83)	<0,0001	2,58 (2,14; 3,26)
Zmęczenie	103/207 (49,8%)	53/209 (25,4%)	2,92 (1,93; 4,41)	<0,0001	24,40 (15,39; 33,41)	<0,0001	4,10 (2,99; 6,50)
Spadek wagi	97/207 (46,9%)	29/209 (13,9%)	5,47 (3,39; 8,83)	<0,0001	32,98 (24,73; 41,24)	<0,0001	3,03 (2,42; 4,04)
Nadciśnienie	84/207 (40,6%)	26/209 (12,4%)	4,81 (2,93; 7,89)	<0,0001	28,14 (20,09; 36,19)	<0,0001	3,55 (2,76; 4,98)
Jadłowstręt	66/207 (31,9%)	10/209 (4,8%)	9,31 (4,63; 18,74)	<0,0001	27,10 (20,12; 34,08)	<0,0001	3,69 (2,93; 4,97)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	48/207 (23,2%)	7/209 (3,3%)	8,71 (3,84; 19,77)	<0,0001	19,84 (13,59; 26,08)	<0,0001	5,04 (3,83; 7,36)
Świąd	44/207 (21,3%)	22/209 (10,5%)	2,29 (1,32; 3,99)	0,0033	10,73 (3,77; 17,68)	0,0025	9,32 (5,65; 26,49)

Punkt końcowy	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość/209 ć p	
Nudności	43/207 (20,8%)	24/209 (11,5%)	2,02 (1,18; 3,47)	0,0109	9,29 (2,27; 16,31)	0,0095	10,76 (6,13; 43,98)
Ból głowy	37/207 (17,9%)	15/209 (7,2%)	2,81 (1,49; 5,31)	0,0014	10,70 (4,41; 16,98)	0,0008	9,35 (5,89; 22,66)
Kaszel	32/207 (15,5%)	32/209 (15,3%)	1,01 (0,59; 1,72)	0,9666	0,15 (-6,79; 7,08)	0,9666	-
Zaparcia	31/207 (15,0%)	17/209 (8,1%)	1,99 (1,06; 3,72)	0,0313	6,84 (0,73; 12,95)	0,0283	14,62 (7,72; 137,15)
Duszności	30/207 (14,5%)	28/209 (13,4%)	1,10 (0,63; 1,91)	0,7471	1,10 (-5,56; 7,75)	0,7470	-
Neuropatia sensoryczna	30/207 (14,5%)	13/209 (6,2%)	2,56 (1,29; 5,05)	0,0070	8,27 (2,47; 14,08)	0,0052	12,09 (7,10; 40,56)
Ból brzucha niesklasyfikowany inaczej	29/207 (14,0%)	8/209 (3,8%)	4,09 (1,82; 9,19)	0,0006	10,18 (4,79; 15,58)	0,0002	9,82 (6,42; 20,90)
Ból kończyn	28/207 (13,5%)	18/209 (8,6%)	1,66 (0,89; 3,10)	0,1128	4,91 (-1,10; 10,93)	0,1093	-
Zdarzenie dermatologiczne inne	27/207 (13,0%)	5/209 (2,4%)	6,12 (2,31; 16,23)	0,0003	10,65 (5,62; 15,69)	0,0000	9,39 (6,38; 17,80)
Zmiana głosu	25/207 (12,1%)	6/209 (2,9%)	4,65 (1,86; 11,58)	0,0010	9,21 (4,22; 14,19)	0,0003	10,86 (7,05; 23,68)
Gorączka	23/207 (11,1%)	10/209 (4,8%)	2,49 (1,15; 5,37)	0,0202	6,33 (1,16; 11,49)	0,0164	15,81 (8,70; 86,29)
Wymioty	23/207 (11,1%)	12/209 (5,7%)	2,05 (0,99; 4,24)	0,0524	5,37 (0,05; 10,69)	0,0478	18,62 (9,36; 1927,80)
Ból pleców	22/207 (10,6%)	22/209 (10,5%)	1,01 (0,54; 1,89)	0,9731	0,10 (-5,81; 6,01)	0,9731	-
Ból inny	22/207 (10,6%)	16/209 (7,7%)	1,43 (0,73; 2,82)	0,2947	2,97 (-2,56; 8,51)	0,2924	-
Ból, gardła, nosogardzieli lub krtanii	21/207 (10,1%)	8/209 (3,8%)	2,84 (1,23; 6,56)	0,0148	6,32 (1,45; 11,18)	0,0110	15,83 (8,94; 68,94)

