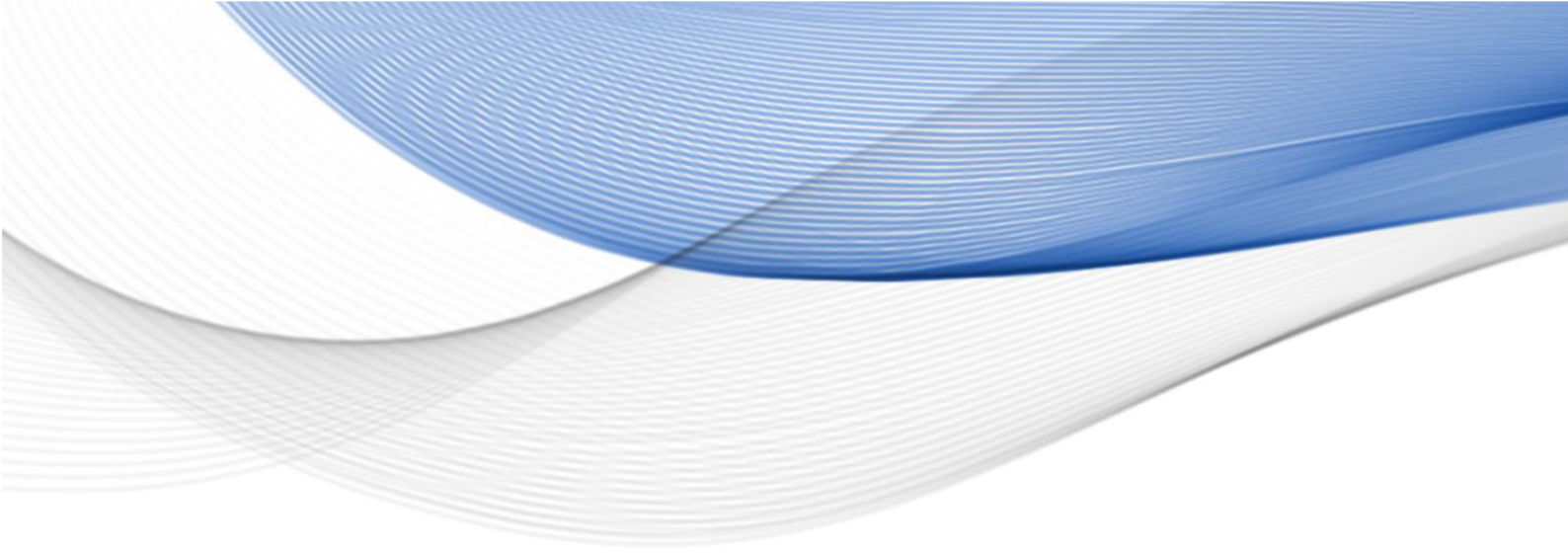




Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy	9
2 Metodyka.....	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
2.4 Ocena jakości informacji.....	15
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	15
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	18
3.1.1 Opracowania pierwotne	18
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	19
3.1.3 Opracowania wtórne	21
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	23
3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA	24
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	27
3.5 Ocena jakości informacji.....	28
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	30
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	32
4.1 Guzy neuroendokrynne trzustkowe	32
4.1.1 Skuteczność leczenia	33
4.1.2 Jakość życia	36
4.1.3 Profil bezpieczeństwa	38
4.2 Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe	40
4.2.1 Skuteczność leczenia	40
4.2.2 Jakość życia	43
4.2.3 Profil bezpieczeństwa	45
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....	48
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	48
5.1.2 VigiAccess	49
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	51
7 Dyskusja i ograniczenia	53
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	53
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	58

7.2.1	Ograniczenia analizy	58
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	59
7.3	Wyniki innych analiz	60
7.4	Siła dowodów	61
8	Wnioski	64
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		66
	Wnioskowana interwencja	66
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	66
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	67
	Identyfikacja opracowań wtórnych	70
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		72
	Badania pierwotne	72
	Badania efektywności praktycznej	72
	Opracowania wtórne	72
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		73
	Badania pierwotne	73
	Badania efektywności praktycznej	74
	Opracowania wtórne	75
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		77
	Wnioskowana interwencja	77
	clinicaltrials.gov	77
	clinicaltrialsregister.eu	77
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		78
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		82
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		85
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		86
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		89
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		90
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2		93
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		99
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		100
Spis rysunków		103
Spis tabel		104
Bibliografia		107

Wykaz skrótów i akronimów

ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
b.d.	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CAB	kabozantynib
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTCAE	wspólne kryteria oceny działań niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CYP3A4	izoenzym cytochromu P450 3A4
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DCR	odsetek kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOTATATE	terapia radionuklidowa receptorem peptydowym (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i>)
ECOG	skala sprawności (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
epNET	pozatrzustkowy guz neuroendokrynnny (ang. <i>extra-pancreatic neuroendocrine tumor</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FT4	wolna tyroksyna (ang. <i>free thyroxine</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA (<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GI	przewód pokarmowy (ang. <i>gastrointestinal</i>)
GRADE	system oceny dowodów (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBD	nieswoiste zapalenie jelit (ang. <i>inflammatory bowel disease</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z planem (ang. <i>intention to treat</i>)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. <i>low molecular weight heparin</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)

MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n.d.	nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNTB	liczba pacjentów potrzebna do uzyskania dodatkowego korzystnego wyniku (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów potrzebna do uzyskania dodatkowego niekorzystnego wyniku (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PGIC	globalna ocena poprawy stanu pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
pNET	trzustkowy guz neuroendokrynnny (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumor</i>)
PPT / PTT	czas częściowej tromboplastyny (ang. <i>partial thromboplastin time</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QTcF	odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SSA	analog somatostatyny (ang. <i>somatostatin analog</i>)
TSH	tyreotropina, hormon stymulujący tarczycę (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
ULN	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UPC	stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine protein-to-creatinine ratio</i>)
WNL	w granicach normy (ang. <i>within normal limits</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Metody

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

Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2 natomiast badania RCT oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2. Ocenę siły dowodów przeprowadzono zgodnie ze skalą GRADE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań.

Wyniki

Do dnia 04.12.2025 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno badanie dla wnioskowanej interwencji, tj. badanie CABINET, w ramach którego oceniono kabozantynib vs BSC.

CABINET jest **pierwszym badaniem klinicznym III fazy**, zaprojektowanym dla szerokiej populacji pacjentów z postępującymi guzami neuroendokrynnymi (NET), którzy wcześniej otrzymali leczenie systemowe.

Dodatkowo w toku przeszukiwania baz danych oraz stron agencji HTA do dnia 04.12.2025 r. zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne. W ramach analizy efektywności praktycznej uwzględniono również wyniki raportowane w 1 abstrakcie konferencyjnym.

Analiza skuteczności

W zakresie wyników skuteczności odnotowano następujące wnioski:

- Kabozantynib wykazał **statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę** w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z BSC u pacjentów z postępującymi pNET i epNET.
- W zakresie mediany całkowitego przeżycia (OS) **zaobserwowano korzyść liczbową dla leku kabozantynib** w porównaniu z BSC zarówno w kohorcie pNET jak i epNET, pomimo możliwości *cross-over* w badaniu CABINET oraz faktu, że dane dotyczące OS nie były w pełni dojrzałe w momencie zakończenia badania.
- W zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie odnotowano również przewagę leku kabozantynib nad BSC, tj. **większy odsetek pacjentów leczonych kabozantynibem uzyskał odpowiedź na leczenie**, zarówno w kohorcie pNET jak i epNET.

Tab. 1. Wyniki z zakresu skuteczności.

