

Cabometyx[®] (kabozantinib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Ipsen Poland.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel opracowania	9
2 Przegląd opracowań wtórnych.....	10
2.1 Metodyka	10
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	10
2.1.2 Selekcja informacji.....	11
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	12
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	14
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	14
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	14
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	15
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	15
2.2.2 Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego	16
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	18
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	20
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	22
3 Przegląd badań pierwotnych.....	23
3.1 Metodyka	23
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	23
3.1.2 Selekcja informacji.....	24
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	24
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	25
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych.....	26
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	26
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych	27
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	27
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	28
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań	29
3.2.4 Ocena jakości informacji	31
3.2.5 Ocena wiarygodności badań.....	31
4 Analiza heterogeniczności.....	32
5 Strategia analizy danych.....	33
6 Analiza skuteczności eksperymentalnej	34
6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	34

6.2	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	34
6.3	Przeżycie całkowite (OS)	35
6.4	Odpowiedź całkowita (CR)	35
6.5	Odpowiedź częściowa (PR).....	36
6.6	Stabilna postać choroby (SD)	36
6.7	Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni (SD \geq 16 tygodni)	37
6.8	Postępująca postać choroby	37
6.9	Odsetek stabilizacji choroby.....	38
6.10	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	39
6.11	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	39
6.12	Czas trwania ekspozycji na leczenie	39
6.13	Redukcja zmian nowotworowych	40
6.14	Zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy.....	40
7	Analiza bezpieczeństwa	42
7.1	Dowolne zdarzenie niepożądane	42
7.2	Działania niepożądane.....	43
7.3	Poważne działania niepożądane	44
7.4	Zmniejszenie dawki leku	44
7.5	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC	45
7.6	Zgon z dowolnej przyczyny	45
7.7	Zgon z powodu progresji choroby.....	46
7.8	Biegunka.....	46
7.9	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.....	47
7.10	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	48
7.11	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	48
7.12	Mdłości	49
7.13	Zmniejszony apetyt	49
7.14	Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	50
8	Ograniczenia	64
9	Dyskusja.....	65
9.1	Dostępne dane i zastosowane metody	65
9.2	Wyniki.....	66
9.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej	66
9.2.2	Analiza bezpieczeństwa.....	67
10	Wnioski	71
11	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	72
12	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	76
12.1	Opracowania wtórne.....	76
12.2	Badania pierwotne	76
13	Aneks 3. Prace wykluczone	79

13.1	Opracowania wtórne.....	79
13.2	Badania pierwotne	79
14	Aneks 1. Klasyfikacja doniesień naukowych.....	82
15	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa	83
16	Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane	84
17	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	86
18	Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych	92
18.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	92
18.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	92
18.3	Ekspozycja na leczenie	95
18.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	95
18.5	Opis punktów końcowych	96
18.6	Randomizacja i zaślepienie	97
18.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	97
18.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	99
	Spis rysunków.....	100
	Spis tabel	101
	Bibliografia	103

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIRC	zaślepiąca, niezależna komisja radiologiczna (ang. <i>blinded independent radiology committee</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>differentiated thyroid cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OITT	populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. <i>the objective response rate intention-to-treat population</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p.p.	punkty procentowe
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	stabilna postać choroby (ang. <i>stable disease</i>)
TC	rak tarczycy (ang. <i>thyroid carcinoma</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy (TC) opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania bezpośredniego kabozantynibu z placebo.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 5 maja 2023 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 5 maja 2023 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania pierwotnego (COSMIC-311) w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne oraz trzy raporty HTA. We włączonych przeglądach systematycznych i raportach HTA odnaleziono porównanie kabozantynibu z placebo wśród pacjentów ze zróżnicowanym TC opornym na RAI, u których doszło do progresji po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na VEGFR (leczenie sorafenibem lub lenwatynibem). Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że kabozantynib cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z placebo.

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla kabozantynibu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (COSMIC-311) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w odnalezionym badaniu oceniono na niskie.

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z TC opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Wynika to z faktu, iż kabozantynib jest technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu.

Wyniki – analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim kabozantynibu z placebo.

Wykazano, że terapia kabozantynibem jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od placebo w zakresie poniższych punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji [HR=0,22, 95% CI=(0,13; 0,36) w populacji ITT],
- odsetka obiektywnych odpowiedzi po co najmniej 6 miesiącach obserwacji [OR=22,78, 95% CI=(1,36; 381,98), RD=11,18, 95% CI=(6,17; 16,19) w populacji ITT],
- uzyskanie stabilnej postaci choroby [OR=2,97, 95% CI=(1,26; 7,04), RD=26,23, 95% CI=(6,04; 46,42) w populacji OITT i OR=3,03, 95% CI=(1,60; 5,72), RD=26,93, 95% CI=(12,37; 41,49) w populacji ITT],

- uzyskanie stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 16 tygodni [OR=2,73, 95% CI=(1,26; 5,89), RD=18,27, 95% CI=(5,89; 30,65) w populacji ITT],
- postępującej postaci choroby [OR=0,05, 95% CI=(0,02; 0,18), RD=-48,58, 95% CI=(-66,49; -30,66) w populacji OITT i OR=0,07, 95% CI=(0,03; 0,16), RD=-43,60, 95% CI=(-56,76; -30,44) w populacji ITT],
- odsetka stabilizacji choroby [OR=3,95, 95% CI=(1,59; 9,80), RD=32,43, 95% CI=(13,22; 51,63) w populacji OITT i OR=3,95, 95% CI=(1,84; 8,49), RD=27,07, 95% CI=(14,45; 39,69) w populacji ITT],
- redukcji zmian nowotworowych [OR=7,68, 95% CI=(2,88; 20,50), RD=46,83, 95% CI=(27,42; 66,24)],
- zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny w surowicy [OR=6,91, 95% CI=(3,34; 14,30), RD=43,05, 95% CI=(30,05; 56,04) w populacji ITT].

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa dla porównania kabozantynibu z placebo wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie stosującej kabozantynib punktów końcowych takich jak dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub 4, dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3, poważne działanie niepożądane, zmniejszenie dawki leku, ponowne zmniejszenie dawki leku, biegunka stopnia 1-2, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej stopnia 1-2, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej stopnia 1-2, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1-2, mdłości stopnia 1-2, nadciśnienie stopnia 1-2, spadek wagi stopnia 1-2, hipokalcemia stopnia 1-2, proteinuria stopnia 1-2, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej.

Ponadto analiza wyników występowania przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z zróżnicowanym TC, biegunki stopnia 3, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej stopnia 3, zmęczenia stopnia 1-2, zapalenia błony śluzowej stopnia 1-2, zapalenia jamy ustnej stopnia 1-2, dysfonii stopnia 1-2, suchości w ustach stopnia 1-2, bólu głowy stopnia 1-2 hipokaliemii stopnia 1-2, a także zmęczenia stopnia 3 wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie miary bezwzględnej.

Natomiast analiza wyników występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 1-2 oraz kaszlu stopnia 1-2 wykazała istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej. Jak również istotnie statystycznie niższą częstość niedokrwistości stopnia 1-2 u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie miary względnej.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- kabozantynib jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi po co najmniej 6 miesiącach obserwacji, uzyskania stabilnej postaci choroby, postępującej postaci choroby, odsetka stabilizacji choroby, redukcji zmian nowotworowych oraz zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny w surowicy,
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między kabozantynibem a placebo dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie bezpieczeństwa – z wyjątkiem dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3 lub 4, dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3, poważnego działania niepożądanego, zmniejszenia dawki leku, ponownego zmniejszenia dawki leku, biegunki stopnia 1-2, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej stopnia 1-2, zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 1-2, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1-2, mdłości stopnia 1-2, nadciśnienia stopnia 1-2, spadku wagi stopnia 1-2, hipokalcemii stopnia 1-2, proteinurii stopnia 1-2.

Produkt leczniczy Cabometyx® adresowany jest dla osób cierpiących na raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do osób z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, którzy obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka tarczycy (lek dostępny w zakresie istniejącego programu lekowego dedykowany jest jako leczenie I rzutu zróżnicowanego raka tarczycy). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx® 2022] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem
Interwencja (I)	kabozantynib
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none">• obiektywna odpowiedź na leczenie,• całkowita odpowiedź na leczenie,• częściowa odpowiedź na leczenie,• stabilna postać choroby,• postępująca postać choroby, czas do odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie; bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• dowolne zdarzenie niepożądane,• działania niepożądane,• poważne działania niepożądane,• zgon z powodu progresji choroby,• zgon z dowolnej przyczyny,• przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC.
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2 Przegląd opracowań wtórnych

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 11. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 5 maja 2023 r.

Zaprojektowano strategię wyszukiwania o dużej czułości uwzględniającą substancję czynną oraz wskazanie (zróżnicowanego raka tarczycy, DTC ang. *differentiated thyroid cancer*). Dla tak zaprojektowanej strategii w bazach MEDLINE (PubMed) oraz Cochrane Library otrzymano niedużą liczbę wyników, dlatego postanowiono zwiększyć czułość strategii w tych bazach poprzez uwzględnienie w strategii nazwy substancji czynnej oraz szerszego wskazania (tj. raka tarczycy, TC ang. *thyroid cancer*) pomijając zawężenie wskazania do DTC.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

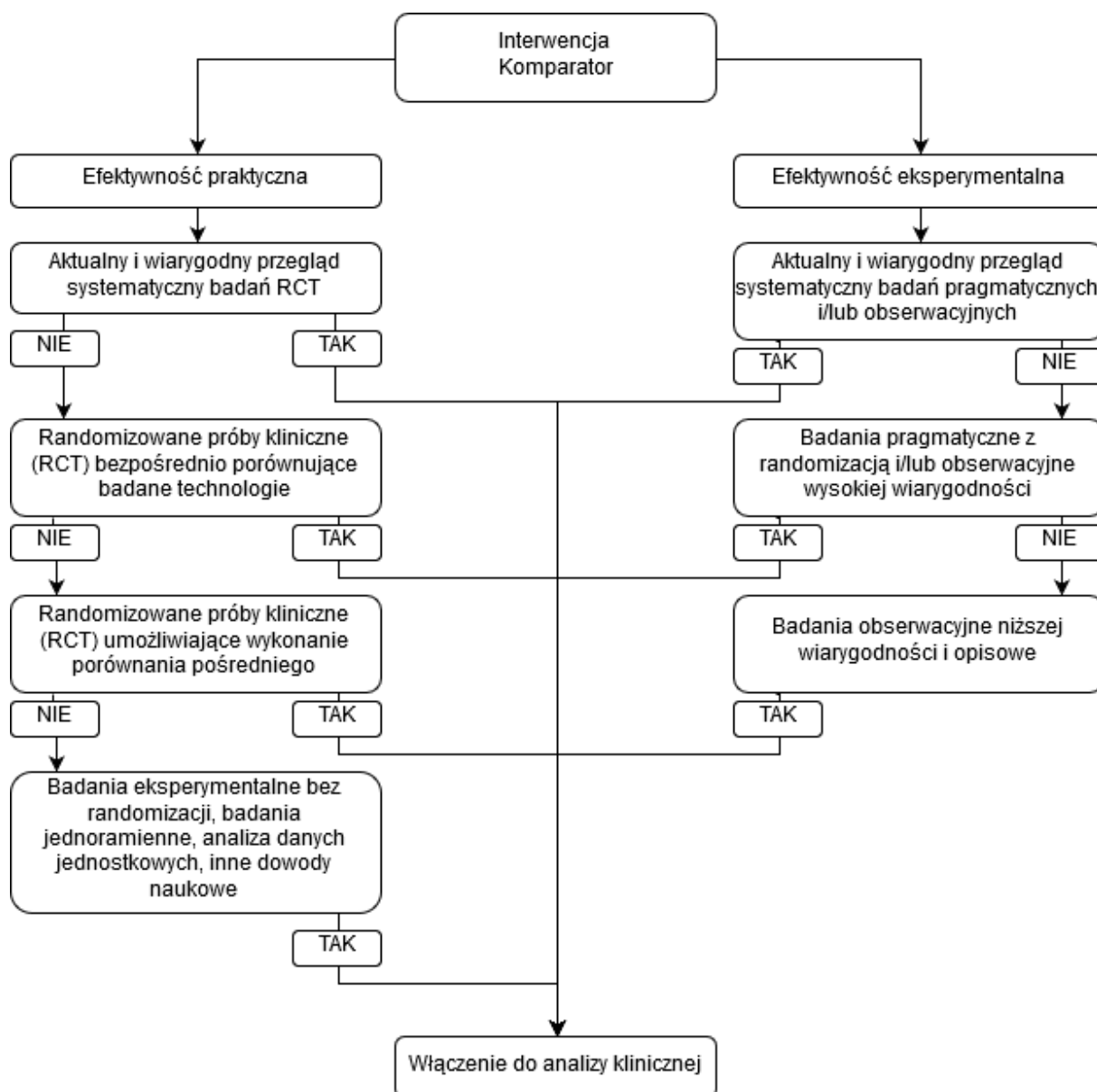
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 5 maja 2023 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie kabozantynibu oraz wybranego komparatora (placebo lub brak). W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem (lub populacja, u której > 60% pacjentów stosowała sorafenib);
- interwencja – kabozantynib (Cabometyx®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Cabometyx];
- komparator – placebo lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - przeżycie wolne od progresji,
 - przeżycie całkowite,
 - odpowiedź na leczenie,
 - obiektywna odpowiedź na leczenie,
 - całkowita odpowiedź na leczeniem,
 - częściowa odpowiedź na leczenie,
 - stabilna postać choroby,
 - postępująca postać choroby,
 - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia kabozantynibem,
- badania oceniające stosowanie kabozantynibu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (██████) według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 17). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (██████). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (██████). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub

- bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

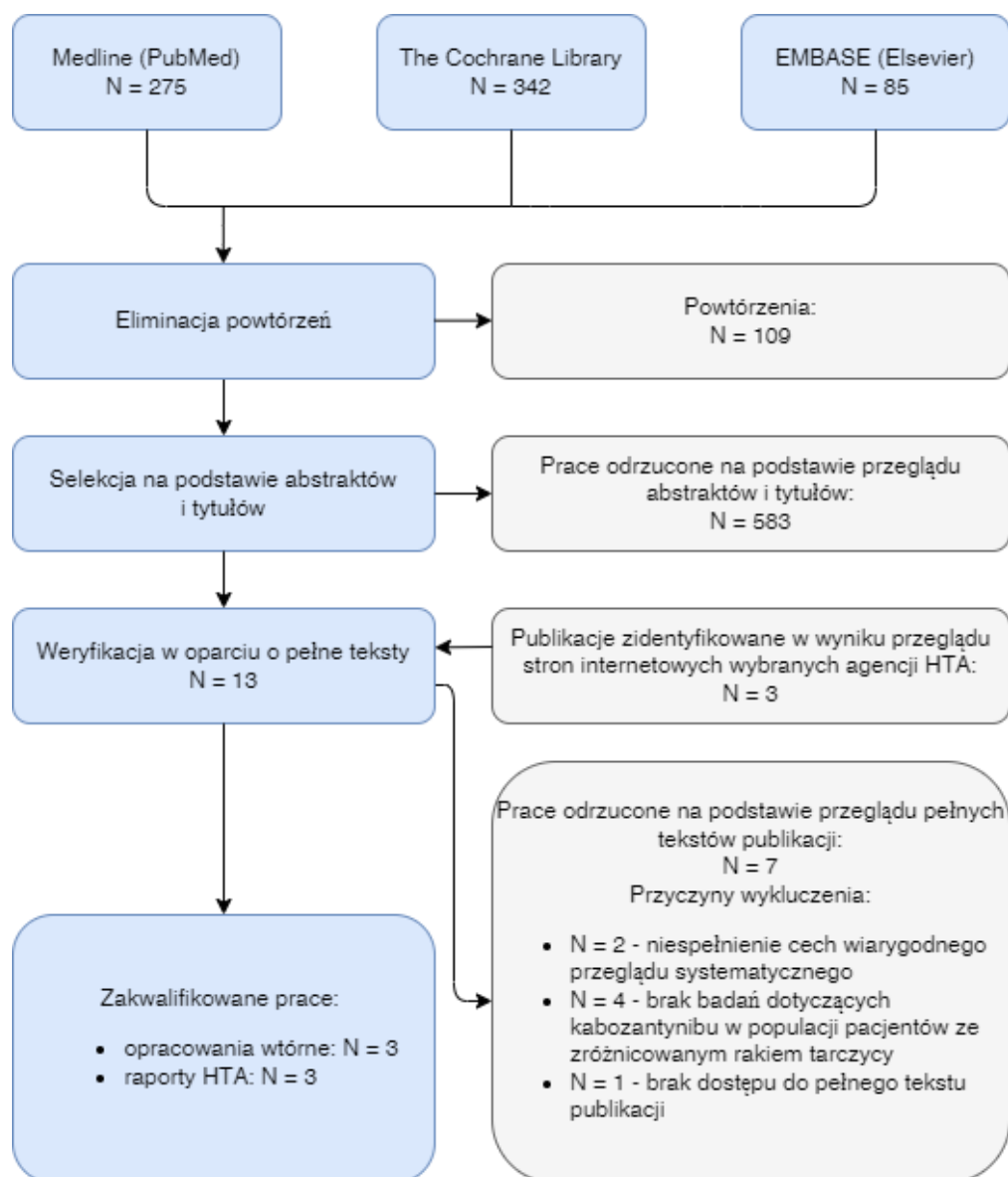
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla kabozantynibu oceniono wstępnie 702 abstrakty. Po wykluczeniu 109 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano dziesięć prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo trzy raporty HTA dotyczące kabozantynibu w zróżnicowanym raku tarczycy. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, siedem zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach (Ji 2022, Jones 2021 oraz Su 2022) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 12.1 i 13.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania wtórnego, ocenę jego wiarygodności oraz wyniki z pracy przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 48). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Ji 2022	Kwiecień 2022 r., PubMed, Embase oraz ClinicalTrials.gov	IA	Zbadanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych stosowanych w leczeniu DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym	Pacjenci w wieku powyżej 16 lat z zaawansowanym i/lub opornym na leczenie jodem radioaktywnym DTC	Terapie celowane skierowane przeciwko DTC opornemu na leczenie jodem radioaktywnym	Badania RCT	Skuteczność i bezpieczeństwo	metaanaliza
Jones 2021	od grudnia 2014 r. do grudnia 2019 r., PubMed, Scopus oraz Google Scholar	IB	analiza pojawiających się opcji leczenia II rzutu zaawansowanego/ opornego na leczenie DTC	pacjenci/tkanki/komórki z zaawansowanym DTC	dowolne leczenie nowo zidentyfikowaną metodą	badania kliniczne (TKI); nie ograniczono rodzaju badań (immunoterapia)	–	analiza jakościowa
Su 2022	20 grudnia 2021 r., PubMed, Embase, Cochrane, and Medline	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami kinazy tyrozynowych	Pacjenci w wieku powyżej 18 lat z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym	Inhibitory kinazy tyrozynowych	badania RCT	Skuteczność i bezpieczeństwo	metaanaliza

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*); TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*).

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] opisanej w rozdziale 17. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 4). Wszystkie włączone do przeglądu opracowania uzyskały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź
	Ji 2022
Pytanie 1	tak
Pytanie 2	tak
Pytanie 3	tak
Pytanie 4	częściowo tak
Pytanie 5	nie
Pytanie 6	tak
Pytanie 7	nie
Pytanie 8	częściowo tak
Pytanie 9a	tak
Pytanie 9b	zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	nie
Pytanie 11a	tak
Pytanie 11b	zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 12	tak
Pytanie 13	nie
Pytanie 14	tak
Pytanie 15	nie
Pytanie 16	tak
Podsumowanie wyników	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

Tab. 4. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź	
	Jones 2021	
Pytanie 1		nie
Pytanie 2		nie
Pytanie 3		tak
Pytanie 4		częściowo tak
Pytanie 5		nie
Pytanie 6		nie
Pytanie 7		nie
Pytanie 8		częściowo tak
Pytanie 9a		nie
Pytanie 9b		nie
Pytanie 10		nie
Pytanie 11a		nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 11b		nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12		nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 13		nie
Pytanie 14		nie
Pytanie 15		nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 16		tak
Podsumowanie wyników		krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

Tab. 5. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź	
	Su 2022	
Pytanie 1		tak
Pytanie 2		tak
Pytanie 3		nie
Pytanie 4		częściowo tak
Pytanie 5		tak
Pytanie 6		tak
Pytanie 7		nie

Pytanie	Odpowiedź
	Su 2022
Pytanie 8	częściowo tak
Pytanie 9a	tak
Pytanie 9b	zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	nie
Pytanie 11a	tak
Pytanie 11b	zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 12	nie
Pytanie 13	nie
Pytanie 14	tak
Pytanie 15	nie
Pytanie 16	tak
Podsumowanie wyników	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Przeglądy systematyczne

Ji 2022

Opracowanie Ji 2022 miało na celu ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich terapii celowanych, stosowanych w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach PubMed, Embase oraz ClinicalTrials.gov. Przegląd obejmował publikacje zamieszczone w wymienionych bazach do kwietnia 2021 r.

Do przeglądu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne fazy III dotyczące stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym - COSMIC-311. Celem badania była ocena skuteczności kabozantynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów, którzy otrzymali już wcześniej terapię celowaną skierowaną przeciwko DTC. Punktami końcowymi badania były PFS, OS, ORR, DCR, oraz zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

Raportowane w publikacji Ji 2022 wyniki badania COSMIC-311 wskazują na przewagę kabozantynibu nad placebo w zakresie PFS, OS oraz ORR, a dodatkowo wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa leku.

Jones 2021

Celem opracowania Jones 2021 było przeanalizowanie pojawiających się opcji leczenia II rzutu zaawansowanego/opornego na leczenie zróżnicowanego raka tarczycy. Przegląd obejmował publikacje zamieszczone w bazach PubMed, Scopus oraz Google Scholar, opublikowane w okresie od grudnia 2014 r. do grudnia 2019 r.

Do przeglądu włączono dwa badania dotyczące stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy. Jedno z włączonych badań (NCT02041260) dotyczyło stosowania kabozantynibu w ramach I linii leczenia, kolejne (NCT01811212) było nierandomizowanym, jednoramiennym badaniem II fazy oceniającym skuteczność kabozantynibu wśród pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym DTC, u których nastąpiła progresja choroby w leczeniu dowolnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) ukierunkowanym na VEGFR.

Niemniej w opisie badań dotyczących stosowania kabozantynibu uwzględniono również, trwające, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III (COSMIC-311, NCT03690388). Badanie COSMIC-311 ocenia skuteczność kabozantynibu, w zakresie PFS i odsetka obiektywnych odpowiedzi, u pacjentów z DTC opornym na RAI, u których doszło do progresji po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na VEGFR. W czasie przeglądu Jones 2021 formalna publikacja wyników była w toku, jednak pod koniec 2020 r. firma biotechnologiczna Exelixis (CA, USA) ogłosiła wyniki z wczesnej analizy okresowej, która wykazała „znaczną poprawę” w zakresie PFS, przy czym kabozantynib zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 78%. W związku z czym zalecono przerwanie dalszej rekrutacji i odślepienie ośrodków oraz pacjentów.

Su 2022

Autorzy opracowania Su 2022 przeprowadzili metaanalizę opublikowanych badań z randomizacją w celu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa dostępnych terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych. Przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie z wykorzystaniem baz danych PubMed, Embase, Cochrane i Medline z datą odcięcia 20 grudnia 2021 r. Poszukiwano badań RCT, których punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) i zdarzenia niepożądane (AE).

Do przeglądu włączono jedno RCT trzeciej fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kabozantynibem w porównaniu z placebo. Badanie obejmowało pacjentów z zaawansowanym DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wyniki badania wykazały przewagę kabozantynibu nad placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa leku

2.2.4.2 Raporty HTA

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono trzy raporty HTA dotyczące leczenia kabozantynibem w zróżnicowanym raku tarczycy:

- NICE 2023
- CADTH 2023
- IQWiG 2022

Wszystkie raporty wykonano we współpracy z Ipsen Ltd. W każdym z odnalezionych raportów przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, w wyniku którego odnaleziono jedno badanie RCT, porównujące skuteczność kabozantynibu i placebo w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu TKI: COSMIC-311. We wszystkich raportach przytaczano wyniki badania z datą odcięcia 8 lutego 2021. Zaprezentowane w raportach wyniki były zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdziałach 6 i 7 niniejszej analizy.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono porównanie kabozantynibu z placebo wśród pacjentów z DTC opornym na RAI, u których doszło do progresji po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na VEGFR (leczenie sorafenibem lub lenwatynibem).

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że kabozantynib cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z placebo.

3 Przegląd badań pierwotnych

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 11. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 5 maja 2023 r.

Zaprojektowano strategię wyszukiwania o dużej czułości uwzględniającą substancję czynną oraz wskazanie (zróżnicowanego raka tarczycy). Dla tak zaprojektowanej strategii w bazach MEDLINE (PubMed) oraz Cochrane Library otrzymano niedużą liczbę wyników, dlatego postanowiono zwiększyć czułość strategii w tych bazach poprzez uwzględnienie w strategii nazwy substancji czynnej oraz szerszego wskazania (tj. raka tarczycy, TC ang. *thyroid cancer*) pomijając zawężenie wskazania do DTC.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 05.05.2023 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa kabozantynibu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) / EudraVigilance,

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 18.07.2022 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 15.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 05 maja 2022 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem (lub populacja, u której > 60% pacjentów stosowała sorafenib);
- interwencja – kabozantynib (Cabometyx®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [ChPL Cabometyx];
- komparator – placebo lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - przeżycie wolne od progresji,
 - przeżycie całkowite,
 - odpowiedź na leczenie,
 - obiektywna odpowiedź na leczenie,
 - całkowita odpowiedź na leczeniem,

- częściowa odpowiedź na leczenie,
 - stabilna postać choroby,
 - postępująca postać choroby,
 - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
 - do analizy bezpieczeństwa oraz immunogenności włączono kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,

- analizy post-hoc,
- opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 16.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 48.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości 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 formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

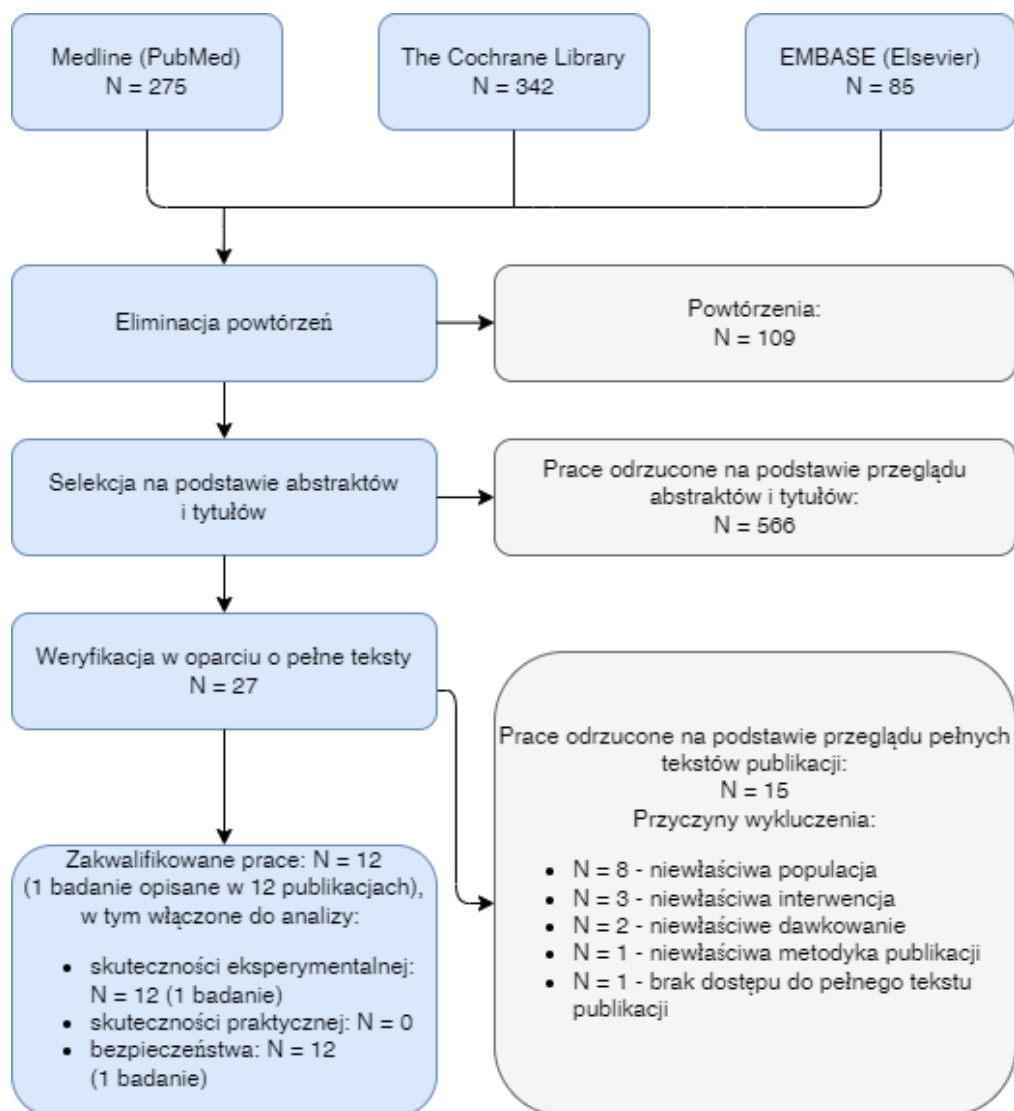
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla kabozantynibu oceniono wstępnie 702 abstrakty. Po wykluczeniu 109 powtórzeń oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów zidentyfikowano 27 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 15 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie (w 12 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 12.2 i 13.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 6) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 7). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz cztery badania, które wykluczono z przeglądu. Trzy badania zostały wykluczone ze względu na niewłaściwą populację (pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy oraz pacjenci, którzy stosowali różne schematy leczenia w ramach I oraz II linii leczenia DTC), jedno badanie zostało wykluczone ze względu na brak randomizacji.

Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 05.05.2023 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03690388	A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	COSMIC-311
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	NCT01811212	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
3.	NCT00215605	Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies	brak wyników	badanie zakończone	-
4.	NCT03630120	Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
5.	NCT05660954	Cabozantinib In Advanced Radioactive-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. (CABOTHYROID)	brak wyników	ale nierekrutujące uczestników	CABOTHYROID

Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 05.05.2023 r.

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2018-001771-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-Targeted Therapy	brak wyników	badanie w toku	COSMIC-311

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (10 publikacji), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 8). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 18.

Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
COSMIC-311 (publikacja Brose 2021)	IIA	<i>superiority</i>	164 ośrodki	Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Chorwacja, Czechy, Federacja Rosyjska, Francja, Hiszpania, Holandia, Hong Kong, Izrael, Kanada, Meksyk, Niemcy, Polska, Republika Korei, Rumunia, Tajlandia, Tajwan, Węgry, Wielka Brytania, Włochy, Stany Zjednoczone	kabozantynib w dawce 60 mg raz dziennie	placebo	pacjenci z opornym na jod promieniotwórczym DTC wcześniej leczeni terapią ukierunkowaną na VEGFR	Exelixis

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*); VEGFR – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*).

3.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT – COSMIC-311. Badanie porównywało kabozantynib w dawce 60 mg raz na dobę z placebo. Oceniono, że badanie COSMIC-311 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Badanie COSMIC-311 miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu u pacjentów z uprzednio leczonym DTC opornym na jod promieniotwórczy. Liczne pierwszorzędowe punkty końcowe, dotyczące odsetka obiektywnych odpowiedzi, analizowano u pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (populacja OITT (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*)). Natomiast analizę skuteczności w zakresie PFS we włączonym badaniu przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) obejmującej wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono randomizację. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w schemacie badania (populacja bezpieczeństwa). Wszystkie analizowane populacje oceniane były przez zaślepioną, niezależną komisję radiologiczną (BIRC, ang. *blinded independent radiology committee*). Do badania włączono 187 pacjentów, w tym 125 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz 62 pacjentów w grupie placebo.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu COSMIC-311 oceniono na niskie (por. Tab. 9).

Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu COSMIC-311.

Badanie	COSMIC-311
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

4 Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania (COSMIC-311) dotyczącego wnioskowanego wskazania nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy i porównań pośrednich. Dlatego w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badania opisano w rozdz. 18.

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania (COSMIC-311) dotyczącego wnioskowanego wskazania nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto arkusza MS Excel 2016.

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zgodnie z najnowszymi danymi (data odcięcia 8 lutego 2021) w badaniu COSMIC-311 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11 miesięcy w grupie stosującej kabozantynib i 1,9 miesiąca w grupie stosującej placebo. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,31)] wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 10).

Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, mediana (mies.)	Placebo, mediana (mies.)	HR (CI), p
ITT	10,1	11 miesięcy	1,9 miesiąca	0,22 (95% CI 0,15; 0,31), p<0,0001
ITT	10,1	11 miesięcy	1,9 miesiąca	0,22 (96% CI 0,15; 0,32), p<0,0001

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); p – wartość p.

6.2 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji OITT, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie po co najmniej 6 miesiącach obserwacji wyniósł 14,9% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie stosującej placebo. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=12,23, 95% CI=(0,69; 215,55)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla kabozantynibu niż dla placebo dla miary bezwzględnej [RD=14,93 p.p., 95% CI=(5,43; 24,42)] (por. Tab. 11).

Natomiast w populacji ITT, zgodnie z najnowszymi danymi (data odcięcia 8 lutego 2021), odsetek pacjentów, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie po co najmniej 6 miesiącach obserwacji wyniósł 11,2% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=22,78, 95% CI=(1,36; 381,98)] oraz różnica ryzyka [RD=11,18 p.p., 95% CI=(6,17; 16,19)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 11).

Tab. 11. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
OITT	8,9	10/67 (14,9%)	0/33 (0,0%)	OR = 12,23 (0,69; 215,55), 0,0871
				RD = 14,93 (5,43; 24,42), 0,0021
				6,70 NNT (4,10; 18,41) NNT
ITT	10,1			OR = 22,78 (1,36; 381,98), 0,0298

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		19/170 (11,2%)	0/88 (0,0%)	RD = 11,18 (6,17; 16,19), 0,0000 8,95 NNT (6,18; 16,22) NNT

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.3 Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z najnowszymi danymi (data odcięcia 8 lutego 2021) w badaniu COSMIC-311 ryzyko zgonu w grupie kabozantynibu było niższe niż obserwowane dla placebo [HR=0,76, 95% CI=(0,45; 1,31)] (por. Tab. 12).

Tab. 12. Przeżycie całkowite.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, mediana (mies.)	Placebo, mediana (mies.)	HR (95% CI)
ITT	10,1	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	0,76 (0,45; 1,31)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*).

6.4 Odpowiedź całkowita (CR)

W badaniu COSMIC-311 nie zaobserwowano odpowiedzi całkowitej na leczenie u żadnego z pacjentów, zarówno w populacji OITT, jak i w populacji ITT (por. Tab. 13). ORR z definicji to odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono bardziej aktualne dane (data odcięcia 8 lutego 2021) dla punktu końcowego ORR niż dla CR oraz PR. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzania analizy statystycznej dla CR oraz PR stanowiących składowe ORR.

Tab. 13. Odpowiedź całkowita.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)
OITT	8,9	0/67 (0,0%)	0/33 (0,0%)
ITT	6,2	0/125 (0,0%)	0/62 (0,0%)

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*).

6.5 Odpowiedź częściowa (PR)

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji OITT, u których wystąpiła odpowiedź częściowa na leczenie wyniósł 14,9% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie stosującej placebo (por. Tab. 14). Natomiast w populacji ITT odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa na leczenie wyniósł 8,8% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie stosującej placebo (por. Tab. 14). ORR z definicji to odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono bardziej aktualne dane (data odcięcia 8 lutego 2021) dla punktu końcowego ORR niż dla CR oraz PR. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzania analizy statystycznej dla CR oraz PR stanowiących składowe ORR.

Tab. 14. Odpowiedź częściowa.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)
OITT	8,9	10/67 (14,9%)	0/33 (0,0%)
ITT	6,2	11/125 (8,8%)	0/62 (0,0%)

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*).

6.6 Stabilna postać choroby (SD)

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji OITT, u których uzyskano stabilną postać choroby wyniósł 68,7% w grupie stosującej kabozantynib i 42,4% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,97, 95% CI=(1,26; 7,04)] oraz różnica ryzyka [RD=26,23 p.p., 95% CI=(6,04; 46,42)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania stabilnej postaci choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 15).

Natomiast w populacji ITT odsetek pacjentów, u których uzyskano stabilną postać choroby wyniósł 60,8% w grupie stosującej kabozantynib i 33,9% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,03, 95% CI=(1,60; 5,72)] oraz różnica ryzyka [RD=26,93 p.p., 95% CI=(12,37; 41,49)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania stabilnej postaci choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 15).

Tab. 15. Stabilna postać choroby.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
OITT	8,9	46/67 (68,7%)	14/33 (42,4%)	OR = 2,97 (1,26; 7,04), 0,0132
				RD = 26,23 (6,04; 46,42), 0,0109
				3,81 NNT (2,15; 16,56) NNT
ITT	6,2	76/125 (60,8%)	21/62 (33,9%)	OR = 3,03 (1,60; 5,72), 0,0006
				RD = 26,93 (12,37; 41,49), 0,0003
				3,71 NNT (2,41; 8,09) NNT

Populacja	Horyzont, me- diana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
-----------	--------------------------------	--------------------------	---------------------	---

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.7 Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni (SD≥16 tygodni)

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji OITT, u których uzyskano stabilną postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni wyniósł 44,8% w grupie stosującej kabozantynib i 27,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,16, 95% CI=(0,87; 5,34)] oraz różnica ryzyka [RD=17,50 p.p., 95% CI=(-1,80; 36,81)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 16).

Natomiast w populacji ITT odsetek pacjentów, u których uzyskano stabilną postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni wyniósł 34,4% w grupie stosującej kabozantynib i 16,1% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,73, 95% CI=(1,26; 5,89)] oraz różnica ryzyka [RD=18,27 p.p., 95% CI=(5,89; 30,65)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania stabilnej postaci choroby trwająca co najmniej 16 tygodni dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 16).

Tab. 16. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni.

Populacja	Horyzont, me- diana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
OITT	8,9	30/67 (44,8%)	9/33 (27,3%)	OR = 2,16 (0,87; 5,34), 0,0949
				RD = 17,50 (-1,80; 36,81), 0,0756
				5,71 NNT (55,51 NNH; 2,72 NNT)
ITT	6,2	43/125 (34,4%)	10/62 (16,1%)	OR = 2,73 (1,26; 5,89), 0,0108
				RD = 18,27 (5,89; 30,65), 0,0038
				5,47 NNT (3,26; 16,96) NNT

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.8 Postępująca postać choroby

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji OITT, u których wystąpiła postępująca postać choroby wyniósł 6,0% w grupie stosującej kabozantynib i 54,5% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,05, 95% CI=(0,02; 0,18)] oraz różnica

ryzyka [RD=-48,58 p.p., 95% CI=(-66,49; -30,66)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania postępującej postaci choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 17).

Natomiast w populacji ITT odsetek pacjentów, u których wystąpiła postępująca postać choroby wyniósł 6,4% w grupie stosującej kabozantynib i 50,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,07, 95% CI=(0,03; 0,16)] oraz różnica ryzyka [RD=-43,60 p.p., 95% CI=(-56,76; -30,44)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania postępującej postaci choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 17).

Tab. 17. Postępująca postać choroby.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
OITT	8,9	4/67 (6,0%)	18/33 (54,5%)	OR = 0,05 (0,02; 0,18), 0,0000
				RD = -48,58 (-66,49; -30,66), 0,0000
				2,06 NNT (1,50; 3,26) NNT
ITT	6,2	8/125 (6,4%)	31/62 (50,0%)	OR = 0,07 (0,03; 0,16), 0,0000
				RD = -43,60 (-56,76; -30,44), 0,0000
				2,29 NNT (1,76; 3,29) NNT

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.9 Odsetek stabilizacji choroby

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji OITT, u których stwierdzono stabilizację choroby wyniósł 59,7% w grupie stosującej kabozantynib i 27,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,95, 95% CI=(1,59; 9,80)] oraz różnica ryzyka [RD=32,43 p.p., 95% CI=(13,22; 51,63)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania stabilizacji choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 18).

Natomiast w populacji ITT odsetek pacjentów, u których stwierdzono stabilizację choroby wyniósł 43,2% w grupie stosującej kabozantynib i 16,1% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,95, 95% CI=(1,84; 8,49)] oraz różnica ryzyka [RD=27,07 p.p., 95% CI=(14,45; 39,69)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania stabilizacji choroby dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 18).

Tab. 18. Odsetek stabilizacji choroby.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
OITT	8,9	40/67 (59,7%)	9/33 (27,3%)	OR = 3,95 (1,59; 9,80), 0,0030
				RD = 32,43 (13,22; 51,63), 0,0009
				3,08 NNT (1,94; 7,56) NNT

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
ITT	6,2	54/125 (43,2%)	10/62 (16,1%)	OR = 3,95 (1,84; 8,49), 0,0004
				RD = 27,07 (14,45; 39,69), 0,0000
				3,69 NNT (2,52; 6,92) NNT

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.10 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu COSMIC-311 nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (por. Tab. 19).

Tab. 19. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Leczenie	Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Mediana (95% CI), miesiące	N
Kabozantynib	OITT	8,9	Nie osiągnięto (4,1; nie do oszacowania)	67
	ITT	6,2	Nie osiągnięto (4,1; nie do oszacowania)	125

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); N – liczba badanych; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*).

6.11 Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

W badaniu COSMIC-311 mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,5 miesiąca w populacji OITT oraz 1,9 miesiąca w populacji ITT (por. Tab. 20).

Tab. 20. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Leczenie	Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Mediana (IQR), miesiące	N
Kabozantynib	OITT	8,9	2,5 (1,8–3,6)	67
	ITT	6,2	1,9 (1,8–3,6)	125

IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); N – liczba badanych; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*).

6.12 Czas trwania ekspozycji na leczenie

W badaniu COSMIC-311 mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wyniosła 4,4 miesiąca w grupie stosującej kabozantynib i 2,3 miesiąca w grupie stosującej placebo (por. Tab. 21).

Tab. 21. Czas trwania ekspozycji na leczenie.

Leczenie	Populacja	Horyzont, miesiące	Mediana (IQR), miesiące	N
Kabozantynib	bezpieczeństwa	całkowity okres badania	4,4 (2,1–7,3)	125
Placebo	bezpieczeństwa	całkowity okres badania	2,3 (1,6–5,6)	62

IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); N – liczba badanych.

6.13 Redukcja zmian nowotworowych

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja zmian nowotworowych wyniósł 75,9% w grupie stosującej kabozantynib i 29,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=7,68, 95% CI=(2,88; 20,50)] oraz różnica ryzyka [RD=46,83 p.p., 95% CI=(27,42; 66,24)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania redukcji zmian nowotworowych dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 22).

Tab. 22. Redukcja zmian nowotworowych.

Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
b.d.	44/58 (75,9%)	9/31 (29,0%)	OR = 7,68 (2,88; 20,50), 0,0000
			RD = 46,83 (27,42; 66,24), 0,0000
			2,14 NNT (1,51; 3,65) NNT

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.14 Zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów w populacji ITT, u których wystąpiło zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy wyniósł 62,4% w grupie stosującej kabozantynib i 19,4% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=6,91, 95% CI=(3,34; 14,30)] oraz różnica ryzyka [RD=43,05 p.p., 95% CI=(30,05; 56,04)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny w surowicy dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 23).

Tab. 23. Zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy.

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
ITT	6,2	78/125 (62,4%)	12/62 (19,4%)	OR = 6,91 (3,34; 14,30), 0,0000
				RD = 43,05 (30,05; 56,04), 0,0000
				2,32 NNT (1,78; 3,33) NNT

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
-----------	---------------------------	-----------------------	------------------	--

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7 Analiza bezpieczeństwa

7.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia wyniósł 93,6% w grupie stosującej kabozantynib i 93,5% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,01, 95% CI=(0,29; 3,49)] oraz różnica ryzyka [RD=0,05 p.p., 95% CI=(-7,42; 7,52)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 24).

W Tab. 24 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla dowolnego zdarzenia niepożądanego z uwzględnieniem stopnia nasilenia zdarzenia. Wyniki oszacowanych miar efektu wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3 lub 4 oraz stopnia 3 u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej. Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 24. Dowolne zdarzenie niepożądane.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
dowolnego stopnia	całkowity okres badania	117/125 (93,6%)	58/62 (93,5%)	OR = 1,01 (0,29; 3,49), 0,9892
				RD = 0,05 (-7,42; 7,52), 0,9892
				1937,50 NNH (13,29 NNH; 13,48 NNT)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	37/125 (29,6%)	35/62 (56,5%)	OR = 0,32 (0,17; 0,61), 0,0005
				RD = -26,85 (-41,56; -12,14), 0,0003
				3,72 NNT (2,41; 8,24) NNT
stopnia 3 lub 4	całkowity okres badania	71/125 (56,8%)	16/62 (25,8%)	OR = 3,78 (1,93; 7,39), 0,0001
				RD = 30,99 (17,06; 44,92), 0,0000
				3,23 NNH (2,23; 5,86) NNH
stopnia 3	całkowity okres badania	64/125 (51,2%)	14/62 (22,6%)	OR = 3,60 (1,80; 7,18), 0,0003
				RD = 28,62 (15,01; 42,22), 0,0000
				3,49 NNH (2,37; 6,66) NNH
stopnia 4	całkowity okres badania	7/125 (5,6%)	2/62 (3,2%)	OR = 1,78 (0,36; 8,83), 0,4806
				RD = 2,37 (-3,59; 8,34), 0,4354
				42,12 NNH (11,99 NNH; 27,84 NNT)
stopnia 5	całkowity okres badania	9/125 (7,2%)	7/62 (11,3%)	OR = 0,61 (0,22; 1,72), 0,3503
				RD = -4,09 (-13,18; 5,00), 0,3777
				24,45 NNT (20,01 NNH; 7,59 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2 Działania niepożądane¹

Poniżej zestawiono wyniki dla działań niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem) zaobserwowanych w badaniu COSMIC-311. U pacjentów stosujących kabozantynib wystąpiło więcej działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie, bóle stawów, biegunka, hiperkalcemia, nadciśnienie, perforacja jelita grubego, zwiększona próba czynności wątroby, ból mięśni oraz zaburzenia czynności nerek, niż u pacjentów stosujących placebo, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 25).

Tab. 25. Działania niepożądane.

Działanie niepożądane	Horyzont, miesiące	KAB, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
zmęczenie	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	OR = 2,53 (0,12; 53,52), 0,5510
				RD = 1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384
				62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
bóle stawów	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
biegunka	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hiperkalcemia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
nadciśnienie	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
perforacja jelita grubego	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zwiększona próba czynności wątroby	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ból mięśni	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882

¹ Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem.

Działanie niepożądane	Horyzont, miesiące	KAB, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
zaburzenia czynności nerek				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)

CI – przedział ufności; KAB – kabozantynib; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.3 Poważne działania niepożądane

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających poważnych działań niepożądanych wyniósł 16,0% w grupie stosującej kabozantynib i 1,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=11,62, 95% CI=(1,52; 88,74)] oraz różnica ryzyka [RD=14,39 p.p., 95% CI=(7,24; 21,54)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych działań niepożądanych dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 26).

Tab. 26. Poważne działanie niepożądane.

Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
całkowity okres badania	20/125 (16,0%)	1/62 (1,6%)	OR = 11,62 (1,52; 88,74), 0,0181
			RD = 14,39 (7,24; 21,54), 0,0001
			6,95 NNH (4,64; 13,82) NNH

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.4 Zmniejszenie dawki leku

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, którzy zmniejszyli dawkę stosowanego leczenia wyniósł 56,0% w grupie stosującej kabozantynib i 4,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=25,03, 95% CI=(7,44; 84,16)] oraz różnica ryzyka [RD=51,16 p.p., 95% CI=(40,95; 61,37)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość zmniejszenia dawki stosowanego leku dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 27).

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, którzy ponownie zmniejszyli dawkę stosowanego leczenia wyniósł 22,4% w grupie stosującej kabozantynib i 1,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=17,61, 95% CI=(2,34; 132,77)] oraz różnica ryzyka [RD=20,79 p.p., 95% CI=(12,83; 28,74)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość ponownego zmniejszenia dawki stosowanego leku dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 27).

Tab. 27. Zmniejszenie dawki leku.

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
zmniejszenie dawki leku	całkowity okres badania	70/125 (56,0%)	3/62 (4,8%)	OR = 25,03 (7,44; 84,16), 0,0000
				RD = 51,16 (40,95; 61,37), 0,0000
				1,95 NNH (1,63; 2,44) NNH
ponowne zmniejszenie dawki leku	całkowity okres badania	28/125 (22,4%)	1/62 (1,6%)	OR = 17,61 (2,34; 132,77), 0,0054
				RD = 20,79 (12,83; 28,74), 0,0000
				4,81 NNH (3,48; 7,79) NNH

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.5 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie w powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC wyniósł 4,8% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=6,80, 95% CI=(0,38; 122,67)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo dla miary bezwzględnej [RD=4,80 p.p., 95% CI=(0,36; 9,24)] (por. Tab. 28).

Tab. 28. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC.

Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
całkowity okres badania	6/125 (4,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 6,80 (0,38; 122,67), 0,1940
			RD = 4,80 (0,36; 9,24), 0,0341
			20,83 NNH (10,82; 278,17) NNH

CI – przedział ufności; DTC – zróżnicowany rak tarczycy; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.6 Zgon z dowolnej przyczyny

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie badania wyniósł 13,6% w grupie stosującej kabozantynib i 22,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,54, 95% CI=(0,25; 1,18)] oraz różnica ryzyka [RD=-8,98 p.p., 95% CI=(-21,00; 3,04)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 29).

Tab. 29. Zgon z dowolnej przyczyny.

Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
całkowity okres badania	17/125 (13,6%)	14/62 (22,6%)	OR = 0,54 (0,25; 1,18), 0,1235
			RD = -8,98 (-21,00; 3,04), 0,1430
			11,14 NNT (32,92 NNH; 4,76 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.7 Zgon z powodu progresji choroby

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z powodu progresji choroby w horyzoncie badania wyniósł 4,0% w grupie stosującej kabozantynib i 6,5% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,60, 95% CI=(0,16; 2,33)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,45 p.p., 95% CI=(-9,47; 4,56)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 30).

Tab. 30. Zgon z powodu progresji choroby.

Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
całkowity okres badania	5/125 (4,0%)	4/62 (6,5%)	OR = 0,60 (0,16; 2,33), 0,4650
			RD = -2,45 (-9,47; 4,56), 0,4933
			40,79 NNT (21,92 NNH; 10,56 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.8 Biegunka

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających biegunki stopnia 1-2 wyniósł 44,0% w grupie stosującej kabozantynib i 3,2% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=23,57, 95% CI=(5,52; 100,73)] oraz różnica ryzyka [RD=40,77 p.p., 95% CI=(31,02; 50,52)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki stopnia 1-2 dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 31).

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających biegunki stopnia 3 wyniósł 7,2% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=10,19, 95% CI=(0,58; 178,06)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki stopnia 3 u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo dla miary bezwzględnej [RD=7,20 p.p., 95% CI=(2,10; 12,30)] (por. Tab. 31).

Tab. 31. Biegunka.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	55/125 (44,0%)	2/62 (3,2%)	OR = 23,57 (5,52; 100,73), 0,0000
				RD = 40,77 (31,02; 50,52), 0,0000
				2,45 NNH (1,98; 3,22) NNH
stopnia 3	całkowity okres badania	9/125 (7,2%)	0/62 (0,0%)	OR = 10,19 (0,58; 178,06), 0,1116
				RD = 7,20 (2,10; 12,30), 0,0057
				13,89 NNH (8,13; 47,72) NNH

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.9 Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej stopnia 1-2 wyniósł 35,2% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=68,25, 95% CI=(4,12; 1130,03)] oraz różnica ryzyka [RD=35,20 p.p., 95% CI=(26,57; 43,83)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej stopnia 1-2 dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 32).

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej stopnia 3 wyniósł 10,4% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=15,00, 95% CI=(0,88; 256,64)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej stopnia 3 u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo dla miary bezwzględnej [RD=10,40 p.p., 95% CI=(4,57; 16,23)] (por. Tab. 32).

Tab. 32. Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	44/125 (35,2%)	0/62 (0,0%)	OR = 68,25 (4,12; 1130,03), 0,0032
				RD = 35,20 (26,57; 43,83), 0,0000
				2,84 NNH (2,28; 3,76) NNH
stopnia 3	całkowity okres badania	13/125 (10,4%)	0/62 (0,0%)	OR = 15,00 (0,88; 256,64), 0,0616
				RD = 10,40 (4,57; 16,23), 0,0005
				9,62 NNH (6,16; 21,87) NNH

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.10 Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, u których wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej stopnia 1-2 wyniósł 23,2% w grupie stosującej kabozantynib i 1,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=18,43, 95% CI=(2,45; 138,79)] oraz różnica ryzyka [RD=21,59 p.p., 95% CI=(13,55; 29,62)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 1-2 dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 33).

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, u których wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej stopnia 3 wyniósł 0,8% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,51, 95% CI=(0,06; 37,51)] oraz różnica ryzyka [RD=0,80 p.p., 95% CI=(-2,10; 3,70)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 33).

Tab. 33. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	29/125 (23,2%)	1/62 (1,6%)	OR = 18,43 (2,45; 138,79), 0,0047
				RD = 21,59 (13,55; 29,62), 0,0000
				4,63 NNH (3,38; 7,38) NNH
stopnia 3	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	OR = 1,51 (0,06; 37,51), 0,8029
				RD = 0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882
				125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.11 Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów, u których wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1-2 wyniósł 23,2% w grupie stosującej kabozantynib i 1,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=18,43, 95% CI=(2,45; 138,79)] oraz różnica ryzyka [RD=21,59 p.p., 95% CI=(13,55; 29,62)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1-2 dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 34).

Tab. 34. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	29/125 (23,2%)	1/62 (1,6%)	OR = 18,43 (2,45; 138,79), 0,0047
				RD = 21,59 (13,55; 29,62), 0,0000
				4,63 NNH (3,38; 7,38) NNH

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.12 Mdłości

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających mdłości stopnia 1-2 wyniósł 20,8% w grupie stosującej kabozantynib i 1,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=16,02, 95% CI=(2,12; 121,09)] oraz różnica ryzyka [RD=19,19 p.p., 95% CI=(11,41; 26,96)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania mdłości stopnia 1-2 dla kabozantynibu niż dla placebo (por. Tab. 35).

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających mdłości stopnia 3 wyniósł 3,2% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,63, 95% CI=(0,25; 87,37)] oraz różnica ryzyka [RD=3,20 p.p., 95% CI=(-0,71; 7,11)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 35).

Tab. 35. Mdłości.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	26/125 (20,8%)	1/62 (1,6%)	OR = 16,02 (2,12; 121,09), 0,0072
				RD = 19,19 (11,41; 26,96), 0,0000
				5,21 NNH (3,71; 8,76) NNH
stopnia 3	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	0/62 (0,0%)	OR = 4,63 (0,25; 87,37), 0,3066
				RD = 3,20 (-0,71; 7,11), 0,1088
				31,25 NNH (14,06 NNH; 140,52 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.13 Zmniejszony apetyt

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających zmniejszonego apetytu stopnia 1-2 wyniósł 20,0% w grupie stosującej kabozantynib i 16,1% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,30, 95% CI=(0,58; 2,91)] oraz różnica ryzyka [RD=3,87 p.p., 95% CI=(-7,66; 15,40)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 36).

W badaniu COSMIC-311 odsetek pacjentów doświadczających zmniejszonego apetytu stopnia 3 wyniósł 3,2% w grupie stosującej kabozantynib i 0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,63, 95% CI=(0,25; 87,37)] oraz różnica ryzyka [RD=3,20 p.p., 95% CI=(-0,71; 7,11)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 36).

Tab. 36. Zmniejszony apetyt.

Stopień zdarzenia	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
stopnia 1-2	całkowity okres badania	25/125 (20,0%)	10/62 (16,1%)	OR = 1,30 (0,58; 2,91), 0,5236
				RD = 3,87 (-7,66; 15,40), 0,5106
				25,83 NNH (6,49 NNH; 13,05 NNT)
stopnia 3	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	0/62 (0,0%)	OR = 4,63 (0,25; 87,37), 0,3066
				RD = 3,20 (-0,71; 7,11), 0,1088
				31,25 NNH (14,06 NNH; 140,52 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.14 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono wyniki dla mniej istotnych zdarzeń niepożądanych oraz tych, których częstość występowania w grupie przyjmującej kabozantynib nie przekraczała 20%. Wyniki wskazują na istotnie wyższą częstość występowania nadciśnienia, spadku wagi, hipokalcemii oraz proteinurii stopnia 1-2 w grupie przyjmującej kabozantynib, niż w grupie placebo zarówno dla ilorazu szans, jak i różnicy ryzyka. Wyniki wskazują na istotnie wyższą częstość występowania zmęczenia, zapalenia błony śluzowej, zapalenia jamy ustnej, dysfonii, suchości w ustach, bólu głowy oraz hipokaliemii stopnia 1-2, a także zmęczenia stopnia 3 w grupie przyjmującej kabozantynib, niż w grupie placebo w zakresie miary bezwzględnej. Wyniki wskazują także na istotnie niższą częstość występowania niedokrwistości stopnia 1-2 w grupie przyjmującej kabozantynib, niż w grupie placebo w zakresie miary względnej. Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 37).