Punkt końcowy	Sorafenib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość/209 ć p	
Zdarzenia niepożądane \geq 3. stopnia ogółem							
Reakcja dłoniowo- podeszwowa	42/207 (20,3%)	0/209 (0,0%)	107,60 (6,57; 1761,57)	0,0010	20,29 (14,77; 25,81)	<0,0001	4,93 (3,87; 6,77)
Biegunka	12/207 (5,8%)	2/209 (1,0%)	6,37 (1,41; 28,82)	0,0162	4,84 (1,39; 8,29)	0,0059	20,66 (12,07; 71,74)
Wysypka	10/207 (4,8%)	0/209 (0,0%)	22,28 (1,30; 382,70)	0,0324	4,83 (1,78; 7,88)	0,0019	20,70 (12,69; 56,07)
Zmęczenie	12/207 (5,8%)	3/209 (1,4%)	4,23 (1,17; 15,20)	0,0274	4,36 (0,79; 7,93)	0,0166	22,93 (12,61; 126,10)
Spadek wagi	12/207 (5,8%)	2/209 (1,0%)	6,37 (1,41; 28,82)	0,0162	4,84 (1,39; 8,29)	0,0059	20,66 (12,07; 71,74)
Nadciśnienie	20/207 (9,7%)	5/209 (2,4%)	4,36 (1,61; 11,86)	0,0039	7,27 (2,74; 11,80)	0,0016	13,76 (8,48; 36,46)
Jadłowstręt	5/207 (2,4%)	0/209 (0,0%)	11,38 (0,63; 207,15)	0,1004	2,42 (0,14; 4,69)	0,0377	41,40 (21,31; 727,25)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,10 (0,24; 106,83)	0,2941	0,97 (-0,65; 2,59)	0,2427	-
Świąd	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,10 (0,24; 106,83)	0,2941	0,97 (-0,65; 2,59)	0,2427	-
Zaparcia	0/207 (0,0%)	1/209 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,27)	0,5037	-0,48 (-1,80; 0,84)	0,4771	-
Duszności	10/207 (4,8%)	6/209 (2,9%)	1,72 (0,61; 4,82)	0,3039	1,96 (-1,74; 5,66)	0,2985	-
Neuropatia sensoryczna	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,10 (0,24; 106,83)	0,2941	0,97 (-0,65; 2,59)	0,2427	-
Ból brzucha niesklasyfikowany inaczej	3/207 (1,4%)	1/209 (0,5%)	3,06 (0,32; 29,65)	0,3347	0,97 (-0,91; 2,85)	0,3109	-
Ból kończyn	1/207 (0,5%)	1/209 (0,5%)	1,01 (0,06; 16,25)	0,9946	0,00 (-1,32; 1,33)	0,9946	-
Zdarzenie dermatologiczne inne	2/207 (1,0%)	0/209 (0,0%)	5,10 (0,24; 106,83)	0,2941	0,97 (-0,65; 2,59)	0,2427	-
Zmiana głosu	1/207 (0,5%)	0/209 (0,0%)	3,04 (0,12; 75,15)	0,4963	0,48 (-0,84; 1,81)	0,4750	-
Gorączka	3/207 (1,4%)	0/209 (0,0%)	7,17 (0,37; 139,71)	0,1935	1,45 (-0,42; 3,32)	0,1284	-
Wymioty	1/207 (0,5%)	0/209 (0,0%)	3,04 (0,12; 75,15)	0,4963	0,48 (-0,84; 1,81)	0,4750	-
Ból pleców	2/207 (1,0%)	3/209 (1,4%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6626	-0,47 (-2,56; 1,62)	0,6602	-
Ból inny	1/207 (0,5%)	1/209 (0,5%)	1,01 (0,06; 16,25)	0,9946	0,00 (-1,32; 1,33)	0,9946	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); STRAE - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*); fatal AE - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *fatal adverse events*); fatal TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu (ang. *fatal treatment-related adverse events*).