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników	
Punkt końcowy	Liczba uczestników (Liczba badań)	Wyniki HR (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Guzy neuroendokryne trzustkowe			
PFS	95 (1 RCT)	0,23 (0,12; 0,42)	 Wysoka
OS	95 (1 RCT)	Bez uwzględnienia korekty crossover: 0,95 (0,45; 2,00) Z uwzględnieniem korekty crossover: 0,74 (0,36; 1,52)	 Bardzo niska (obniżenie ze względu na ocenę pewne zastrzeżenia w zakresie popelnienia ryzyka błędu systematycznego oraz ze względu na pewne braki precyzji)
ORR	95 (1 RCT)	OR: 15,00 (0,86; 262,20) RD: 0,19 (0,08; 0,29)	 Umiarkowana (obniżenie ze względu na pewne braki precyzji)
Guzy neuroendokryne pozatrzustkowe			
PFS	203 (1 RCT)	0,38 (0,25; 0,59)	 Wysoka
OS	203 (1 RCT)	Bez uwzględnienia korekty crossover: 0,86 (0,56; 1,31) Z uwzględnieniem korekty crossover: 0,65 (0,39; 1,07)	 Bardzo niska (obniżenie ze względu na ocenę pewne zastrzeżenia w zakresie popelnienia ryzyka błędu systematycznego oraz ze względu na pewne braki precyzji)
ORR	203 (1 RCT)	OR: 8,18 (0,46; 145,31) RD: 0,05 (0,01; 0,10)	 Niska (obniżenie ze względu na pewne braki precyzji)

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); RCT – Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*).

Analiza bezpieczeństwa

Profil tolerancji preparatu Cabometyx® w badaniu CABINET był możliwy do opanowania i pozostawał zgodny z wcześniejszymi badaniami Cabometyx® w innych wskazaniach. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z pNET ani epNET.

Ogólnie rzecz biorąc, zdarzenia niepożądane (AEs) były skutecznie kontrolowane poprzez modyfikacje dawkowania. Redukcje dawek odnotowano u 68% pacjentów leczonych Cabometyx® w kohorcie pNET oraz u 66% pacjentów w kohorcie epNET.

Guzy neuroendokryne trzustkowe

Mediana czasu leczenia wynosiła 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia dla ramienia leku kabozantynib były: zmęczenie (75%), zwiększenie aktywności AST (63%), zwiększenie aktywności ALT (62%), biegunka (59%) oraz nadciśnienie tętnicze (57%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 związanymi z leczeniem kabozantynibem były: nadciśnienie tętnicze (u 22% pacjentów), zmęczenie (u 11%) oraz zdarzenia zakrzepowozatorowe (u 11%).

Guzy neuroendokryne pozatrzustkowe

Mediana czasu leczenia wynosiła 5,5 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia dla ramienia leku kabozantynib były: zwiększenie aktywności AST (65%), zmęczenie (62%), zwiększenie aktywności ALT (58%), biegunka (56%) oraz nadciśnienie tętnicze (53%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 związanymi z leczeniem kabozantynibem były: nadciśnienie tętnicze (u 21% pacjentów), zmęczenie (u 13%) oraz biegunka (u 11%).

Jakość życia

Zarówno u pacjentów z pNET, jak i epNET, osoby leczone preparatem Cabometyx® **utrzymywały podobne wartości ogólnych i globalnych wskaźników jakości życia** w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w porównaniu z wartościami wyjściowymi w miarę postępu badania.

Ponadto, zarówno pacjenci z epNET i pNET stosujący lek kabozantynib **istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia** względem grupy przyjmującej BSC.

Podsumowując, wyniki te wskazują, że leczenie preparatem Cabometyx® **nie pogarsza jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL)** w trakcie terapii zarówno u pacjentów z pNET, jak i epNET.

Wnioski

Kabozantynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Wyniki dostępnych analiz klinicznych potwierdzają, że leczenie kabozantynibem prowadzi do poprawy wyników klinicznych w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. W porównaniu z BSC wykazano istotną przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz części parametrów dotyczących odpowiedzi na leczenie, a także numeryczną przewagę w zakresie całkowitego przeżycia (OS).

Profil bezpieczeństwa i tolerancji leku Cabometyx®, oceniany w badaniu CABINET, był akceptowalny i zgodny z wcześniejszymi badaniami tego preparatu w innych wskazaniach, a podczas analizy nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Ponadto, wyniki dotyczące jakości życia (HRQoL) wskazały, że leczenie preparatem Cabometyx® nie pogarsza jakości życia związanej ze zdrowiem w trakcie terapii, zarówno u pacjentów z pNET, jak i epNET.

Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi stanowią grupę chorych o nadal niezaspokojonych potrzebach klinicznych. W wielu przypadkach jedyną dostępną opcją pozostaje chemioterapia, która po wykorzystaniu swojego potencjału terapeutycznego nie zapewnia dalszych możliwości leczenia. Guzy neuroendokrynnne wymagają zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego, jednak w Polsce dostęp do nowoczesnych metod leczenia pozostaje ograniczony, co dodatkowo podkreśla znaczenie kliniczne i potrzebę dostępności leku kabozantynib w tej populacji pacjentów.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Cabometyx].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	• Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz • Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®)
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) Jakość życia Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.

Kryterium	Charakterystyka
	Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W zaprojektowanych strategiach w przypadku bazy PubMed i EMBASE zastosowano filtry ograniczające, tj. filtry dotyczące badań RCT w przypadku badań pierwotnych oraz filtry dotyczące przeglądów systematycznych i metaanaliz w przypadku badań wtórnych. W przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 04.12.2025.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4 i Tab. 5 odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	- Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz - Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku (m.in. pacjenci stosujący pierwszą linię leczenia). Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Kabozantynib (Cabometyx®)	Preparat Cabometyx® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparat Cabometyx® podawany w schemacie z inną terapią niż analogi somatostatyny.
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)	Komparatory podawane w innych dawkach niż zarejestrowane. Komparatory podawane w schemacie z inną terapią niż analogi somatostatyny.
Punkty końcowe	Skuteczność: przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>)	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) Jakość życia Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.	
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post-hoc</i>, które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (brak pełnej publikacji z wynikami badania). Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i>, które nie dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji/analizy <i>post-hoc</i> badań niewłączonych do przeglądu/analizy <i>post-hoc</i> subpopulacji, które nie odpowiadają wnioskowanej populacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała

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

potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia danego zdarzenia, wyniki przedstawiono w formie hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) i wartości p,

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR 2.

przy czym wartości HR nie wyliczano samodzielnie i oparto się na danych prezentowanych przez autorów publikacji.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

Korekta efektu *crossover*

W badaniu CABINET pacjentom otrzymującym placebo zezwolono na przejście (*crossover*) na leczenie Cabometyx® w momencie progresji choroby. W związku z tym analiza ITT przecenia całkowite przeżycie (OS) w ramieniu placebo oraz zaniża względną korzyść wynikającą ze stosowania Cabometyx®. W celu skorygowania tego efekty autorzy testowali dwie metody:

- Metoda IPCW (*Inverse Probability of Censoring Weighting*) [Robins 2000] – metoda opiera się na idei ważenia obserwacji pacjentów w analizie przeżycia, aby „odtworzyć” sytuację, jakby nikt nie przeszedł do innego leczenia. Mechanizm:
 - Dla każdego pacjenta oblicza się prawdopodobieństwo pozostania w pierwotnie przypisanym ramieniu (czyli nieprzejścia do leczenia aktywnego).
 - Następnie każdemu pacjentowi przypisuje się wagę odwrotnie proporcjonalną do tego prawdopodobieństwa.
 - Pacjenci, którzy mieli małe prawdopodobieństwo pozostania w grupie placebo, ale w niej pozostali, otrzymują większą wagę w analizie.
 - Dzięki temu model statystyczny „symuluje” brak *crossoveru*.