Tab. 37. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2						
nadciśnienie	całkowity okres badania	24/125 (19,2%)	1/62 (1,6%)	14,50 (1,91; 109,87), 0,0097	17,59 (10,00; 25,17), 0,0000	5,69 NNH (3,97; 10,00) NNH
zmęczenie	całkowity okres badania	24/125 (19,2%)	5/62 (8,1%)	2,71 (0,98; 7,49), 0,0547	11,14 (1,46; 20,81), 0,0241	8,98 NNH (4,81; 68,50) NNH
spadek wagi	całkowity okres badania	22/125 (17,6%)	3/62 (4,8%)	4,20 (1,21; 14,63), 0,0242	12,76 (4,21; 21,31), 0,0034	7,84 NNH (4,69; 23,75) NNH
hipokalcemia	całkowity okres badania	20/125 (16,0%)	0/62 (0,0%)	24,29 (1,44; 408,66), 0,0268	16,00 (9,19; 22,81), 0,0000	6,25 NNH (4,38; 10,88) NNH
proteinuria	całkowity okres badania	18/125 (14,4%)	2/62 (3,2%)	5,05 (1,13; 22,50), 0,0338	11,17 (3,61; 18,74), 0,0038	8,95 NNH (5,34; 27,70) NNH
wymioty	całkowity okres badania	17/125 (13,6%)	5/62 (8,1%)	1,79 (0,63; 5,12), 0,2739	5,54 (-3,52; 14,59), 0,2310	18,07 NNH (6,85 NNH; 28,39 NNT)
astenia	całkowity okres badania	16/125 (12,8%)	9/62 (14,5%)	0,86 (0,36; 2,08), 0,7456	-1,72 (-12,26; 8,83), 0,7497	58,27 NNT (11,33 NNH; 8,16 NNT)
duszność	całkowity okres badania	15/125 (12,0%)	9/62 (14,5%)	0,80 (0,33; 1,95), 0,6287	-2,52 (-12,97; 7,94), 0,6372	39,74 NNT (12,59 NNH; 7,71 NNT)
zapalenie błony śluzowej	całkowity okres badania	14/125 (11,2%)	0/62 (0,0%)	16,26 (0,95; 277,17), 0,0540	11,20 (5,21; 17,19), 0,0002	8,93 NNH (5,82; 19,18) NNH
hipomagnezemia	całkowity okres badania	14/125 (11,2%)	3/62 (4,8%)	2,48 (0,69; 8,98), 0,1663	6,36 (-1,33; 14,05), 0,1048	15,72 NNH (7,12 NNH; 75,41 NNT)
zapalenie jamy ustnej	całkowity okres badania	13/125 (10,4%)	2/62 (3,2%)	3,48 (0,76; 15,94), 0,1080	7,17 (0,25; 14,10), 0,0424	13,94 NNH (7,09; 404,24) NNH
zaparcie	całkowity okres badania	13/125 (10,4%)	5/62 (8,1%)	1,32 (0,45; 3,89), 0,6111	2,34 (-6,30; 10,97), 0,5961	42,82 NNH (9,11 NNH; 15,87 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
dysfonia	całkowity okres badania	13/125 (10,4%)	1/62 (1,6%)	7,08 (0,90; 55,43), 0,0623	8,79 (2,58; 14,99), 0,0055	11,38 NNH (6,67; 38,69) NNH
suchość w ustach	całkowity okres badania	11/125 (8,8%)	1/62 (1,6%)	5,89 (0,74; 46,67), 0,0934	7,19 (1,31; 13,06), 0,0165	13,91 NNH (7,66; 76,12) NNH
ból głowy	całkowity okres badania	10/125 (8,0%)	1/62 (1,6%)	5,30 (0,66; 42,42), 0,1157	6,39 (0,69; 12,08), 0,0280	15,66 NNH (8,28; 144,84) NNH
ból stawów	całkowity okres badania	9/125 (7,2%)	4/62 (6,5%)	1,13 (0,33; 3,81), 0,8498	0,75 (-6,86; 8,36), 0,8472	133,62 NNH (11,96 NNH; 14,57 NNT)
ból brzucha	całkowity okres badania	8/125 (6,4%)	2/62 (3,2%)	2,05 (0,42; 9,96), 0,3729	3,17 (-2,97; 9,32), 0,3113	31,50 NNH (10,73 NNH; 33,67 NNT)
zwiększona fosfataza zasadowa we krwi	całkowity okres badania	9/125 (7,2%)	2/62 (3,2%)	2,33 (0,49; 11,12), 0,2896	3,97 (-2,34; 10,29), 0,2174	25,16 NNH (9,72 NNH; 42,72 NNT)
hipokaliemia	całkowity okres badania	9/125 (7,2%)	1/62 (1,6%)	4,73 (0,59; 38,23), 0,1447	5,59 (0,08; 11,10), 0,0469	17,90 NNH (9,01; 1307,68) NNH
niedokrwistość	całkowity okres badania	5/125 (4,0%)	8/62 (12,9%)	0,28 (0,09; 0,90), 0,0325	-8,90 (-17,93; 0,12), 0,0531	11,23 NNT (826,95 NNH; 5,58 NNT)
ból kończyny	całkowity okres badania	7/125 (5,6%)	3/62 (4,8%)	1,17 (0,29; 4,68), 0,8277	0,76 (-5,93; 7,45), 0,8235	131,36 NNH (13,42 NNH; 16,86 NNT)
ból pleców	całkowity okres badania	6/125 (4,8%)	3/62 (4,8%)	0,99 (0,24; 4,10), 0,9907	-0,04 (-6,56; 6,49), 0,9907	2583,33 NNT (15,42 NNH; 15,24 NNT)
kaszel	całkowity okres badania	6/125 (4,8%)	12/62 (19,4%)	0,21 (0,07; 0,59), 0,0031	-14,55 (-25,08; -4,03), 0,0067	6,87 NNT (3,99; 24,81) NNT
zmniejszona liczba neutrofilii	całkowity okres badania	5/125 (4,0%)	1/62 (1,6%)	2,54 (0,29; 22,24), 0,3993	2,39 (-2,26; 7,04), 0,3145	41,89 NNH (14,21 NNH; 44,17 NNT)
zwiększona gamma-glutamylotransferaza	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	2/62 (3,2%)	0,99 (0,18; 5,57), 0,9925	-0,03 (-5,40; 5,35), 0,9925	3875,00 NNT (18,70 NNH; 18,52 NNT)
leukopenia	całkowity okres badania	5/125 (4,0%)	0/62 (0,0%)	5,71 (0,31; 104,86), 0,2410	4,00 (-0,19; 8,19), 0,0611	25,00 NNH (12,21 NNH; 535,50 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ból	całkowity okres badania	5/125 (4,0%)	3/62 (4,8%)	0,82 (0,19; 3,55), 0,7899	-0,84 (-7,19; 5,51), 0,7958	119,23 NNT (18,14 NNH; 13,91 NNT)
zatorowość płucna	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
zwiększona amylaza	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	0/62 (0,0%)	4,63 (0,25; 87,37), 0,3066	3,20 (-0,71; 7,11), 0,1088	31,25 NNH (14,06 NNH; 140,52 NNT)
ból w klatce piersiowej	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	2/62 (3,2%)	0,74 (0,12; 4,53), 0,7426	-0,83 (-5,98; 4,33), 0,7534	121,09 NNT (23,12 NNH; 16,73 NNT)
dysfagia	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	1/62 (1,6%)	2,02 (0,22; 18,43), 0,5344	1,59 (-2,81; 5,99), 0,4795	63,01 NNH (16,71 NNH; 35,56 NNT)
zmiany koloru włosów	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	0/62 (0,0%)	4,63 (0,25; 87,37), 0,3066	3,20 (-0,71; 7,11), 0,1088	31,25 NNH (14,06 NNH; 140,52 NNT)
neutropenia	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	0/62 (0,0%)	4,63 (0,25; 87,37), 0,3066	3,20 (-0,71; 7,11), 0,1088	31,25 NNH (14,06 NNH; 140,52 NNT)
wysięk opłucnowy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	2/62 (3,2%)	0,24 (0,02; 2,72), 0,2505	-2,43 (-7,09; 2,24), 0,3083	41,22 NNT (44,62 NNH; 14,10 NNT)
zapalenie płuc	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	2/62 (3,2%)	0,49 (0,07; 3,55), 0,4783	-1,63 (-6,54; 3,29), 0,5170	61,51 NNT (30,38 NNH; 15,28 NNT)
hiponatremia	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	2/62 (3,2%)	0,74 (0,12; 4,53), 0,7426	-0,83 (-5,98; 4,33), 0,7534	121,09 NNT (23,12 NNH; 16,73 NNT)
bezsenna	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	0/62 (0,0%)	4,63 (0,25; 87,37), 0,3066	3,20 (-0,71; 7,11), 0,1088	31,25 NNH (14,06 NNH; 140,52 NNT)
ból mięśniowo-szkieletowy	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	1/62 (1,6%)	1,50 (0,15; 14,72), 0,7279	0,79 (-3,34; 4,91), 0,7085	127,05 NNH (20,35 NNH; 29,94 NNT)
ból szyi	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	1/62 (1,6%)	1,50 (0,15; 14,72), 0,7279	0,79 (-3,34; 4,91), 0,7085	127,05 NNH (20,35 NNH; 29,94 NNT)
świąd	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	2/62 (3,2%)	0,99 (0,18; 5,57), 0,9925	-0,03 (-5,40; 5,35), 0,9925	3875,00 NNT (18,70 NNH; 18,52 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
owrzodzenie skóry	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
zmniejszona liczba białych krwinek	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	0/62 (0,0%)	3,57 (0,18; 70,23), 0,4023	2,40 (-1,21; 6,01), 0,1926	41,67 NNH (16,64 NNH; 82,62 NNT)
stan zamętu	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
zakrzepica żył głębokich	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
odwodnienie	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
osłabienie (ang. <i>fall</i>)	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	1/62 (1,6%)	1,50 (0,15; 14,72), 0,7279	0,79 (-3,34; 4,91), 0,7085	127,05 NNH (20,35 NNH; 29,94 NNT)
brak równowagi elektrolitowej	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
choroba refluksowa przełyku	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	2/62 (3,2%)	0,24 (0,02; 2,72), 0,2505	-2,43 (-7,09; 2,24), 0,3083	41,22 NNT (44,62 NNH; 14,10 NNT)
haemoptysis	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
hipoalbuminemia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
bolesne oddychanie	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zmniejszony poziom magnezu we krwi	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hiperkalcemia	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	2/62 (3,2%)	0,10 (0,00; 2,04), 0,1330	-3,23 (-8,17; 1,72), 0,2009	31,00 NNT (58,20 NNH; 12,24 NNT)
martwica kości szczęki	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
covid-19	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
złamanie kręgosłupa	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ból guza	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	2/62 (3,2%)	0,24 (0,02; 2,72), 0,2505	-2,43 (-7,09; 2,24), 0,3083	41,22 NNT (44,62 NNH; 14,10 NNT)
ból w szczęcie	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3						
nadciśnienie	całkowity okres badania	10/125 (8,0%)	2/62 (3,2%)	2,61 (0,55; 12,29), 0,2253	4,77 (-1,70; 11,25), 0,1486	20,95 NNH (8,89 NNH; 58,70 NNT)
zmęczenie	całkowity okres badania	10/125 (8,0%)	0/62 (0,0%)	11,36 (0,65; 197,19), 0,0951	8,00 (2,70; 13,30), 0,0031	12,50 NNH (7,52; 37,04) NNH
spadek wagi	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hipokalcemia	całkowity okres badania	6/125 (4,8%)	1/62 (1,6%)	3,08 (0,36; 26,13), 0,3033	3,19 (-1,70; 8,07), 0,2011	31,38 NNH (12,39 NNH; 58,85 NNT)
proteinuria	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
wymioty	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
astenia	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	0/62 (0,0%)	3,57 (0,18; 70,23), 0,4023	2,40 (-1,21; 6,01), 0,1926	41,67 NNH (16,64 NNH; 82,62 NNT)
duszność	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	1/62 (1,6%)	2,02 (0,22; 18,43), 0,5344	1,59 (-2,81; 5,99), 0,4795	63,01 NNH (16,71 NNH; 35,56 NNT)
zapalenie błony śluzowej	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	0/62 (0,0%)	3,57 (0,18; 70,23), 0,4023	2,40 (-1,21; 6,01), 0,1926	41,67 NNH (16,64 NNH; 82,62 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
hipomagnezemia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zapalenie jamy ustnej	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	0/62 (0,0%)	3,57 (0,18; 70,23), 0,4023	2,40 (-1,21; 6,01), 0,1926	41,67 NNH (16,64 NNH; 82,62 NNT)
suchość w ustach	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ból głowy	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
ból stawów	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
ból brzucha	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
zwiększona fosfataza zasadowa we krwi	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hipokaliemia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
niedokrwistość	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
ból kończyny	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ból pleców	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zmniejszona liczba neutrofilii	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
zwiększona gamma-glutamylotransferaza	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
leukopenia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ból	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
zatorowość płucna	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	0/62 (0,0%)	3,57 (0,18; 70,23), 0,4023	2,40 (-1,21; 6,01), 0,1926	41,67 NNH (16,64 NNH; 82,62 NNT)
zwiększona amylaza	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
ból w klatce piersiowej	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
dysfagia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zmiany koloru włosów	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
neutropenia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
wysiłek opłucnowy	całkowity okres badania	4/125 (3,2%)	1/62 (1,6%)	2,02 (0,22; 18,43), 0,5344	1,59 (-2,81; 5,99), 0,4795	63,01 NNH (16,71 NNH; 35,56 NNT)
zapalenie płuc	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hiponatremia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
bezsenna	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
ból mięśniowo-szkieletowy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
ból szyi	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
świąd	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
owrzodzenie skóry	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
zmniejszona liczba białych krwinek	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
stan zamętu	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zakrzepica żył głębokich	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
odwodnienie	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
postęp choroby	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
osłabienie (ang. <i>fall</i>)	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
brak równowagi elektrolitowej	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
choroba refluksowa przełyku	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	0/62 (0,0%)	2,53 (0,12; 53,52), 0,5510	1,60 (-1,68; 4,88), 0,3384	62,50 NNH (20,51 NNH; 59,68 NNT)
haemoptysis	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hipoalbuminemia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
bolesne oddychanie	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zmniejszony poziom magnezu we krwi	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
krwiak	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hiperkalcemia	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	2/62 (3,2%)	0,10 (0,00; 2,04), 0,1330	-3,23 (-8,17; 1,72), 0,2009	31,00 NNT (58,20 NNH; 12,24 NNT)
kryzys nadciśnieniowy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
niedrożność jelit	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
żółtaczka cholestatyczna	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
martwica krtani	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
choroba płuc	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zwężenie przetyku	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
martwica kości szczęki	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
złamanie patologiczne	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
kompresja rdzenia kręgowego	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
ostre uszkodzenie nerek	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ropień odbytu	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
aptyalizm	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ugryzienie stawonogów	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
migotanie przedsionków	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
uszkodzenie kości	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ból rakowy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zapalenie dróg żółciowych	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ostre zapalenie dróg żółciowych	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
kamica żółciowa	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
covid-19	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zmniejszona frakcja wyrzutowa	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ból korzeniowy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
ropień odbytnicy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zaburzenia czynności nerek	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
złamanie kręgosłupa	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
omdlenie	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ból guza	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
zmniejszone oddawanie moczu	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
rozejście się rany	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
infekcja rany	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zwężenie tętnicy szyjnej	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
hydrothorax	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
infekcja dolnych dróg oddechowych	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
ból w szczęce	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
Zdarzenia niepożądane stopnia 4						
nadciśnienie	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
hipokalcemia	całkowity okres badania	3/125 (2,4%)	0/62 (0,0%)	3,57 (0,18; 70,23), 0,4023	2,40 (-1,21; 6,01), 0,1926	41,67 NNH (16,64 NNH; 82,62 NNT)
duszność	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
zwiększona gamma-glutamylotransferaza	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
wysiłek opłucnowy	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
hiperkalcemia	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
perforacja jelita grubego	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
niewydolność nerek	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
Zdarzenia niepożądane stopnia 5						
zatorowość płucna	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zapalenie płuc	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
postęp choroby	całkowity okres badania	2/125 (1,6%)	2/62 (3,2%)	0,49 (0,07; 3,55), 0,4783	-1,63 (-6,54; 3,29), 0,5170	61,51 NNT (30,38 NNH; 15,28 NNT)
ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)
krwotok tętniczy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
zatrzymanie akcji serca	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
zatrzymanie krążenia i oddychania	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
rak tarczycy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	1/62 (1,6%)	0,49 (0,03; 8,00), 0,6181	-0,81 (-4,32; 2,69), 0,6492	123,02 NNT (37,17 NNH; 23,17 NNT)
przerzutowy rak tarczycy	całkowity okres badania	1/125 (0,8%)	0/62 (0,0%)	1,51 (0,06; 37,51), 0,8029	0,80 (-2,10; 3,70), 0,5882	125,00 NNH (27,06 NNH; 47,71 NNT)
incydent mózgowo-naczyniowy	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
słabo zróżnicowany rak tarczycy	całkowity okres badania	0/125 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,16 (0,01; 4,07), 0,2694	-1,61 (-5,53; 2,31), 0,4202	62,00 NNT (43,32 NNH; 18,07 NNT)

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak alternatywnej metody leczenia pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Porównanie bezpośrednie kabozantynibu było możliwe jedynie z placebo (badanie COSMIC-311). Mimo braku dostępnej praktyki lekarskiej uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym kabozantynib porównywano by do komparatora innego niż placebo w analizowanym wskazaniu).

Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie porównujące bezpośrednio terapię wnioskowaną z placebo. Jest to badanie COSMIC-311 obejmujące populację 187 pacjentów. Niemniej włączone badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane. Mimo jednego badania oraz braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskano istotność statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności eksperymentalnej leku.

Dodatkowym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu COSMIC-311. W badaniu pacjenci mogli dokonać redukcji dawki stosowanego leku. Modyfikacja dawki była zalecana w przypadku trudnych do tolerowania zdarzeń niepożądanych stopnia 2 oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4. Przerwy w dawkowaniu były dozwolone na okres do 8 tygodni lub dłużej, niemniej tylko za zgodą sponsora. Dawkę można było zmniejszyć z 60 mg do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Zgodnie z wynikami badania 56% pacjentów w grupie stosującej kabozantynib dokonało redukcji dawki, dodatkowo 22% pacjentów dokonało ponownego zmniejszenia dawki. Fakt ten może wpływać na jakość wyników skuteczności, ze względu na przyjmowanie przez część pacjentów dawki niższej niż zalecana w analizowanym wskazaniu (60 mg raz na dobę).

Ponadto w odnalezionym badaniu nie osiągnięto drugorzędowego punktu końcowego jakim było przeżycie całkowite, chociaż analiza OS w populacji ITT wskazuje na skuteczność kabozantynibu w zakresie tego punktu końcowego. Dane dotyczące przeżycia całkowitego były ograniczone ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji, wielkość populacji objętej badaniem oraz możliwość przejścia pacjentów z grupy stosującej placebo na leczenie kabozantynibem po odślepieniu badania.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń.

Badanie było sponsorowane przez producentów, jednak fakt wykorzystywania w nim obiektywnych punktów końcowych powoduje, że wyniki należy uznać za wiarygodne.

Dodatkowo nie odnaleziono żadnego badania, które umożliwiłoby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej kabozantynibu w analizowanym wskazaniu, co wynika z daty rejestracji.

9 Dyskusja

9.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu oceniono na tle placebo. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.

Do dnia 05.05.2023 r. w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 13 publikacji, dotyczących jednego badania włączonego do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa – badanie COSMIC-311. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne, oraz trzy raporty HTA dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Wynika to z faktu, iż kabozantynib jest technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu COSMIC-311 oceniono na niskie. Do badania COSMIC-311 zakwalifikowano łącznie 187 pacjentów, z czego 125 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej kabozantynib, zaś 62 – w grupie placebo. Mediana wieku pacjentów w każdej z grup, to odpowiednio 65 i 66 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania przeważały kobiety. U pięciu pacjentów w populacji ITT odnotowano histologię zarówno brodawkowatą, jak i pęcherzykową, wśród pozostałych pacjentów podtyp histologiczny rozkładał się równomiernie w obu grupach (po ok. 50%). W każdej z grup około 53% populacji stanowili pacjenci o stanie sprawności 1 wg skali ECOG. W każdej z grup w populacji ITT 37% pacjentów stosowało wcześniej jedynie sorafenib, natomiast niemal 25% stosowało wcześniej zarówno sorafenib, jak i lenwatynib. Zaobserwowano, iż w większości przypadków przerzuty dotyczyły więcej niż jednego narządu, zaś najwyższy odsetek przerzutów u zakwalifikowanych pacjentów dotyczył kości.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie terapii kabozantynibem z placebo, a zatem jakość porównania była wysoka. W badaniu COSMIC-311 wyniki skuteczności dla porównania kabozantynibu i placebo analizowano w populacji OITT oraz ITT, natomiast analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w schemacie badania (populacja bezpieczeństwa).

9.2 Wyniki

9.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim kabozantynibu z placebo (badanie COSMIC-311) w populacji pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

W analizie skuteczności porównania terapii kabozantynibem z placebo uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno w zakresie względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji,
- odsetka obiektywnych odpowiedzi po co najmniej 6 miesiącach obserwacji w populacji ITT,
- uzyskania stabilnej postaci choroby,
- uzyskania stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 16 tygodni w populacji ITT,
- postępującej postaci choroby,
- odsetka stabilizacji choroby,
- redukcji zmian nowotworowych,
- zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny w surowicy.

a także istotnie statystycznie lepszy wynik dla wnioskowanej interwencji dla miary bezwzględnej w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi po co najmniej 6 miesiącach obserwacji w populacji OITT.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności leczenia kabozantynibem.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 38).