Lenwatynib vs sorafenib

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 71. Zmienne binarne - lenwatynib vs sorafenib.

Punkt końcowy	OR (95% CI)	RD (95% CI)
PR ^a	3,97 (0,34; 46,53)	49,94 (42,15; 57,73)
DSD ^b	0,30 (0,16; 0,57)	-23,12 (-36,17; -10,07)
DCR ^c	2,47 (1,30; 4,72)	11,76 (-1,64; 25,16)

^a W badaniu DECISION raportowano współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*), jednak zaznaczono, że wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter odpowiedzi częściowej.

^b W przypadku badania SELECT trwałą stabilną chorobę (DSD, ang. *durable stable disease*) zdefiniowano jako stabilną chorobę trwającą ≥ 23 tygodnie, natomiast w przypadku badania DECISION - jako stabilną chorobę trwającą ≥ 6 miesięcy. Przy założeniu, że miesiąc ma średnio 30,4 dnia, można szacować, iż 6 miesięcy odpowiada ok. 26 tygodniom. Różnicę ok. 3 tygodni w czasie trwania stabilizacji choroby przyjęto w definicjach punktów końcowych obu badań należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

^c Współczynnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) zgodnie z definicją obejmuje całkowite odpowiedzi, częściowe odpowiedzi oraz stabilizację choroby. W przypadku badania DECISION, DCR obejmuje trwałą stabilizację choroby, trwającą ≥ 6 miesięcy, natomiast w definicji DCR przedstawionej w badaniu SELECT nie wspomniano o ograniczeniu dotyczącym stabilizacji choroby wchodzącej w skład tego punktu końcowego. Należy to mieć na uwadze przy interpretacji wyniku.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); DSD - trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*).

Tab. 72. Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów		Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION $\geq 3.$ stopnia	
	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Nadciśnienie	177/261 (67,8%)	84/207 (40,6%)	109/261 (41,8%)	20/207 (9,7%)
Biegunka	155/261 (59,4%)	142/207 (68,6%)	21/261 (8,0%)	11/207 (5,3%)
Zmęczenie	154/261 (59,0%)	103/207 (49,8%)	24/261 (9,2%)	-
Spadek apetytu	131/261 (50,2%)	66/207 (31,9%)	14/261 (5,4%)	5/207 (2,4%)
Spadek wagi	121/261 (46,4%)	97/207 (46,9%)	25/261 (9,6%)	12/207 (5,8%)
Nudności	107/261 (41,0%)	43/207 (20,8%)	6/261 (2,3%)	0/207 (0,0%)
Zapalenie żołądka	93/261 (35,6%)	-	11/261 (4,2%)	-
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	83/261 (31,8%)	158/207 (76,3%)	9/261 (3,4%)	42/207 (20,3%)
Proteinuria	81/261 (31,0%)	-	26/261 (10,0%)	-
Wymioty	74/261 (28,4%)	23/207 (11,1%)	5/261 (1,9%)	1/207 (0,5%)
Ból głowy	72/261 (27,6%)	37/207 (17,9%)	7/261 (2,7%)	0/207 (0,0%)
Dysfonia	63/261 (24,1%)	-	3/261 (1,1%)	-
Bóle stawów	47/261 (18,0%)	-	0/261 (0,0%)	-
Zaburzenia smaku	44/261 (16,9%)	-	0/261 (0,0%)	-
Wysypka	42/261 (16,1%)	104/207 (50,2%)	1/261 (0,4%)	10/207 (4,8%)
Zaparcia	38/261 (14,6%)	31/207 (15,0%)	1/261 (0,4%)	0/207 (0,0%)
Mialgia	38/261 (14,6%)	-	4/261 (1,5%)	-
Suchość w ustach	36/261 (13,8%)	-	1/261 (0,4%)	-
Ból nadbrzusza	34/261 (13,0%)	-	0/261 (0,0%)	-
Ból brzucha	30/261 (11,5%)	29/207 (14,0%)	1/261 (0,4%)	3/207 (1,4%)
Obrzęk obwodowy	29/261 (11,1%)	-	1/261 (0,4%)	-
Łysienie	29/261 (11,1%)	139/207 (67,1%)	0/261 (0,0%)	-
Niestrawność	26/261 (10,0%)	-	0/261 (0,0%)	-
Ból jamy ustnej i gardła	26/261 (10,0%)	21/207 (10,1%)	1/261 (0,4%)	0/207 (0,0%)
Hipokalcemia	18/261 (6,9%)	-	7/261 (2,7%)	-
Zatorowość płucna	7/261 (2,7%)	-	7/261 (2,7%)	-
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (funkcjonalne / objawowe)	-	48/207 (23,2%)	-	11/207 (5,3%)
Świąd	-	44/207 (21,3%)	-	1/207 (0,5%)
Kaszel	-	32/207 (15,5%)	-	2/207 (1,0%)
Duszność	-	30/207 (14,5%)	-	0/207 (0,0%)
Neuropatia czuciowa	-	30/207 (14,5%)	-	10/207 (4,8%)
Ból kończyn	-	28/207 (13,5%)	-	2/207 (1,0%)
Inne zdarzenia dermatologiczne	-	27/207 (13,0%)	-	1/207 (0,5%)
Zmiana głosu	-	25/207 (12,1%)	-	2/207 (1,0%)
Gorączka	-	23/207 (11,1%)	-	1/207 (0,5%)
Ból pleców	-	22/207 (10,6%)	-	2/207 (1,0%)
Ból inny	-	22/207 (10,6%)	-	2/207 (1,0%)