Metoda IPCW wymaga, by spełniony był warunek tzw. „*no unmeasured confounders*” – czyli że wszystkie czynniki wpływające na decyzję o przejściu na leczenie aktywne zostały zmierzone i uwzględnione w modelu. Jeśli jakieś czynniki nie zostały uwzględnione (np. stan kliniczny, preferencje pacjenta), wyniki mogą być obciążone błędem.

- Metoda RPSFTM (*Rank-Preserving Structural Failure Time Mode*) [Robins 1991] – to model strukturalny czasu do zdarzenia, który służy do oszacowania efektu leczenia tak, jakby żaden pacjent nie zmienił terapii. Model został opracowany przez Robins i Tsiatis (1991) i jest stosowany głównie do korekty wyników całkowitego przeżycia (OS) w badaniach z *crossoverem*. Mechanizm:
 - Dla każdego pacjenta określa się czas spędzony na leczeniu aktywnym i na placebo.
 - Następnie model „cofa” wpływ leczenia u tych pacjentów, którzy przeszli z placebo na aktywne leczenie, tzn. skorygowany czas przeżycia zostaje „skrócony” o efekt leczenia (symulując sytuację, jakby pacjent nigdy nie otrzymał terapii aktywnej).

- Współczynnik efektu leczenia jest dobierany tak, aby zachować „rangę” przeżycia (czyli kolejność zdarzeń: kto zmarł wcześniej/później) między grupami.
- W efekcie uzyskuje się estymację hazard ratio (HR) dla leczenia vs placebo, tak jakby nie doszło do crossoveru.

Kluczowe założenia

- Efekt leczenia jest stały w czasie i działa proporcjonalnie (np. leczenie zawsze wydłuża przeżycie o określony procent).
- Nie ma efektu opóźnionego działania (czyli leczenie zaczyna działać natychmiast).
- Nie występują niezmiernone czynniki zakłócające (confounders) wpływające na decyzję o *crossoverze*.
- Wśród ograniczeń powyższej metody wymienia się:
 - Zakłada, że efekt leczenia jest taki sam niezależnie od momentu rozpoczęcia terapii – co nie zawsze jest realistyczne.
 - Może być wrażliwa na założenia modelowe i wymaga testów dopasowania.
 - Nie daje jednoznacznych wyników, jeśli efekt leczenia jest bardzo mały lub czasy przeżycia są podobne w obu grupach.

Jako ostateczną metodę uwzględniono IPCW. Zalety metody IPCW

- W przeciwieństwie do RPSFTM, metoda IPCW, poprzez uwzględnienie czynników prognostycznych przy estymacji wag i efektu leczenia, pozwala skorygować nie tylko błąd wynikający z crossoveru, ale także potencjalne odchylenia wynikające z nierównowagi czynników prognostycznych między ramionami leczenia.
- Dodatkowo metoda IPCW nie jest obciążona ograniczeniem, które występuje w RPSFTM przy korekcie HR-ów bliskich 1. Jak wskazali Latimer i wsp. [Latimer 2014], metoda RPSFTM może wypadać relatywnie słabo w porównaniu z innymi metodami korekty crossoveru, gdy analiza ITT daje wartości hazard ratio (HR) bliskie 1, co ma miejsce w przypadku pełnych kohort pNET i epNET.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania szczegółowych statystyk opisowych. Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

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

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

W toku przeszukiwań baz danych 308 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 16 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 2 prace (1 pełnotekstowa i 1 abstrakt konferencyjny), które opisywały 1 RCT dotyczące zastosowania leku kabozantynib w analizowanej populacji.

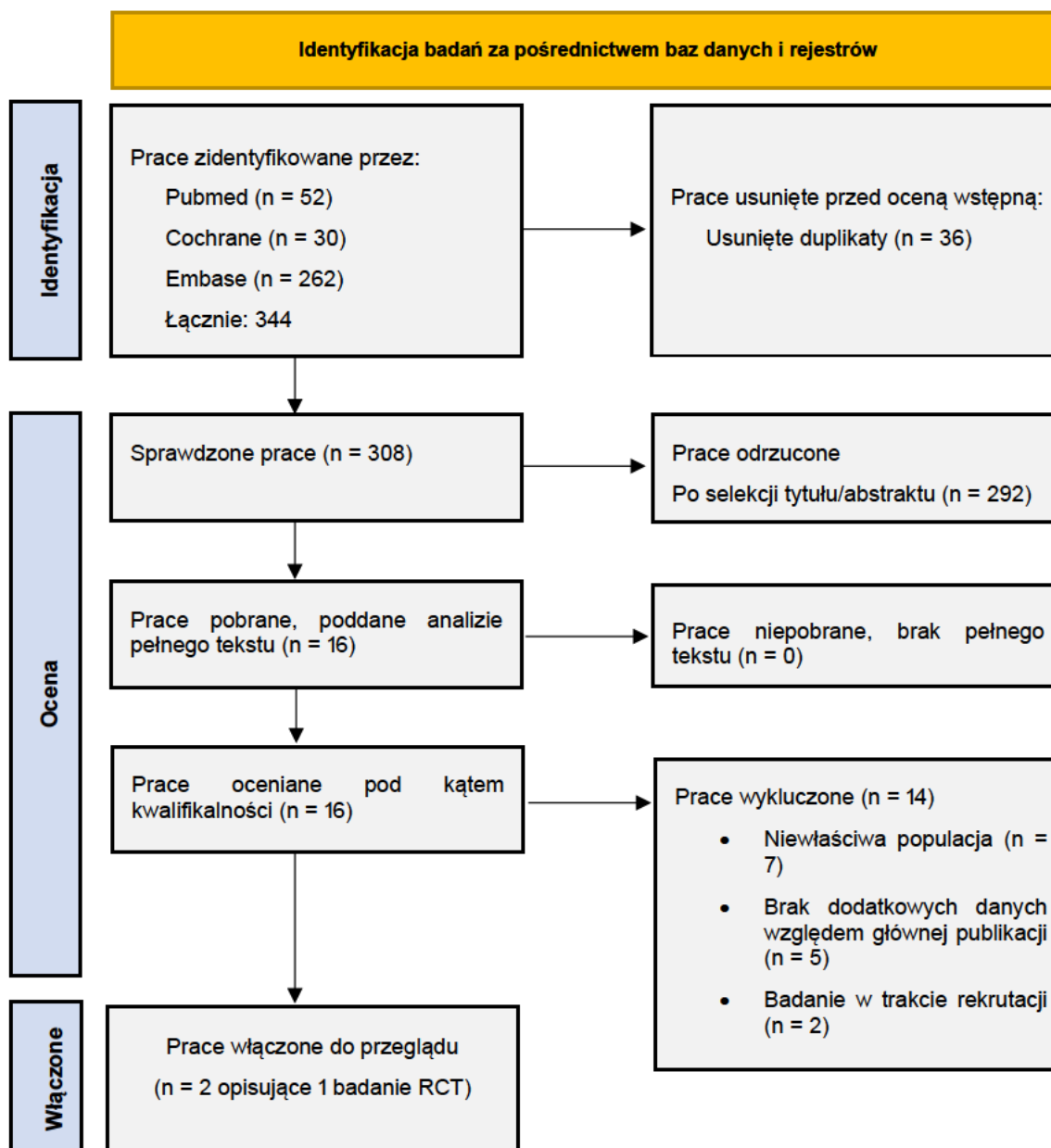
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku kabozantynib włączono:

- Badanie CABINET, badanie porównujące kabozantynib vs placebo:
 - Chan 2025 – główna publikacja do badania;
 - Dueck 2025 – abstrakt konferencyjny z wynikami dla jakości życia.