Tab. 38. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej kabozantynibu w porównaniu z placebo.

Punkt końcowy	Populacja/leczenie	Wyniki
przeżycie wolne od progresji	ITT	HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,31), p<0,0001
przeżycie całkowite	ITT	HR=0,76, 95% CI=(0,45; 1,31)
odsetek obiektywnych odpowiedzi po co najmniej 6 miesiącach obserwacji	OITT	OR=12,23, 95% CI=(0,69; 215,55), p=0,0871 RD=14,93, 95% CI=(5,43; 24,42), p=0,0021
	ITT	OR=22,78, 95% CI=(1,36; 381,98), p=0,0298 RD=11,18, 95% CI=(6,17; 16,19), p=0,0000
stabilna postać choroby	OITT	OR=2,97, 95% CI=(1,26; 7,04), p=0,0132 RD=26,23, 95% CI=(6,04; 46,42), p=0,0109

Punkt końcowy	Populacja/leczenie	Wyniki
	ITT	OR=3,03, 95% CI=(1,60; 5,72), p=0,0006 RD=26,93, 95% CI=(12,37; 41,49), p=0,0003
stabilna postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni	OITT	OR=2,16, 95% CI=(0,87; 5,34), p=0,0949 RD=17,50, 95% CI=(-1,80; 36,81), p=0,0756
	ITT	OR=2,73, 95% CI=(1,26; 5,89), p=0,0108 RD=18,27, 95% CI=(5,89; 30,65), p=0,0038
postępująca postać choroby	OITT	OR=0,05, 95% CI=(0,02; 0,18), p=0,0000 RD=-48,58, 95% CI=(-66,49; -30,66), p=0,0000
	ITT	OR=0,07, 95% CI=(0,03; 0,16), p=0,0000 RD=-43,60, 95% CI=(-56,76; -30,44), p=0,0000
odsetek stabilizacji choroby	OITT	OR=3,95, 95% CI=(1,59; 9,80), p=0,0030 RD=32,43, 95% CI=(13,22; 51,63), p=0,0009
	ITT	OR=3,95, 95% CI=(1,84; 8,49), p=0,0004 RD=27,07, 95% CI=(14,45; 39,69), p=0,0000
czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	OITT	mediana: 2,5 miesiąca (IQR 1,8–3,6)
	ITT	mediana: 1,9 miesiąca (IQR 1,8–3,6)
czas trwania ekspozycji na leczenie	kabozantynib	mediana: 4,4 miesiąca (IQR 2,1–7,3)
	placebo	mediana: 2,3 miesiąca (IQR 1,6–5,6)
redukcja zmian nowotworowych	b.d.	OR=7,68, 95% CI=(2,88; 20,50), p=0,0000 RD=46,83, 95% CI=(27,42; 66,24), p=0,0000
zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy	ITT	OR=6,91, 95% CI=(3,34; 14,30), p=0,0000 RD=43,05, 95% CI=(30,05; 56,04), p=0,0000

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim kabozantynibu z placebo (badanie COSMIC-311) w populacji pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią kabozantynibem i placebo, z następującymi wyjątkami:

- analiza wyników występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3 lub 4, dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3, poważnego działania niepożądanego, zmniejszenia dawki leku, ponownego zmniejszenia dawki leku, biegunki stopnia 1-2, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej stopnia 1-2, zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 1-2, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1-2, mdłości stopnia 1-2, nadciśnienia stopnia 1-2, spadku wagi stopnia 1-2, hipokalcemii stopnia 1-2, proteinurii stopnia 1-2 wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących kabozantynib niż

u pacjentów stosujących placebo, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,

- analiza wyników występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 1-2 oraz kaszlu stopnia 1-2 wykazała istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,
- analiza wyników występowania niedokrwistości stopnia 1-2 wykazała istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie miary względnej,
- analiza wyników występowania przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC, biegunki stopnia 3, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwy stopnia 3, zmęczenia stopnia 1-2, zapalenia błony śluzowej stopnia 1-2, zapalenia jamy ustnej stopnia 1-2, dysfonii stopnia 1-2, suchości w ustach stopnia 1-2, bólu głowy stopnia 1-2 hipokaliemii stopnia 1-2, a także zmęczenia stopnia 3 wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących kabozantynib niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie miary bezwzględnej.

Najważniejsze, istotne statystycznie, wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 39).

Tab. 39. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa kabozantynibu w porównaniu z placebo.

Stopień zdarzenia	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki
Dowolne zdarzenie niepożądane			
stopnia 3 lub 4	71/125 (56,8%)	16/62 (25,8%)	OR=3,78, 95% CI=(1,93; 7,39), p=0,0001 RD=30,99, 95% CI=(17,06; 44,92), p=0,0000
stopnia 3	64/125 (51,2%)	14/62 (22,6%)	OR=3,60, 95% CI=(1,80; 7,18), p=0,0003 RD=28,62, 95% CI=(15,01; 42,22), p=0,0000
Poważne działania niepożądane			
n.d.	20/125 (16,0%)	1/62 (1,6%)	OR=11,62, 95% CI=(1,52; 88,74), p=0,0181 RD=14,39, 95% CI=(7,24; 21,54), p=0,0001
Zmniejszenie dawki leku			
n.d.	70/125 (56,0%)	3/62 (4,8%)	OR=25,03, 95% CI=(7,44; 84,16), p=0,0000 RD=51,16, 95% CI=(40,95; 61,37), p=0,0000
n.d.	28/125 (22,4%)	1/62 (1,6%)	OR=17,61, 95% CI=(2,34; 132,77), p=0,0054 RD=20,79, 95% CI=(12,83; 28,74), p=0,0000
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC.			
n.d.	6/125 (4,8%)	0/62 (0,0%)	OR=6,80, 95% CI=(0,38; 122,67), p=0,1940 RD=4,80, 95% CI=(0,36; 9,24), p=0,0341
Biegunka			
stopnia 1-2	55/125 (44,0%)	2/62 (3,2%)	OR=23,57, 95% CI=(5,52; 100,73), p=0,0000 RD=40,77, 95% CI=(31,02; 50,52), p=0,0000

Stopień zdarzenia	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki
stopnia 3	9/125 (7,2%)	0/62 (0,0%)	OR=10,19, 95% CI=(0,58; 178,06), p=0,1116
			RD=7,20, 95% CI=(2,10; 12,30), p=0,0057
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej			
stopnia 1-2	44/125 (35,2%)	0/62 (0,0%)	OR=68,25, 95% CI=(4,12; 1130,03), p=0,0032
			RD=35,20, 95% CI=(26,57; 43,83), p=0,0000
stopnia 3	13/125 (10,4%)	0/62 (0,0%)	OR=15,00, 95% CI=(0,88; 256,64), p=0,0616
			RD=10,40, 95% CI=(4,57; 16,23), p=0,0005
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej			
stopnia 1-2	29/125 (23,2%)	1/62 (1,6%)	OR=18,43, 95% CI=(2,45; 138,79), p=0,0047
			RD=21,59, 95% CI=(13,55; 29,62), p=0,0000
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej			
stopnia 1-2	29/125 (23,2%)	1/62 (1,6%)	OR=18,43, 95% CI=(2,45; 138,79), p=0,0047
			RD=21,59, 95% CI=(13,55; 29,62), p=0,0000
Mdłości			
stopnia 1-2	26/125 (20,8%)	1/62 (1,6%)	OR=16,02, 95% CI=(2,12; 121,09), p=0,0072
			RD=19,19, 95% CI=(11,41; 26,96), p=0,0000
Nadciśnienie			
stopnia 1-2	24/125 (19,2%)	1/62 (1,6%)	OR=14,50, 95% CI=(1,91; 109,87), p=0,0097
			RD=17,59, 95% CI=(10,00; 25,17), p=0,0000
Zmęczenie			
stopnia 1-2	24/125 (19,2%)	5/62 (8,1%)	OR=2,71, 95% CI=(0,98; 7,49), p=0,0547
			RD=11,14, 95% CI=(1,46; 20,81), p=0,0241
stopnia 3	10/125 (8,0%)	0/62 (0,0%)	OR=11,36, 95% CI=(0,65; 197,19), p=0,0951
			RD=8,00, 95% CI=(2,70; 13,30), p=0,0031
Spadek wagi			
stopnia 1-2	22/125 (17,6%)	3/62 (4,8%)	OR=4,20, 95% CI=(1,21; 14,63), p=0,0242
			RD=12,76, 95% CI=(4,21; 21,31), p=0,0034
Hipokalcemia			
stopnia 1-2	20/125 (16,0%)	0/62 (0,0%)	OR=24,29, 95% CI=(1,44; 408,66), p=0,0268
			RD=16,00, 95% CI=(9,19; 22,81), p=0,0000
Proteinuria			
stopnia 1-2	18/125 (14,4%)	2/62 (3,2%)	OR=5,05, 95% CI=(1,13; 22,50), p=0,0338
			RD=11,17, 95% CI=(3,61; 18,74), p=0,0038
Zapalenie błony śluzowej			
stopnia 1-2	14/125 (11,2%)	0/62 (0,0%)	OR=16,26, 95% CI=(0,95; 277,17), p=0,0540
			RD=11,20, 95% CI=(5,21; 17,19), p=0,0002
Zapalenie jamy ustnej			
stopnia 1-2	13/125 (10,4%)	2/62 (3,2%)	OR=3,48, 95% CI=(0,76; 15,94), p=0,1080
			RD=7,17, 95% CI=(0,25; 14,10), p=0,0424
Dysfonia			

Stopień zdarzenia	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki
stopnia 1-2	13/125 (10,4%)	1/62 (1,6%)	OR=7,08, 95% CI=(0,90; 55,43), p=0,0623 RD=8,79, 95% CI=(2,58; 14,99), p=0,0055
Suchość w ustach			
stopnia 1-2	11/125 (8,8%)	1/62 (1,6%)	OR=5,89, 95% CI=(0,74; 46,67), p=0,0934 RD=7,19, 95% CI=(1,31; 13,06), p=0,0165
Ból głowy			
stopnia 1-2	10/125 (8,0%)	1/62 (1,6%)	OR=5,30, 95% CI=(0,66; 42,42), p=0,1157 RD=6,39, 95% CI=(0,69; 12,08), p=0,0280
Hipokaliemia			
stopnia 1-2	9/125 (7,2%)	1/62 (1,6%)	OR=4,73, 95% CI=(0,59; 38,23), p=0,1447 RD=5,59, 95% CI=(0,08; 11,10), p=0,0469
Niedokrwistość			
stopnia 1-2	5/125 (4,0%)	8/62 (12,9%)	OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,90), p=0,0325 RD=-8,90, 95% CI=(-17,93; 0,12), p=0,0531
Kaszel			
stopnia 1-2	6/125 (4,8%)	12/62 (19,4%)	OR=0,21, 95% CI=(0,07; 0,59), p=0,0031 RD=-14,55, 95% CI=(-25,08; -4,03), p=0,0067

CI – przedział ufności; DTC – zróżnicowany rak tarczycy; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n.d. – nie dotyczy; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że terapia kabozantynibem generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych (większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych była stopnia 1-2 lub stopnia 3) w porównaniu do placebo, jednocześnie wysoka skuteczność eksperymentalna terapii kabozantynibem, wpływa na jej korzystną ocenę w stosunku do placebo.

10 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- kabozantynib jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi po co najmniej 6 miesiącach obserwacji, uzyskania stabilnej postaci choroby, postępującej postaci choroby, odsetka stabilizacji choroby, redukcji zmian nowotworowych oraz zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny w surowicy,
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między kabozantynibem a placebo dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie bezpieczeństwa – z wyjątkiem dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3 lub 4, dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3, poważnego działania niepożądanego, zmniejszenia dawki leku, ponownego zmniejszenia dawki leku, biegunki stopnia 1-2, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej stopnia 1-2, zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 1-2, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1-2, mdłości stopnia 1-2, nadciśnienia stopnia 1-2, spadku wagi stopnia 1-2, hipokalcemii stopnia 1-2, proteinurii stopnia 1-2.

Produkt leczniczy Cabometyx® adresowany jest dla osób cierpiących na raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do osób z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, którzy obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka tarczycy (lek dostępny w zakresie istniejącego programu lekowego dedykowany jest jako leczenie I rzutu zróżnicowanego raka tarczycy). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej.

11 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

W ramach systematycznego przeszukania baz danych zastosowane zostały hasła tekstowe. W celu odnalezienia wszystkich publikacji dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania, strategię wyszukiwania oparto o słownik MeSH i uwzględniono wszystkie terminy wymienione jako synonimy haseł „kabozantynib” i „rak tarczycy”.

Tab. 40. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 05.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	cabozantinib	1 549
#2	Cometriq	1 549
#3	XL 184	1 562
#4	XL184 cpd	1 549
#5	XL-184	1 562
#6	BMS 907351	1 550
#7	BMS907351	1 550
#8	BMS-907351	1 550
#9	Cabometyx	1 550
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1 563
#11	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	5 515 449
#12	Thyroid	252 774
#13	#11 AND #12	107 786
#14	Neoplasm, Thyroid	82 337
#15	Thyroid Neoplasm	82 337
#16	Neoplasms, Thyroid	81 131
#17	Thyroid Carcinoma	88 393
#18	Carcinoma, Thyroid	88 393
#19	Carcinomas, Thyroid	82 265
#20	Thyroid Carcinomas	82 265
#21	Cancer of Thyroid	95 185
#22	Thyroid Cancers	83 707
#23	Thyroid Cancer	95 185
#24	Cancer, Thyroid	95 185
#25	Cancers, Thyroid	83 707
#26	Cancer of the Thyroid	95 185
#27	Thyroid Adenoma	82 557
#28	Adenoma, Thyroid	82 557

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#29	Adenomas, Thyroid	81 800
#30	Thyroid Adenomas	81 800
#31	TC	117 007
#32	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	222 623
#33	#10 AND #32	275

Tab. 41. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 05.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	cabozantinib	6 983
#2	Cometriq	206
#3	XL 184	790
#4	XL184 cpd	1
#5	XL-184	645
#6	BMS 907351	63
#7	BMS907351	10
#8	BMS-907351	63
#9	Cabometyx	129
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7 141
#11	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	7 107 502
#12	Thyroid	347 889
#13	#11 AND #12	153 641
#14	Neoplasm, Thyroid	25 887
#15	Thyroid Neoplasm	25 887
#16	Neoplasms, Thyroid	10 474
#17	Thyroid Carcinoma	79 456
#18	Carcinoma, Thyroid	79 456
#19	Carcinomas, Thyroid	12 540
#20	Thyroid Carcinomas	12 540
#21	Cancer of Thyroid	110 762
#22	Thyroid Cancers	18 743
#23	Thyroid Cancer	112 046
#24	Cancer, Thyroid	112 046
#25	Cancers, Thyroid	18 743
#26	Cancer of the Thyroid	106 009

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#27	Thyroid Adenoma	15 760
#28	Adenoma, Thyroid	15 760
#29	Adenomas, Thyroid	5 646
#30	Thyroid Adenomas	5 646
#31	TC	166 286
#32	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	317 885
#33	differentiated	266 878
#34	#32 AND #33	20 292
#35	DTC	9 351
#36	#34 OR #35	24 209
#37	#10 AND #36	342

Tab. 42. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library— przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 05.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	cabozantinib	504
#2	Cometriq	6
#3	XL 184	77
#4	XL184 cpd	0
#5	XL-184	4
#6	BMS 907351	4
#7	BMS907351	2
#8	BMS-907351	4
#9	Cabometyx	13
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	579
#11	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	267 594
#12	Thyroid	9 623
#13	#11 AND #12	2 951
#14	Neoplasm, Thyroid	400
#15	Thyroid Neoplasm	400
#16	Neoplasms, Thyroid	1 053
#17	Thyroid Carcinoma	1 072
#18	Carcinoma, Thyroid	1 072
#19	Carcinomas, Thyroid	109
#20	Thyroid Carcinomas	109

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#21	Cancer of Thyroid	2 206
#22	Thyroid Cancers	244
#23	Thyroid Cancer	2 206
#24	Cancer, Thyroid	2 206
#25	Cancers, Thyroid	244
#26	Cancer of the Thyroid	2 136
#27	Thyroid Adenoma	146
#28	Adenoma, Thyroid	146
#29	Adenomas, Thyroid	54
#30	Thyroid Adenomas	54
#31	TC	15 195
#32	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	18 092
#33	#9 AND #32	85
	Cochrane Reviews	8
	Cochrane Protocols	1
	Trials	76

12 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

12.10 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (patrz Tab. 43 i Tab. 47).