Aneks 14. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 06.03.2018 r.].

Tab. 73. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Kawalec 2016	Yu 2019	Fleeman 2019
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populacje, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	Tak	Tak	Tak
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn badania NP28673 mediana czasu leczenia wynosiła 27,1 tygodnia niczności, uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</p>	Tak	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączania zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>	Nie	Nie	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p>	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Kawalec 2016	Yu 2019	Fleeman 2019
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>			
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie (brak informacji z zakresu opracowań wykluczonych)	Nie (brak informacji z zakresu opracowań wykluczonych)	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</p>	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Kawalec 2016	Yu 2019	Fleeman 2019
opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).			
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>	Tak	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie	Nie	Tak
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy

Ocena jakości badań wtórnych	Kawalec 2016	Yu 2019	Fleeman 2019
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <p>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>			
<p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <p>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</p> <p>jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <p>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</p> <p>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.</p>	Nie	Nie	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <p>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</p> <p>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>	Tak	Tak	Tak
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.</p>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p>	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Kawalec 2016	Yu 2019	Fleeman 2019
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>			

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)

Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)

Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)

Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.

Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Aneks 15. Kryteria RECIST

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

Tab. 74. Kryteria RECIST 1.1.

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

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

Źródło: Płuzański 2014

Aneks 16. Skala ECOG

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

Tab. 75. Skala ECOG.

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

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	16
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	19
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	21
Rys. 4. Schemat porównania pośredniego.....	33

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 5. Opracowania wtórne.	22
Tab. 6. Raporty dla lenwatynibu opublikowane na stronach agencji HTA.	24
Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	25
Tab. 8. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.	28
Tab. 9. Ocena heterogeniczności badań.	29
Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	31
Tab. 11. Przeżycie całkowite - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	32
Tab. 12. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 - badanie SELECT.	33
.....	34
.....	35
.....	36
.....	37
Tab. 17. Częściowa odpowiedź.	38
Tab. 18. Trwała stabilna choroba.	38
Tab. 19. Współczynnik kontroli choroby.	39
Tab. 20. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia w badaniu SELECT ogółem.	39
Tab. 21. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów.	40
Tab. 22. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia w badaniu SELECT ogółem.	42
Tab. 23. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT ≥ 3 . stopnia występujące u $\geq 2\%$ pacjentów.	42
Tab. 24. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION jakiegokolwiek stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów.	45
Tab. 25. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SELECT i DECISION ≥ 3 . stopnia.	46
Tab. 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w podziale na subpopulacje.	47
Tab. 27. Przeżycie wolne od progresji.	48
Tab. 28. Czas do pierwszej obiektywnej odpowiedzi.	48
Tab. 29. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.	49