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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla interwencji) – diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

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

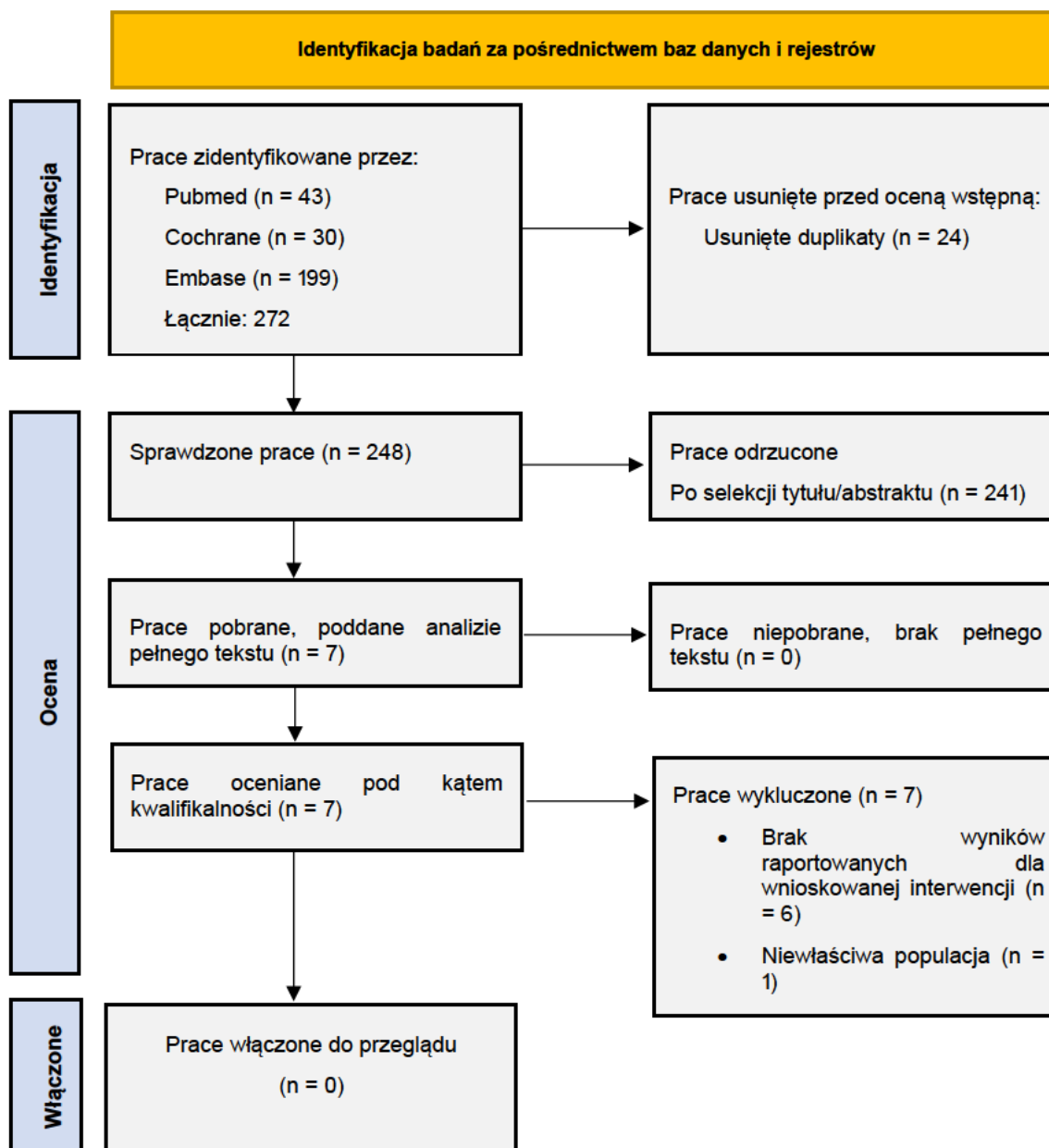
W toku przeszukiwań baz danych 248 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej

analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadna praca nie spełniła kryteriów włączenia do badania.

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

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

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

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

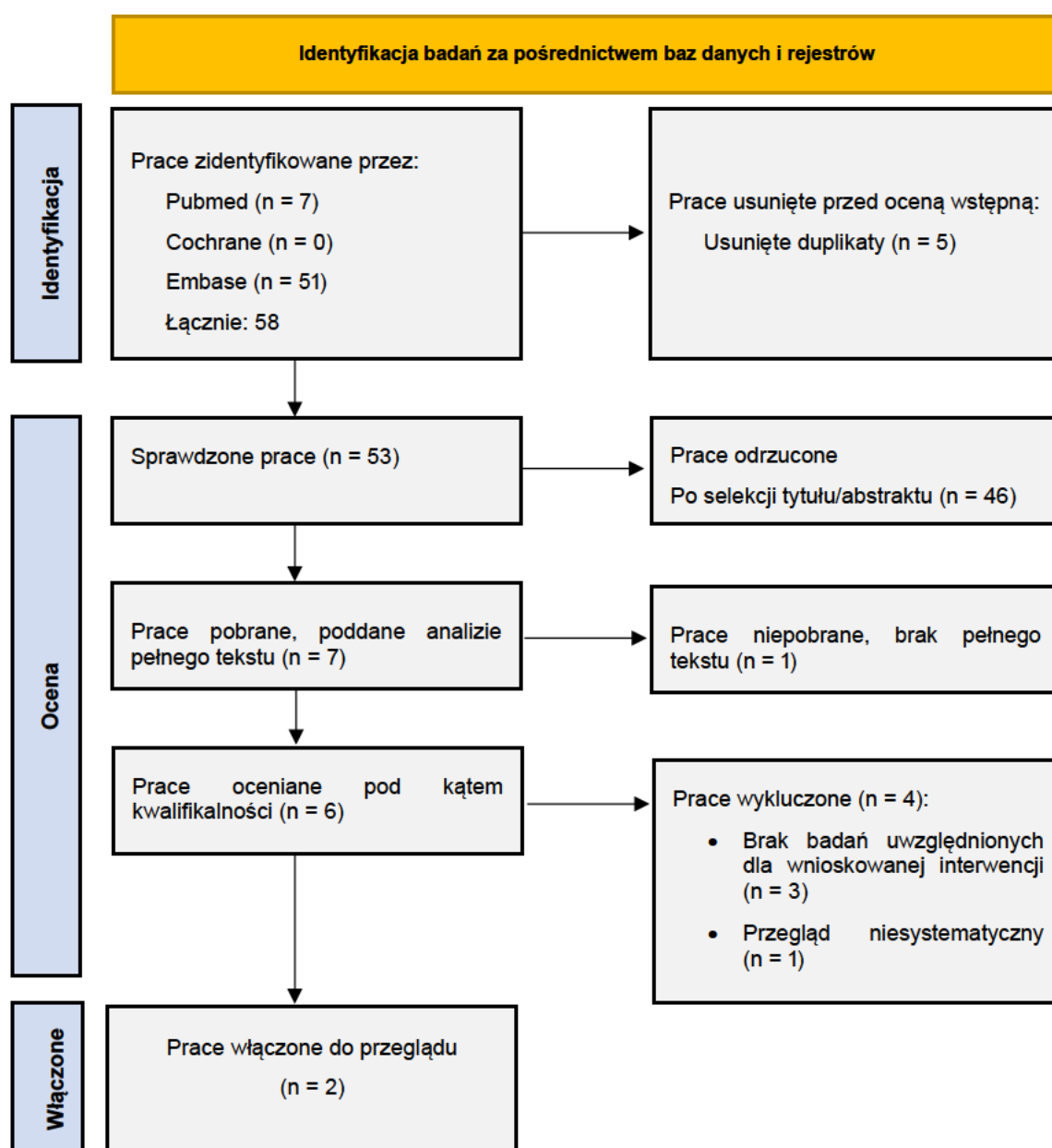
W toku przeszukiwania baz danych 53 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do analizy włączono 2 opracowania wtórne:

- Taboada 2024;
- Xue 2025.