Tab. 43. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ji 2022	Ji X., Liang W., Lv G., Ding C. et al., Efficacy and safety of targeted therapeutics for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Systematic review and network meta-analysis, <i>Front Pharmacol</i> , 13 933648, 2022.
2	Jones 2021	Jones H., Green V., England J., Greenman J. Current understanding of nonsurgical interventions for refractory Differentiated Thyroid Cancer: a systematic review. <i>Future Science OA</i> . 2021; 7(7):10.2144/fsoa-2021-0041.
3	Su 2022	Su J., Wang M., Fu Y., Yan J. i in., Efficacy and safety of multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials, <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , 22 (9): 999-1008, 2022

Tab. 44. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2023	CADTH Reimbursement Review Cabozantinib (Cabometyx) <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> 2023; 3 (1) https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0287-Cabometyx_combined.pdf
2	NICE 2023	Single Technology Appraisal Cabozantinib for previously treated differentiated thyroid cancer unsuitable for or refractory to radioactive iodine [ID4046] Committee Papers National Institute for Health and Care Excellence 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10932/documents/committee-papers
3	IQWiG 2022	Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cabozantinib Vom 1. Dezember 2022 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9358/2022-12-01_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-826_ZD.pdf

12.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 45).

Tab. 45. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Brose 2018	COSMIC-311	Brose M. S., Robinson B., Capdevila J., Puvvada S. et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of cabozantinib in patients with radioiodine (RAI)-refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy. <i>Thyroid</i> . 2018; 28:A195.
2	Brose 2019		Brose M. S., Robinson B., Bermingham C., Puvvada S. et al. A phase 3 (COSMIC-311), randomized, double-blind, placebo-controlled study of cabozantinib in patients with radioiodine (RAI)-refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019; 37.
3	Brose 2021		Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2021; 22(8):1126-1138.
4	Brose 2021b		Brose M., Robinson B., Sherman S., Jarzab B. et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) who have progressed after prior vegfr-targeted therapy: Updated results from the phase 3 cosmic-311 trial and prespecified subgroup analyses based on prior vegfr-targeted therapy. <i>Thyroid</i> . 2021; 31(SUPPL 1):A125-A126.
5	Brose 2021c		Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Jarzab B. et al. CABOZANTINIB VERSUS PLACEBO in PATIENTS with RADIOIODINE (RAI)-REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER (DTC) WHO HAVE PROGRESSED after PRIOR VEGFR-TARGETED THERAPY: RESULTS from the PHASE 3 COSMIC-311 TRIAL. <i>European Thyroid Journal</i> . 2021; 10(SUPPL 1):12-13.
6	Brose 2021d		Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Jarzab B. et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Results from the phase 3 COSMIC311 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021; 39(15 SUPPL).
7	Brose 2022		Brose M. S., Robinson B. G., Sherman S. I., Jarzab B. et al., Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial, <i>Cancer</i> , 128 (24): 4203-4212, 2022.
8	Brose 2022b		Brose M. S., Robinson B. G., Sherman S. I., Jarzab B. et al. Erratum to "Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial", <i>Cancer</i> , 129 (5): 807, 2023.
9	Capdevila 2021		Capdevila J., Robinson B., Sherman S. I., Jarzab B. et al. LBA67 Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Updated results from the phase III COSMIC-311 trial and prespecified subgroup analyses by prior therapy. <i>Annals of Oncology</i> . 2021; 32:S1343.
10	Jarzab 2019		Jarzab B., Krajewska J., Brose M., Capdevila J. et al. A phase 3 (COSMIC-311), randomized double-blind, placebo-controlled study of cabozantinib in patients with radioiodine (RAI)-refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) who have progressed

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			after prior vegfrtargeted therapy: trial in progress. European Thyroid Journal. 2019; 8(SUPPL 1):102.
11	NCT		A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior VEGFR-targeted Therapy.
12	Robinson 2021		Robinson B., Sherman S., Krajewska J., Lin C. C. et al. Effect of age on efficacy and safety of cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine (rai)-refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) with progression after vegfr-targeted therapy: Subgroup analysis from the phase 3 cosmic 311 study. Thyroid. 2021; 31(SUPPL 1):A129-A130.

13 Aneks 3. Prace wykluczone

13.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 46).

Tab. 46. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Ancker O. V., Krüger M., Wehland M., Infanger M. et al. Multikinase Inhibitor Treatment in Thyroid Cancer. <i>Int J Mol Sci.</i>	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z DTC
2	Haraldsdottir S., Shah M. H. New era for treatment in Differentiated Thyroid Cancer. <i>The Lancet.</i> 2014; 384(9940):286-288.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
3	Kapiteijn E., Schneider T. C., Morreau H., Gelderblom H. et al. New treatment modalities in advanced Thyroid Cancer. <i>Annals of Oncology.</i> 2012; 23(1):10-18.	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z DTC
4	Kojic K. L., Kojic S. L., Wiseman S. M. Differentiated Thyroid Cancers: A comprehensive review of novel targeted therapies. <i>Expert Review of Anticancer Therapy.</i> 2012; 12(3):345-357.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
5	Lerch C., Richter B. Pharmacotherapy options for advanced Thyroid Cancer: A systematic review. <i>Drugs.</i> 2012; 72(1):67-85.	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z DTC
6	Oba T., Chino T., Soma A., Shimizu T. et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for Thyroid Cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Endocr J.</i> 2020; 67(12):1215-1226.	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z DTC
7	Vaccher E., Schioppa O., Martellotta F., Fornasier G. et al. Safety profiles and pharmacovigilance considerations for recently patented anticancer drugs: Advanced Thyroid Cancer. <i>Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery.</i> 2019; 14(3):226-241.	brak dostępu do pełnego tekstu

DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*).

13.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 47).

Tab. 47. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Cabanillas M. E., de Souza J. A., Geyer S., Wirth L. J. et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Ki-	niewłaściwa populacja – 48% pacjentów stosowało wcześniej sorafenib, 12% pacjentów stosowało wcześniej sorafenib lub

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	nase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2017; 35(29):3315-3321.	lenwatinib w skojarzeniu z innymi lekami
2	Chatterjee D., Kish J., Wang E. C., Misir S. et al. Real-world outcomes with multiple secondline treatments after first-line lenvatinib in patients with radioactive-iodine refractory Differentiated Thyroid Cancer (RAI-R DTC). <i>Thyroid.</i> 2019; 29:A136.	niewłaściwa interwencja – dowolna terapia II rzutu, 19% pacjentów stosowało kabozantynib, jednak brak wyników dla tej subpopulacji
3	Dadu R., Devine C., Hernandez M., Waguespack S. G. et al. Role of salvage targeted therapy in Differentiated Thyroid Cancer patients who failed first-line sorafenib. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014; 99(6):2086-2094.	niewłaściwa interwencja – sorafenib w monoterapii oraz w skojarzeniu
4	Dadu R., Devine C., Hernandez M., Busaidy N. et al. Survival and efficacy of salvage tyrosine kinase inhibitors (TKIS) after first line sorafenib (SOR) failure in patients with advanced Differentiated Thyroid Cancer (DTC). <i>Thyroid.</i> 2013; 23:A48.	niewłaściwa interwencja – sorafenib w monoterapii oraz w skojarzeniu
5	Kish J. K., Chatterjee D., Wan Y., Yu H. T. et al. Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States. <i>Adv Ther.</i> 2020; 37(6):2841-2852.	niewłaściwa dawka – brak informacji o dawkowaniu kabozantynibu
6	Konda B., Knopp M. V., Martin P. R., Geyer S. et al. Effect of cabozantinib on bone turnover markers (BTM) and bone metastases (BM) in radioiodine refractory (RAIR)-Differentiated Thyroid Cancer (DTC). <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2017; 35(15):e17580.	niewłaściwa populacja – 48% pacjentów stosowało wcześniej sorafenib, 12% pacjentów stosowało wcześniej sorafenib lub lenwatinib w skojarzeniu z innymi lekami
7	Kutahyalioğlu M., Kwatampora L. J., Korivi B. R., Ibrahim E. Y. et al. The effects of kinase inhibitors on body composition in endocrine tumor patients-pilot study. <i>Endocrine Reviews.</i> 2017; 38(3):Supplement 1.	niewłaściwa populacja – brak wyników dla subpopulacji DTC stosującej kabozantynib
8	Lieberman L., Worden F. Novel Therapeutics for Advanced Differentiated Thyroid Cancer. <i>Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.</i> 2022; 51(2):367-378.	brak dostępu do pełnego tekstu
9	Massicotte M., Brassard M., Claude-Desroches M., Borget I. et al. Off-label tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic Thyroid carcinomas: A study of the tuthyref network. <i>Thyroid.</i> 2012; 22:A47.	niewłaściwa populacja – brak wyników dla subpopulacji DTC stosującej kabozantynib
10	Matos I., Grau J. J., Grande E., Trufero J. M. et al. Efficacy of multikinase inhibitors (MKIs) in successive treatment lines of refractory advanced Thyroid Cancer patients (pts). <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2016; 34(Suppl 15):e17553.	niewłaściwa populacja – brak wyników dla subpopulacji DTC stosującej kabozantynib
11	McFarland D. C., Dang R. P., Miles B. A., Misiukiewicz K. Four Difficult Thyroid Cancer Cases: Incorporating Medical Therapies. <i>Seminars in Oncology.</i> 2015; 42(6):e83-e98.	niewłaściwa populacja – brak opisu przypadku pacjenta DTC stosującego kabozantynib
12	Sapuppo G., Martorana F., TIRR E., Le Moli R. et al. Orbital metastasis from Thyroid Cancer: a case report and review of the literature. <i>Ann Palliat Med.</i> 2022; 10.21037/apm-22-61.	niewłaściwa dawka – kabozantynib w dawce 140 mg/dziennie, następnie nastąpiła redukcja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		dawki do 60 mg i do 20 mg
13	Shah M. H., De souza J., Wirth L., Menefee M. E. et al. Cabozantinib in patients with radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer who progressed on prior VEGFR-targeted therapy: Results of NCI-and itog-sponsored multicenter phase II clinical trial. Thyroid. 2015;25:A31-A32.	niewłaściwa populacja – 48% pacjentów stosowało wcześniej sorafenib, 12% pacjentów stosowało wcześniej sorafenib lub lenwatynib w skojarzeniu z innymi lekami
14	Sidaway P. Thyroid Cancer: Cabozantinib effective in selected patients. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(12):712.	niewłaściwa populacja – pacjenci MTC
15	Vitale G., Pellegrino G., Desiderio E., Barrea L. Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A complex challenge. Minerva Medica. 2022; 112(6):686-688.	niewłaściwa metodyka publikacji – artykuł poglądowy

14 Aneks 1. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 48 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 48. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

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

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

15 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® (kabozantynib) [URPL].

EMA/EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Cabometyx® (kabozantynib) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 16 lipca 2022 roku odnotowano ogółem 3 508 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Cabometyx®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 2 495 doniesień o zdarzeniach niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, choroby skóry i tkanki podskórnej oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone.

Zgodnie z danymi do 16 lipca 2022 roku odnotowano ogółem 4 074 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej kabozantynib. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 2 877 doniesień o zdarzeniach niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, choroby skóry i tkanki podskórnej oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® [DrugLib].

WHO/Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® [Uppsala Monitoring Centre].

16 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanie ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanie 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 – nieznanie ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanie 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 – nieznanie 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

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

17 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

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 błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu 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 domenie²; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

² Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

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 heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
 - wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
 - wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
- 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

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 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

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:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędów 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.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

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
- 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, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub

- 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.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

18 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych

18.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu COSMIC-311 (por. Tab. 49).

Tab. 49. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu COSMIC-311.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
COSMIC-311	<p>Kryteria włączenia: histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza DTC, choroba mierzalna zgodnie z <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) 1.1, wcześniejsze leczenie lub uznanie za niekwalifikujących się do leczenia jodem-131 z powodu DTC, wcześniejsze leczenie co najmniej jednym z następujących TKI ukierunkowanych na VEGFR w leczeniu DTC: lenwatynib lub sorafenib (dozwolone jest wcześniejsze stosowanie maksymalnie dwóch agentów TKI ukierunkowanymi na VEGFR), stan sprawności wg ECOG 0 lub 1.</p> <p>Kryteria wykluczenia: wcześniejsze leczenie którąkolwiek z następujących substancji: kabozantynib; inhibitor kinazy BRAF; ponad dwóch agentów TKI ukierunkowanych na VEGFR; więcej niż jedna terapia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych; jeden schemat chemioterapii systemowej (monoterapia lub terapia złożona), otrzymanie dowolnego typu drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy (w tym eksperymentalnego inhibitora kinazy) w ciągu 2 tygodni lub 5 okresów półtrwania środka (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed randomizacją, otrzymanie dowolnego typu przeciwciała przeciwnowotworowego (w tym przeciwciała eksperymentalnego) lub chemioterapii ogólnoustrojowej w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, otrzymanie radioterapii z powodu przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni lub jakiegokolwiek innej radioterapii w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, rozpoznane przerzuty do mózgu lub nadtwardówkowe zapalenie mózgu, o ile nie są odpowiednio leczone.</p>

DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*); TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); VEGFR – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*).

18.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania COSMIC-311 (por. Tab. 50).

Tab. 50. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania COSMIC-311.

Charakterystyka		Populacja OITT		Populacja ITT	
		Kabozantynib (N=67)	Placebo (N=33)	Kabozantynib (N=125)	Placebo (N=62)
Wiek	mediana, lata (IQR)	62 (56-71)	63 (55-71)	65 (56-72)	66 (56-72)
	≥65 r.ż.	32 (48%)	16 (48%)	63 (50%)	33 (53%)
Płeć	męska, n (%)	32 (48%)	12 (36%)	57 (46%)	28 (45%)
	żeńską, n (%)	35 (52%)	21 (64%)	68 (54%)	34 (55%)
Region geograficzny, n (%)	Europa	35 (52%)	14 (42%)	65 (52%)	32 (52%)
	Azja	6 (9%)	8 (24%)	16 (13%)	13 (21%)
	Ameryka Północna (USA i Kanada)	8 (12%)	6 (18%)	13 (10%)	9 (15%)
	Reszta świata	18 (27%)	5 (15%)	31 (25%)	8 (13%)
Rasa*, n (%)	Biała	47 (70%)	20 (61%)	90 (72%)	41 (66%)
	Azjatycka	10 (15%)	9 (27%)	20 (16%)	14 (23%)
	Afroamerykanin	1 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	2 (3%)
	inna	3 (4%)	0 (0%)	5 (4%)	1 (2%)
	brak informacji lub informacja zaginiona	6 (9%)	3 (9%)	9 (7%)	4 (6%)
Status sprawności ECOG, n (%)	0	33 (49%)	17 (52%)	59 (47%)	30 (48%)
	1	34 (51%)	16 (48%)	66 (53%)	32 (52%)
Status terapii jodem radioaktywnym [†] , n (%)	oporny na leczenie	65 (97%)	33 (100%)	121 (97%)	62 (100%)
	nie kwalifikujący się do leczenia	3 (4%)	0 (0%)	5 (4%)	0 (0%)
Wcześniejsze leczenie TKI, n (%)	sorafenib	26 (39%)	12 (36%)	46 (37%)	23 (37%)
	lenwatynib	22 (33%)	13 (39%)	48 (38%)	26 (42%)
	sorafenib i lenwatynib	19 (28%)	8 (24%)	31 (25%)	13 (21%)
Liczba wcześniejszych terapii TKI ukierunkowanych na VEGFR, n (%)	1	46 (69%)	24 (73%)	91 (73%)	48 (77%)
	2	21 (31%)	9 (27%)	34 (27%)	14 (23%)

Charakterystyka		Populacja OITT		Populacja ITT	
		Kabozantynib (N=67)	Placebo (N=33)	Kabozantynib (N=125)	Placebo (N=62)
Poziom hormonu stymulującego tarczycę, mIU/L		0,025 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,06)	0,023 (0,01-0,06)	0,019 (0,01-0,04)
Podtyp histologiczny [†] , n (%)	brodawkowy	39 (58%)	20 (61%)	67 (54%)	35 (56%)
	pęcherzykowy	30 (45%)	13 (39%)	62 (50%)	28 (45%)
Miejsce zmian przerzutowych [§] , n (%)	kości	63 (94%)	32 (97%)	117 (94%)	60 (97%)
	wątroba	35 (52%)	14 (42%)	62 (50%)	24 (39%)
	płuco	15 (22%)	4 (12%)	27 (22%)	6 (10%)
	inne	46 (69%)	26 (79%)	88 (70%)	49 (79%)
Czas od rozpoznania, mediana, lata (IQR)		7,8 (5,9-11,1)	6,2 (2,9-15,8)	7,6 (4,8-11,1)	8,1 (3,3-14,0)
Czas od ostatniej progresji choroby, mediana, miesiące (IQR)		1,9 (1,0-4,7)	1,6 (0,9-4,4)	1,9 (1,0-4,0)	1,9 (0,8-3,7)

* Więcej niż jedna kategoria mogła być samodzielnie zgłoszona przez pacjenta.