Tab. 30. Zdarzenia niepożądane w badaniu SELECT w rozbiciu na subpopulacje ze względu na wcześniejsze leczenie.....	50
Tab. 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu SELECT występujące u $\geq 15\%$ pacjentów.	50
Tab. 32. Poszerzona analiza skuteczności.	52
Tab. 33. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.05.2020). [vigiaccess.org].....	53
Tab. 34. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 13.05.2020). [adrreports.eu].....	54
Tab. 35. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.	56
Tab. 36. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	63
Tab. 37. Zmienne binarne - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	64
Tab. 38. Zdarzenia niepożądane.....	65
Tab. 39. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs sorafenib.	68
Tab. 40. Zmienne binarne - lenwatynib vs sorafenib.	69
Tab. 41. Zdarzenia niepożądane.	71
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.05.2020.	77
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.05.2020.	78
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.05.2020.	79
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 11.05.2020.....	79
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 11.05.2020.	80
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 11.05.2020.	81
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 11.05.2020.	81
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane Library, 11.05.2020. ...	82
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase, 11.05.2020.	83
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.....	90
Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	96
Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	98
Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	100
Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	100

Tab. 56. Kryteria włączenia i wykluczenia.	101
Tab. 57. Wyjściowe dane demograficzne.....	103
Tab. 58. Przyczyny nieukończenia badania.	104
Tab. 59. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	105
Tab. 60. Metodyka badań.	107
Tab. 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	108
Tab. 62. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	110
Tab. 63. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	110
Tab. 64. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	113
Tab. 65. Zmienne binarne - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	113
Tab. 66. Zdarzenia niepożądane.....	114
Tab. 67. Zmienne ciągłe - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	117
Tab. 68. Zmienne binarne - lenwatynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	118
Tab. 69. Zdarzenia niepożądane.....	118
[REDACTED]	121
Tab. 71. Zmienne binarne - lenwatynib vs sorafenib.	122
Tab. 72. Zdarzenia niepożądane.....	123
Tab. 73. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.....	124
Tab. 74. Kryteria RECIST 1.1.....	129
Tab. 75. Skala ECOG.	130

Bibliografia

- AACE/ACE/AME 201** Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39.
- ADR Reports** <http://www.adrreports.eu/en/search.html>. [Dostęp online: 2020.05.13].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Lenvima** Lenvima® (lenwatynib) w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2019.
- ATA 2015** Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1-133.
- AWA Nexavar** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-41/2014 [dostęp online: 2020.05.13, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/280/AWA/280_AWA_OT_4351_41_Nexavar_rak_tarczycy_BIP.pdf].
- BTA 2014** Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, Gilbert JA, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold KL, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. British Thyroid Association. July 2014.
- ChPL Lenvima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp online: 2020.05.13].
- ChPL Nexavar** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar [dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf; dostęp: 2020.05.13].
- Cochrane Handbook** <http://handbook.cochrane.org/>. [Dostęp online: 2020.05.13].
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
- EMA Lenvima** European Medicines Agency. Lenvatinib. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima> [Dostęp online: 2020.05.13].
- ESMO 2019** S Filetti, C Durante, D Hartl, S Leboulleux, L D Locati, K Newbold, M G Papotti, A Berruti, ESMO Guidelines Committee, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, , mdz400.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Kiyota 2015** Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, Wirth L, Robinson B, Sherman S, Suzuki T, Fujino K, Gupta A, Hayato S, Tahara M. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci.* 2015 Dec;106(12):1714-21. doi: 10.1111/cas.12826. Epub 2015 Nov 2.

- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid carcinoma. 2.2019.
- PTN 2018** Jarzab B., Dedecjus M., Słowińska-Klencka D. et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (1): 34-74.
- Robinson 2016** Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus CE, Song J, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Capdevila J, Sherman SI, Tahara M. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):4103-4109. Epub 2016 Aug 22.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- skala ECOG** <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/>. [Dostęp online: 2020.05.13].
- Tahara 2017** Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, Dutcus CE, Hihara T, McGrath S, Matijevic M, Kadowaki T, Funahashi Y, Sherman SI. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer.* 2017 Apr;75:213-221. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.013. Epub 2017 Feb 24.
- Tahara 2019** Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, Dutcus CE, Gianoukakis A. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2019 Jan;106:61-68. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.002. Epub 2018 Nov 22.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).