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

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

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy – szczegółowe dane podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Taboada 2024 Źródło finansowania Brak finansowania.	Cel Podsumowanie i ocena aktualnych dowodów dotyczących skuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) u pacjentów z różnymi typami nowotworów neuroendokrynnych (NET). Przeszukane bazy PubMed, Cochrane, Embase, abstrakty konferencyjne Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od stycznia 2011 do grudnia 2023.	Populacja Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym o lokalizacji żołądkowo-jelitowo-trzustkowej, płucnej lub o nieznanym pochodzeniu. Interwencja Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) stosowane w monoterapii lub w połączeniu z inną terapią, w tym kabozantynib. Komparator Brak sprecyzowanego komparatora. Metodyka Przeprowadzono przegląd systematyczny. Kwalifikujące się badania obejmowały badania kliniczne lub prospektywne kohorty. Wykluczono: • badania fazy wstępnej ustalania dawki lub pierwsze w populacji ludzkiej, • badania dotyczące innych typów nowotworów endokrynnych lub NET, takich jak guz chromochłonny, przyszwójak, rak komórek Merkla, drobnokomórkowy rak płuca czy rak tarczycy.	Włączone badania W zakresie leku kabozantynib w przeglądzie omówiono wyniki badania RCT CABINET oraz badania nierandomizowanego, oceniającego jedynie kabozantynib, tj. badania Chan 2017. Poniżej skupiono się jedynie na wynikach badania CABINET. Wyniki Wyniki ekstrahowano z abstraktu Chan 2023 (w trakcie przygotowywania przeglądu nie były dostępne dane z pełnej publikacji). Populacja epNET, kabozantynib vs placebo • odsetek odpowiedzi: 14% vs 1% • PFS: 8,3 miesiące vs 3,2 miesiące • OS: 21,9 miesięcy vs 22,4 miesiące Populacja pNET, kabozantynib vs placebo • odsetek odpowiedzi: 18% vs 6% • PFS: 11,4 miesiące vs 3 miesiące • OS: 43,5 miesięcy vs 31 miesięcy Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia), dane dla ramienia leku kabozantynib: • Nadciśnienie: 27% • Zmęczenie: 14% • zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 12% • biegunka: 10% • zespół dłoni-stóp: 10% Wnioski Inhibitory kinaz tyrozynowych (w tym kabozantynib) są skutecznymi terapiami u pacjentów z dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki lub przewodu pokarmowego (NET) i powinny być uwzględniane w sekwencji terapeutycznej tych pacjentów. Badanie RCT, w którym oceniano kabozantynib (CABINET) zostało wcześniej zakończone, po tym jak analizy pośrednie wykazały przewagę leku kabozantynib nad placebo.
Xue 2025 Źródło finansowania Finansowanie przez: <i>National Natural Science Foundation of China, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences, CAMS Initiative for</i>	Cel Niniejszy przegląd systematyczny syntetyzuje dowody dotyczące resekcji chirurgicznej, terapii miejscowych, leczenia systemowego oraz postępowania wielodyscyplinarnego w przypadku niedokonalnych guzów neuroendokrynnych	Populacja Pacjenci z niedokonalnymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego z przerzutami w wątrobie. Interwencja Resekcja chirurgiczna, terapia miejscowa, leczenie systemowe, postępowanie wielodyscyplinarne (w tym leczenie kabozantynibem). Komparator	Włączone badania W zakresie leku kabozantynib w przeglądzie omówiono wyniki badania RCT CABINET. Wyniki Populacja epNET, kabozantynib vs placebo • odsetek odpowiedzi: 5% dla ramienia leku kabozantynib • PFS: 8,4 miesiące vs 3,9 miesiące Populacja pNET, kabozantynib vs placebo • ORR: 19% dla ramienia leku kabozantynib • PFS: 13,8 miesiące vs 4,4 miesiące Wnioski

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<i>Innovative Medicine.</i>	przewodu pokarmowego z przerzutami w wątrobie, mając na celu wyjaśnienie wskazań i skuteczności poszczególnych metod terapeutycznych. Przeszukane bazy PubMed, Cochrane, Embase Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do października 2024.	Brak sprecyzowanego komparatora. Metodyka Przeprowadzono przegląd systematyczny. Poszukiwano prac opublikowanych w języku angielskim.	Leki celowane, takie jak kabozantynib, są stosowane w celu kontroli wzrostu guza oraz łagodzenia objawów.

RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*); NET – guz neuroendokrynnny (ang. *neuroendocrine tumor*); epNET – pozatrzustkowy guz neuroendokrynnny (ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumor*); pNET – trzustkowy guz neuroendokrynnny (ang. *pancreatic neuroendocrine tumor*).

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA

Poszukiwano raportów HTA spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2.

W celu identyfikacji raportów HTA, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: kabozantynib. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 04.12.2025.

W toku przeszukiwania stron internetowych agencji zidentyfikowano 2 dokumenty, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy – CADTH 2025 i NICE 2025. Na stronie australijskiej agencji PBAC również zidentyfikowano raport; jednak w opisie dokumentu nie odnaleziono żadnych informacji wskazujących na przeprowadzenie przez autorów systematycznego przeglądu. W związku z powyższym raport ten nie został uwzględniony w analizie [PBAC 2025].

Zidentyfikowane opracowanie wtórne podsumowano w Tab. 7.

Tab. 7. Opracowania wtórne.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
CADTH 2025 (raport powstał na zlecenie CADTH)	Metody Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania badań dotyczących stosowania leku kabozantynib w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) lub trzustki (pNET), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (w tym, ale nie wyłącznie, everolimus). Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem: Medline, Embase, rejestry badań klinicznych. Data: do lipca 2025.	Kryteria włączenia badań Populacja: Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi lub trzustki, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Poszukiwano badań RCT 3 i 4 fazy. Uwzględnione terapie Interwencja: kabozantynib Komparatory: analogi somatostatyny: lanreotyd lub oktreotyd, everolimus, sunitynib, schematy chemoterapii: streptozocyna/doksorubicyna/5-fluorouracyl, kapecytabina/temozolomid, Lu-177 DOTATATE, telotristat w połączeniu z SSA, mikrosfery Y-90, placebo i/lub standardowa opieka (SOC) Uwzględnione badania Badanie CABINET	Wyniki Populacja epNET, kabozantynib vs placebo • PFS: HR: 0,38 (0,25; 0,59) • OS: HR: 0,86 (0,56; 1,31) • Najczęściej występujące ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4. to nadciśnienie tętnicze (21%), zmęczenie (13%) oraz biegunka (11%). Dla porównania, uczestnicy w grupie placebo doświadczali tych działań niepożądanych z następującą częstością: 7% w przypadku nadciśnienia, 4% w przypadku zmęczenia oraz 3% w przypadku biegunki. Zdarzenia w stopniu 5. wystąpiły u 9 pacjentów (7%) w grupie leku kabozantynib oraz u 4 pacjentów (6%) w grupie placebo. Populacja pNET, kabozantynib vs placebo • PFS: HR: 0,23 (0,12; 0,42) • OS: HR: 0,95 (0,45; 2,00) • Najczęściej występujące ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4. to nadciśnienie tętnicze (22%), zmęczenie (11%) oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (11%). Dla porównania, uczestnicy w grupie placebo doświadczali tych działań niepożądanych z następującą częstością: 10% w przypadku nadciśnienia, 3% w przypadku zmęczenia oraz 0% w przypadku biegunki. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 5. Populacja pNET i epNET: Autorzy badania stwierdzili, że ogólna jakość życia związana ze zdrowiem pozostawała stabilna w czasie i była podobna między obiema grupami w obu kohortach. Wnioski Badanie CABINET dostarcza dowodów, że kabozantynib istotnie wydłuża PFS u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi epNET albo pNET, u których doszło do progresji po wcześniejszej terapii. Skuteczność ta jest zgodna z oczekiwaniem pacjentów dotyczącymi wydłużenia kontroli choroby. Istnieje jednak pewna niepewność co do wyników ze względu na tymczasowy charakter analizy, małą liczebność próby oraz ograniczoną możliwość oceny brakujących danych. Dowody były niewystarczające, aby wykazać korzyść stosowania leku kabozantynib w zakresie OS. Dłuższa obserwacja mogłaby dostarczyć więcej informacji na temat OS, jednak możliwość przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy leku kabozantynib utrudni ocenę różnic między grupami. HRQoL nie była analizowana statystycznie i obarczona była ryzykiem błędu wynikającym z brakujących danych. Profil bezpieczeństwa leku kabozantynib,