[†] Jeden pacjent w grupie otrzymującej kabozantynib został uznany za opornego na leczenie i niekwalifikującego się do leczenia jodem radioaktywnym.

[‡] U pięciu pacjentów w populacji ITT odnotowano histologię zarówno brodawkową, jak i pęcherzykową.

[§] Zgodnie z oceną badacza.

IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); r.ż. – rok życia; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); USA – Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*); VEGFR – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*).

18.3 Ekspozycja na leczenie

W Tab. 51 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu COSMIC-311.

Tab. 51. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu COSMIC-311.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
COSMIC-311	Pacjenci samodzielnie przyjmowali 60 mg kabozantynibu w postaci tabletek lub identyczne tabletki placebo doustnie raz na dobę. Obie grupy otrzymały również najlepszą opiekę wspomagającą (analgezja, antybiotyki w przypadku zakażeń, transfuzje w przypadku anemii, wsparcie żywieniowe oraz wsparcie psychologiczne w postaci leków lub poradnictwa, zależnie od potrzeb). Zdarzenia niepożądane regulowano za pomocą modyfikacji dawki i opieki wspomagającej, które były dozwolone w dowolnym momencie według oceny badacza. Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, lub oba te działania były zalecane w przypadku działań niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem). Modyfikacja dawki była zalecana w przypadku trudnych do tolerowania zdarzeń niepożądanych stopnia 2 oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4. Przerwy w dawkowaniu były dozwolone na okres do 8 tygodni lub dłużej, ale tylko za zgodą sponsora, a dawkę można było zmniejszyć z 60 mg do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu potwierdzenia progresji choroby według RECIST w wersji 1.1 lub do czasu nieakceptowalnej toksyczności. Inne powody przerywania leczenia obejmowały decyzję pacjenta, niezgodność z przepisami lub ciążę. Pacjenci, którzy zostali odślepieni w momencie progresji radiograficznej i okazali się być w grupie placebo, mogli przejść, jeśli się kwalifikowali, do otrzymywania kabozantynibu w ramach otwartej próby. Pacjenci z grupy kabozantynibu, u których nastąpiła progresja radiologiczna, mogli również przejść do otwartej grupy kabozantynibu, o ile w opinii badacza odnosili korzyści kliniczne.	Odpowiedź i progresja guza były oceniane za pomocą MRI lub CT na początku, co 8 tygodni po randomizacji przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni. Obrazy były oceniane według RECIST wersja 1.1 przez badaczy i BIRC. Oceniano stężenie tyreoglobuliny w surowicy na początku, w 5. tygodniu, w 9. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Kwantyfikacja tyreoglobuliny w surowicy została wykonana przez Covance Central Laboratory Services i została ustalona metodą chemiluminescencji za pomocą testu immunologicznego IMMULITE 2000. Badania laboratoryjne, w tym hematologia, chemia, badania krzepliwości, moczu i czynności tarczycy, wykonywano na początku, co 2 tygodnie do 9. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie. Bezpieczeństwo oceniano co 2 tygodnie do 9. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie, z wizytą kontrolną 30 dni po zakończeniu leczenia. Zdarzenia niepożądane były oceniane przez badaczy z ciężkością ocenianą według <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 5. Przeżycie całkowite oceniano co 12 tygodni po ostatniej wizycie po zakończeniu leczenia.

BIRC – zaślepiena, niezależna komisja radiologiczna (ang. *blinded independent radiology committee*); CT – tomografia komputerowa; MRI – rezonans magnetyczny.

18.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu COSMIC-311 włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 52).

Tab. 52. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania COSMIC-311.

	Populacja OITT		Populacja ITT	
	KAB	Placebo	KAB	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	67	33	125	62
Liczba pacjentów, którzy nie zostali odślepieni w momencie odcięcia danych, n (%)	37 (55%)	9 (27%)	89 (71%)	26 (41%)
Liczba pacjentów, którzy zostali odślepieni, n (%)	30 (44%)	24 (72%)	36 (28%)	36 (58%)
Przyczyna odślepienia, n (%)				
progresja choroby	13 (19%)	19 (57%)	14 (11%)	29 (46%)
zdarzenie niepożądane	6 (8%)	1 (3%)	8 (6%)	1 (1%)
pogorszenie stanu klinicznego	8 (11%)	4 (12%)	10 (8%)	6 (9%)
brak korzyści klinicznych	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)
wycofanie zgody	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)
inne	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)
Liczba pacjentów, którzy po odślepieniu przeszli na leczenie kaboznatynibem, n (%)	2 (2%)	11 (33%)	2 (1%)	19 (30%)
Liczba pacjentów, którzy po odślepieniu przewalili stosowanie kabozantynibu, n (%)	1 (1%)	3 (9%)	1 (0%)	5 (8%)
Przyczyna przerwania, n (%)				
progresja choroby	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
zdarzenie niepożądane	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
pogorszenie stanu klinicznego	1 (1%)	1 (3%)	1 (0%)	3 (4%)
Liczba pacjentów, którzy po odślepieniu kontynuowali stosowanie kabozantynibu w momencie odcięcia danych, n (%)	1 (1%)	8 (24%)	1 (0%)	14 (22%)

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); KAB – kabozantynib; n – liczba zdarzeń; OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*);

18.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
COSMIC-311	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) – czas od randomizacji do wcześniejszego z następujących zdarzeń progresji choroby wg RECIST wersja 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny, odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią wg RECIST wersja 1.1 po co najmniej 6 miesiącach obserwacji.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny,</p> <p>czas trwania odpowiedzi (czas od pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi potwierdzonej po co najmniej 28 dniach do wcześniejszego z następujących zdarzeń progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny,</p> <p>zmiana stężeń tyreoglobuliny w surowicy – najlepsze procentowe zmniejszenie stężeń tyreoglobuliny w surowicy na podstawie ocen na początku badania, w 5. tygodniu 1.dniu i 9. tygodniu 1. Dniu,</p> <p>bezpieczeństwo.</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <p>farmakokinetyka kabozantynibu,</p> <p>powiązanie biomarkerów z wynikami leczenia,</p> <p>jakość życia zawiązana ze zdrowiem,</p> <p>korzystanie z opieki zdrowotnej</p>

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*.

18.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 54 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania COSMIC-311.

Tab. 54. Randomizacja i zaślepienie badania COSMIC-311.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
COSMIC-311	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:1) do otrzymywania kabozantynib lub pasującego placebo. Randomizacja w stosunku 2:1 została wybrana w celu zmniejszenia odsetka pacjentów przydzielonych do placebo, ponieważ ci pacjenci nie otrzymywali standardowej opieki. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego leczenia lenwatinibem (tak vs nie) i wieku (≤ 65 vs > 65 lat).</p>	<p>Schemat randomizacji wykorzystywał uwarstwione, permutowane bloki o rozmiarze bloku 6, a leczenie w badaniu było centralnie przydzielane za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowo-sieciowych. Wygenerowanie harmonogramu randomizacji zostało przydzielone organizacji badań klinicznych, która utrzymywała odślepiony zespół niezależny z badania. Harmonogram na żywo, wygenerowany przez organizację badań klinicznych, został przesłany na zabezpieczony serwer dla dostawcy technologii interaktywnych odpowiedzi, który był odpowiedzialny za interaktywne usługi odpowiedzi głosowej w internecie. Personel badawczy nie miał dostępu do harmonogramu na żywo, głównej listy bloków lub rozmiarów bloków, aż do autoryzowanego i udokumentowanego odślepienia (16 kwietnia 2021 r.). Unikalne numery opakowań leków zostały wstępnie wydrukowane na każdej butelce lub opakowaniu i przydzielone pacjentowi przez interaktywny system odpowiedzi głosowo-internetowych, aby zapewnić, że pacjenci, badacze, personel ośrodka i sponsor badania pozostaną zaślepieni odnośnie do przydzielonego leczenia. Badacze mogą zażądać, aby pacjenci byli odślepieni w momencie progresji radiologicznej potwierdzonej przez zaślepioną niezależną komisję radiologiczną (BIRC).</p>

18.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 55 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania COSMIC-311.

Tab. 55. Hipoteza zerowa i typ analizy badania COSMIC-311.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
COSMIC-311	Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu u pacjentów z uprzednio leczonym DTC opornym na jod promieniotwórczy	<p>Badanie zostało zaprojektowane tak, aby zapewnić odpowiednią moc do oceny dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych: ORR i FPS przy szacowanej wielkości próby 300 pacjentów. Inflację błędu typu 1 związanego z dwoma pierwszorzędowymi punktami końcowymi kontrolowano za pomocą zmodyfikowanej procedury Bonferroniego, która obejmowała dwustronny test ORR na poziomie 1% α i PFS na poziomie 4% α. Podział ten został wybrany, aby pomóc zminimalizować całkowitą wielkość próby, ważąc przeżycie bez progresji, ponieważ jest to wyznacznik całkowitej wielkości próby. Główny cel badania zostałby osiągnięty, gdyby przynajmniej jedna hipoteza zerowa została odrzucona na odpowiednim poziomie α. Założono ORR wynoszący 35% w grupie kabozantynibu i 2% w grupie placebo. Oszacowano, że 100 pacjentów w populacji OITT wystarczyłoby do oceny samego ORR za pomocą dwustronnego dokładnego testu Fishera na poziomie istotności 0,01 z mocą większą niż 90%. Pierwotna analiza ORR w populacji OITT miała być wykonana 6 miesięcy po randomizacji 100. pierwszych pacjentów. Dla PFS oszacowano, że 193 zdarzenia zaobserwowane u 300 pacjentów w populacji ITT zapewnią 90% mocy do wykrycia ilorazu ryzyka (HR) 0,61 za pomocą dwustronnego testu log-rank z poziomem istotności 0.04. Zakładając wykładniczy rozkład PFS, odpowiadało to hipotetycznemu wzrostowi mediany PFS o 64% od 5,5 miesiąca do 9 miesięcy (HR=0,61). W czasie pierwotnej analizy ORR zaplanowano analizę pośrednią PFS. Oczekiwano, że w tym czasie w populacji ITT zaobserwowanych zostanie około 43% wszystkich przypadków PFS. Inflację błędu typu 1 wynikającego z powtarzanych analiz PFS kontrolowano za pomocą funkcji wydatkowania alfa Lan-DeMets-O'Brien Fleming, za pomocą rzeczywistego ułamka informacji w czasie analizy pośredniej. Za pomocą techniki alfa realokacji funkcja wydatkowania alfa stosowana do ustalenia wartości krytycznych dla odrzucenia hipotezy zerowej o PFS miała opierać się na całkowitej alfa wynoszącej 5% lub 4%, w zależności od tego, czy hipoteza zerowa dotycząca ORR zostanie odpowiednio odrzucona lub nie. Założono alfa 0,0008 dla analizy pośredniej PFS na podstawie przewidywanej 43% frakcji informacji w analizie pośredniej PFS, wykonanej w czasie analizy ORR. Jednak w tej analizie rzeczywisty udział informacji wynosił 38% dla PFS; dlatego alfa skorygowano do 0,00036, aby odzwierciedlić 38% część informacji. Badanie nie było zaprojektowane do kontrolowania błędu typu 1 w zakresie OS. Skuteczność oceniano zarówno w populacji OITT, jak i ITT. Bezpieczeństwo i skuteczność monitorował niezależny komitet monitorujący dane.</p>

DTC – zróżnicowany rak tarczycy; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); OITT – populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. *the objective response rate intention-to-treat population*); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

18.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 56 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu COSMIC-311.

Tab. 56. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu COSMIC-311.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
COSMIC-311	najlepsza ogólna potwierdzona odpowiedź na leczenie	brak oceny początkowej lub ocena po ocenie początkowej (ang. <i>post-baseline assessment</i>), lub stabilna postać choroby nie spełniająca minimalnych kryteriów odstępu od randomizacji

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	12
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	16
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA).	28

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	9
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	17
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.	19
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 12.07.2022 r.	29
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 12.07.2022 r.	29
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.	30
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu COSMIC-311.	31
Tab. 8. Przeżycie wolne od progresji.	34
Tab. 9. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.	34
Tab. 10. Przeżycie całkowite.	35
Tab. 11. Odpowiedź całkowita.	35
Tab. 12. Odpowiedź częściowa.	36
Tab. 13. Stabilna postać choroby.	36
Tab. 14. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni.	37
Tab. 15. Postępująca postać choroby.	38
Tab. 16. Odsetek stabilizacji choroby.	38
Tab. 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.	39
Tab. 18. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.	39
Tab. 19. Czas trwania ekspozycji na leczenie.	40
Tab. 20. Redukcja zmian nowotworowych.	40
Tab. 21. Zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy.	40
Tab. 22. Dowolne zdarzenie niepożądane.	42
Tab. 23. Działania niepożądane.	43
Tab. 24. Poważne działanie niepożądane.	44
Tab. 25. Zmniejszenie dawki leku.	45
Tab. 26. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC.	45
Tab. 27. Zgon z dowolnej przyczyny.	46
Tab. 28. Zgon z powodu progresji choroby.	46
Tab. 29. Biegunka.	47
Tab. 30. Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.	47
Tab. 31. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.	48
Tab. 32. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej.	49

Tab. 33. Mdłości.....	49
Tab. 34. Zmniejszony apetyt.	50
Tab. 35. Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	51
Tab. 36. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej kabozantynibu w porównaniu z placebo.	66
Tab. 37. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa kabozantynibu w porównaniu z placebo.	68
Tab. 38. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 05.07.2022 r.	72
Tab. 39. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 05.07.2022 r.	73
Tab. 40. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 05.07.2022 r.	74
Tab. 41. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	76
Tab. 42. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.	77
Tab. 43. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.....	79
Tab. 44. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.....	79
Tab. 45. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	82
Tab. 46. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu COSMIC-311.	92
Tab. 47. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania COSMIC-311.	93
Tab. 48. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu COSMIC-311.	95
Tab. 49. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania COSMIC-311.	96
Tab. 50. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).	96
Tab. 51. Randomizacja i zaślepienie badania COSMIC-311.	97
Tab. 52. Hipoteza zerowa i typ analizy badania COSMIC-311.	98
Tab. 53. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu COSMIC-311.	99

Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Cabometyx® 2022** Tabor B., Jakubczyk M., Niewada M. Cabometyx® (kabozantinib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Analiza problemu decyzyjnego. 2022.
- ChPL Cabometyx** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cabometyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.06.14.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3 [updated 2022]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 2022.07.13.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 2022.06.18.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 2022.06.18.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>, ostatni dostęp: 2022.06.18.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 2022.06.18.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 2022.06.18.