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			charakteryzujący się dużą częstością zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym, takich jak nadciśnienie, zmęczenie i biegunka, wymaga starannego monitorowania i dostosowywania dawek. Brak danych dotyczących określonych populacji, takich jak pacjenci z gorszym wynikiem w skali ECOG, powoduje niepewność co do uogólnienia wyników na te grupy. Nie zidentyfikowano badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leku kabozantynib z innymi aktywnymi komparatorami w leczeniu zaawansowanych lub przerzutowych NET.
NICE 2025	Metody Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania badań dotyczących stosowania leku kabozantynib w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanymi pNET lub epNET, u których doszło do niepowodzenia leczenia lub progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej. Do wcześniejszych terapii systemowych zaliczono ewerolimus, sunitynib, PRRT (np. ¹⁷⁷Lu-dotatate), CAPTEM, STZ/5-FU, FOLFOX oraz interferon alfa (IFN-α). Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem: Medline, Embase, Cochrane, rejestry badań klinicznych, abstrakty konferencyjne. Data: brad danych.	Kryteria włączenia badań Populacja: Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi lub trzustki, u których doszło do niepowodzenia leczenia lub progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej. Uwzględnione terapie Interwencja: kabozantynib Komparatory: BSC Uwzględnione badania Badanie CABINET	Wyniki Populacja epNET, kabozantynib vs placebo • PFS: HR: 0,38 (0,25; 0,59) • OS: HR: 0,86 (0,56; 1,31) • ORR: OR: 5,2 (2,1; 10,5) • Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia), występujące u >50% pacjentów: zmęczenie (72% w ramieniu z kabozantynibem vs 58% w ramieniu placebo), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (70% vs 22%), biegunka (65% vs 42%), nadciśnienie tętnicze (64% vs 40%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (63% vs 22%) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi (52% vs 12%). Populacja pNET, kabozantynib vs placebo • PFS: HR: 0,23 (0,12; 0,42) • OS: HR: 0,95 (0,45; 2,00) • ORR: OR: 19 (10,1; 30,5) • Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia), występujące u >50% pacjentów: zmęczenie (79% w ramieniu z kabozantynibem vs 61% w ramieniu placebo), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST; 76% vs 48%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT; 73% vs 39%), biegunka (63% vs 23%) oraz nadciśnienie tętnicze (63% vs 48%). Populacja pNET i epNET: Autorzy badania stwierdzili, że ogólna jakość życia związana ze zdrowiem pozostawała stabilna w czasie i była podobna między obiema grupami w obu kohortach. Wnioski Kabozantynib wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę przeżycia wolnego od progresji, liczbowo dłuższe całkowite przeżycie oraz poprawę odsetka odpowiedzi obiektywnych w porównaniu z placebo. Spójna korzyść w zakresie PFS dla kabozantynibu w porównaniu z placebo została zaobserwowana we wszystkich kluczowych podgrupach zarówno w kohorcie pNET, jak i epNET, co wskazuje na potencjał kabozantynibu jako skutecznej opcji terapeutycznej w populacji pacjentów z NET bez ograniczeń.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Kabozantynib charakteryzował się przewidywalnym i możliwym do opanowania profilem bezpieczeństwa w kontekście populacji pacjentów z nasilonymi objawami.

RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne; NET – guz neuroendokrynnny (ang. *neuroendocrine tumor*); epNET – pozatrzustkowy guz neuroendokrynnny (ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumor*); pNET – trzustkowy guz neuroendokrynnny (ang. *pancreatic neuroendocrine tumor*); CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 8. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania CABINET Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez <i>National Cancer Institute and others.</i>	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie Interwencja Kabozantynib + BSC Komparator Placebo+ BSC Czas obserwacji 60 miesięcy Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - pacjenci w wieku 18 lat lub starsi; - histologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz neuroendokrynnny pochodzenia pozatrzustkowego lub trzustkowego oraz stopniem zaawansowania guza według Światowej Organizacji Zdrowia od 1 do 3; - postępowanie choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania oraz uzyskali wynik stanu sprawności od 0 do 2 według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; - pacjenci po wcześniejszej terapii dotatat Lu-177 lub ewerolimusem u pacjentów z pozatrzustkowymi guzami neuroendokrynnnymi (z wyłączeniem guzów neuroendokrynnnych płuc), ewerolimusem w przypadku guzów neuroendokrynnnych płuc oraz dotatat Lu-177, ewerolimusem lub sunitynibem w przypadku guzów neuroendokrynnnych trzustki; - kontynuacja leczenia analogami somatostatyny była dozwolona, jeżeli dawka była stabilna przez co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia - pacjenci ze słabo zróżnicowanym rakiem neuroendokrynnnym oraz pacjenci z rakiem neuroendokrynnnym wysokiego stopnia bez określenia stopnia zróżnicowania. Liczba pacjentów N=298 (ITT) Poza trzustką Interwencja: n=134 Komparator: n=69 Trzustka	Pierwszorzędowy - Czas przeżycia wolny od progresji choroby Pozostałe - Całkowite przeżycie - Obiektywna odpowiedź na leczenie - Ocena jakości życia za pomocą EORTC QLQ-C30 - Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Intervencja: n=64 Komparator: n=31	

ITT - populacja zgodna z zasadą zamiaru leczenia (ang. *Intention-To-Treat*); RECIST - kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz oceny jakości życia EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

3.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie RoB 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono pięć, najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);

- odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AE);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AE) ≥ 3 stopnia.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wyników	Pomiar efektu	Selekcja raportowanego wyniku	Ogólny błąd	
CABINET	KABO+BSC	PLB+BSC	PFS	1	+	+	+	+	+	+	+
CABINET	KABO+BSC	PLB+BSC	OS	1	+	?	+	+	+	!	?
CABINET	KABO+BSC	PLB+BSC	ORR	1	+	+	+	+	+	+	+
CABINET	KABO+BSC	PLB+BSC	Jakiegokolwiek AE	1	+	+	+	+	+	+	+
CABINET	KABO+BSC	PLB+BSC	Jakiegokolwiek AE ≥ 3 stopień	1	+	+	+	+	+	+	+

+

 Niskie ryzyko

?

 Pewne zastrzeżenia

!

 Wysokie ryzyko

Podsumowując, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych dla większości analizowanych domen uzyskano niskie lub pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Randomizacja została przeprowadzona w sposób prawidłowy, a jej kod był odpowiednio ukryty. W zakresie odchylenia od zaplanowanych interwencji, w przypadku punktu końcowego dotyczącego OS, odnotowano pewne zastrzeżenia. Wynikały one z faktu, że pacjenci z grupy kontrolnej, w wyniku progresji choroby, mogli przejść do leczenia interwencyjnego. W przypadku pozostałych ocenianych domen uzyskano niskie ryzyko.

Opracowania wtórne

Opracowania wtórne oceniano przy użyciu skali AMSTAR 2. Badania: Taboada 2024 i Xue 2025 zostały zakwalifikowane jako krytycznie niskiej jakości. Taka ocena wynikała z obecności więcej niż jednej wady krytycznej, w tym m.in.:

- brak oceny jakości włączonych badań;
- brak uwzględnienia jakości badań przy interpretacji wyników przeglądu.

Dodatkowo, w przypadku przeglądu Xue 2025, jakość badania została dodatkowo obniżona z powodu:

- braku protokołu przeglądu;
- braku listy badań wykluczonych z przeglądu.

Opracowanie CADTH 2025 i NICE 2025 oceniono jako niskiej jakości, obniżenie jakości wynikało z obecności jednej wady krytycznej w przypadku opracowania CADTH 2025, tj. braku protokołu oraz dwóch wad krytycznych w przypadku NICE 2025, tj. braku protokołu i braku listy badań wykluczonych.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono w aneksie 11.

Opracowania z zakresu efektywności praktycznej

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań efektywności praktycznej należy ocenić za pomocą kwestionariusza *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Do analizy włączono jedynie abstrakt konferencyjny Schnell 2024. Brak pełnego tekstu uniemożliwia ocenę jakości badania w skali NOS.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział w włączonych badaniach (badanie CABINET, w którym oceniano wnioskowaną interwencję) z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx] oraz zaleceniami wytycznych.

Badanie CABINET było dużym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym i kontrolowanym badaniem klinicznym o wysokiej jakości metodologicznej. W badaniu nie wprowadzono ograniczeń dotyczących lokalizacji pierwotnego guza, statusu ekspresji SSTR ani funkcjonalności guza. Kryteria kwalifikacyjne wymagały progresji choroby po otrzymaniu co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej (przy czym analogi somatostatyny [SSA] nie były uznawane za wcześniejsze leczenie systemowe) lub nietolerancji prowadzącej do przerwania co najmniej jednej wcześniejszej terapii (z wyłączeniem SSA, jak powyżej). Nie wprowadzono ograniczeń co do maksymalnej liczby wcześniejszych linii leczenia. Takie elastyczne i inkluzywne podejście sprawia, że schemat leczenia Cabometyx® był stosowany w zróżnicowanej populacji pacjentów, odzwierciedlając heterogeniczność obserwowaną w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdzie pacjenci różnią się stopniem wcześniejszego leczenia. W badaniu CABINET pacjenci zarówno z kohorty pNET, jak i epNET otrzymywali wielokrotne wcześniejsze terapie, co podkreśla różnorodność historii leczenia często obserwowaną w praktyce klinicznej.

Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach klinicznych, co zapewniało dużą różnorodność demograficzną i kliniczną uczestników, a tym samym zwiększało zewnętrzną wiarygodność wyników. Charakterystyka wyjściowa pacjentów wskazuje, że populacja badania odzwierciedla pacjentów spotykanych w codziennej praktyce klinicznej, w tym w warunkach

systemu ochrony zdrowia w Polsce. Do badania włączono relatywnie dużą próbę pacjentów, co zapewniło odpowiednią moc statystyczną do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane metodą niezależnej, zaślepionej oceny centralnej, który stanowi uznany, obiektywny i wiarygodny wskaźnik skuteczności leczenia w populacjach pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, szczególnie gdy czas obserwacji może być niewystarczający do pełnej oceny OS. Przeżycie całkowite (OS) było kluczowym punktem końcowym drugorzędowym, uznawanym przez EMA i AOTMiT za najbardziej bezpośredni i klinicznie relewantny wskaźnik korzyści terapeutycznej.

Biorąc pod uwagę powyższe elementy, wiarygodność wewnętrzna badania CABINET jest wysoka, a jego wyniki można uogólnić na populację pacjentów objętą wskazaniem refundacyjnym w Polsce. Badanie stanowi rzetelne i wiarygodne źródło danych klinicznych, zgodne z wymogami metodologicznymi oceny technologii medycznych.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej.

Wyniki przedstawiono z podziałem na lokalizację guza – oddzielnie analizowano przypadki o lokalizacji trzustkowej oraz pozatrzustkowej.

Taki sposób prezentacji wyników wynikał m.in. ze sposobu raportowania danych w głównym badaniu zidentyfikowanym dla leku kabozantynib (badanie CABINET).

Wyniki analizowano dla następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) – oceniane zarówno przez niezależny komitet radiologiczny jak i przez badacza;
- przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*);
- odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST:
 - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *Objective Response Rate*);
 - odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, ang. *Complete Response*);
 - odsetek odpowiedzi częściowych (PR, ang. *Partial Response*);
 - odsetek stabilizacji choroby (SD, ang. *Stable Disease*);
 - odsetek progresji choroby (PD, ang. *Progressive Disease*);
 - odsetek kontroli choroby (DCR, ang. *Disease Control Rate*);
 - odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję wielkości guza względem wartości wyjściowej.

Analizowano również dane z zakresu jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.

4.1 Guzy neuroendokrynne trzustkowe

W przypadku porównania leku kabozantynib z BSC zidentyfikowano badanie bezpośrednio zestawiające obie interwencje, tj. badanie CABINET. W badaniu CABINET lek kabozantynib porównano z placebo.

W badaniu CABINET około 55% pacjentów w każdym z ramion (kabozantynib oraz placebo) kontynuowało leczenie analogami somatostatyny (SSA). Fakt ten wskazuje, że uczestnicy z obu ramion badania otrzymywali najlepszą dostępną opiekę wspomagającą (BSC). W konsekwencji, porównanie przeprowadzone w badaniu CABINET odpowiada ocenie skuteczności interwencji kabozantynib + BSC vs placebo + BSC.

Wyniki z badania CABINET raportowano dla najnowszej dostępnej daty odcięcia danych, tj. sierpień 2023.

4.1.1 Skuteczność leczenia

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia”

W zakresie przeżycia wolnego od progresji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii lekiem kabozantynib. Stosowanie leku kabozantynib wiąże się z redukcją ryzyka progresji o 71%-77%. Natomiast w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami – patrz Tab. 9 i Rys. 5.

W badaniu CABINET pacjentom otrzymującym placebo zezwolono na przejście (*crossover*) na leczenie Cabometyx® w momencie progresji choroby. W związku z tym analiza ITT przecenia całkowite przeżycie (OS) w ramieniu placebo oraz zaniża względną korzyść wynikającą ze stosowania Cabometyx®. W przypadku populacji pNET 39% pacjentów z ramienia placebo przeszło do ramienia kabozantynibu. W celu skorygowania tego efekty autorzy zastosowali metodę IPCW (szczegółowe dane dotyczące powyżej metody omówiono w rozdziale 2.5). Po zastosowaniu korekty *crossover* uzyskano niższe wartości HR dla leku kabozantynib w porównaniu z analizą ITT. Oznacza to, że skorygowany efekt leczenia był silniejszy, czyli Cabometyx® wykazywał większą korzyść w zakresie OS po uwzględnieniu faktu, że część pacjentów z grupy placebo przeszła na leczenie aktywne.

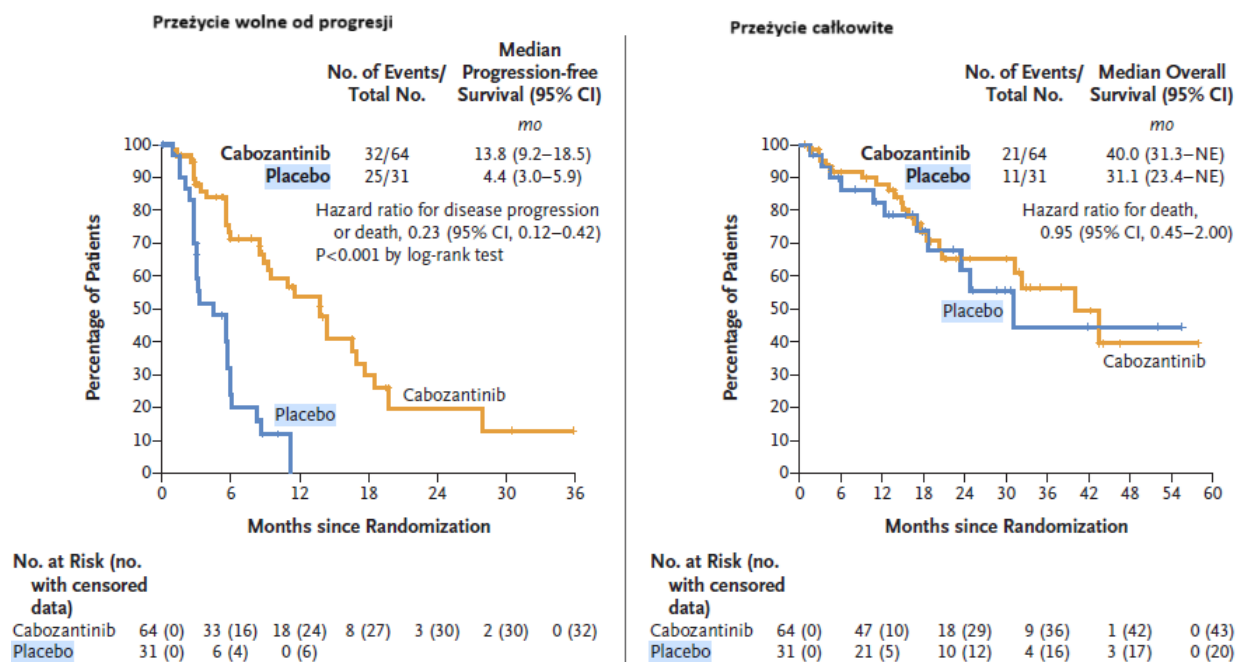
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.

Punkt końcowy	Kabozantynib + BSC		Placebo + BSC		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
PFS, zaślepią, niezależna ocena zgodna z kryteriami RECIST	64	13,8 (9,2; 18,5)	31	4,4 (3,0; 5,9)	0,23 (0,12; 0,42)	<0,001
PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST*	64	10,9 (8,5; 14,2)	31	3,0 (2,9; 5,9)	0,29 (0,16; 0,52)	<0,001
OS, bez korekty	64	40,0 (31,3; NE)	31	31,1 (23,4; NE)	0,95 (0,45; 2,00)	b.d.
OS, z uwzględnieniem korekty <i>crossover</i> **					0,74 (0,36; 1,52)	-

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. – brak danych; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); RECIST – Kryteria Oceny Odpowiedzi w Guzach Litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio).

* Dane raportowane w suplemencie do głównej publikacji. ** Dane dostarczone przez wnioskodawcę.

Rys. 5. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniu CABINET raportowane dla pacjentów z guzami trzustkowymi.



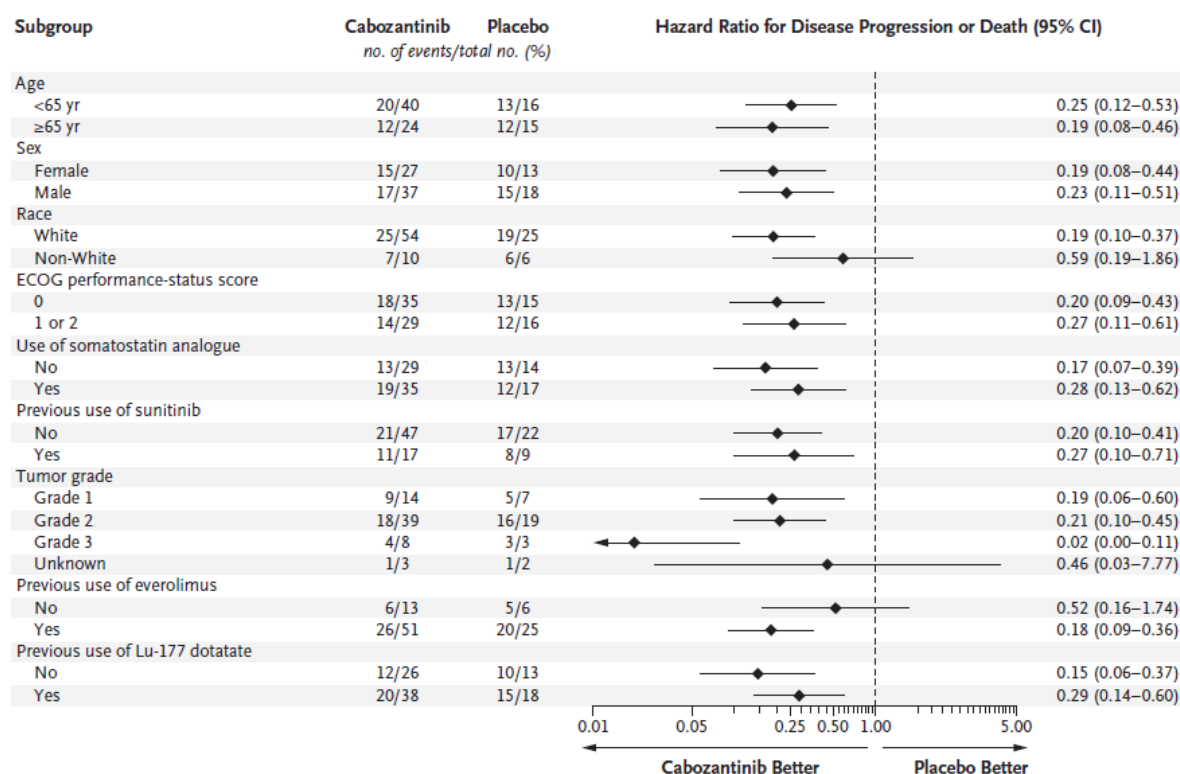
Źródło: CABINET

Wyniki PFS analizowane w różnych podgrupach wskazują, że kabozantynib istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby w większości analizowanych podgrup. Wyjątek stanowią pacjenci:

- spoza populacji rasy białej;
- z nieznanym stopniem zaawansowania guza;
- którzy wcześniej nie byli leczeni ewerolimusem.

W wyżej wymienionych podgrupach odnotowano przewagę wnioskowanej interwencji, przy czym wynik nie był istotny statystycznie. Wyniki podsumowano na Rys. 6.

Rys. 6. Analiza podgrup dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu CABINET – niezależna centralna ocena – guzy neuroendokrynne trzustkowe.



Źródło: CABINET

Punkty końcowe z zakresu odpowiedzi na leczenie

W badaniu CABINET nie odnotowano przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie ani w ramieniu wnioskowanej interwencji, ani w ramieniu placebo.

- Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących lek kabozantinib w porównaniu do grupy leczonej placebo (wynik istotny statystycznie dla RD).
- Progresja choroby występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie wnioskowanej interwencji (wynik istotny statystycznie zarówno dla OR jak i dla RD).
- Ponadto, istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy leku kabozantinib uzyskało kontrolę choroby oraz istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało redukcję wielkości guza względem wartości wyjściowej (wynik istotny statystycznie zarówno dla OR jak i dla RD)

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 10.

Tab. 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	CAB + BSC	PBO + BSC	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
ORR	12*/64 (18,8%)	0*/31 (0,0%)	15,00 (0,86; 262,20)	0,0636	0,19 (0,08; 0,29)	<0,001	5,33 NNTB (3,42; 12,12) NNTB
PR	12/64 (18,8%)	0/31 (0,0%)	15,00 (0,86; 262,20)	0,0636	0,19 (0,08; 0,29)	<0,001	5,33 NNTB (3,42; 12,12) NNTB
SD	39/64 (60,9%)	17/31 (54,8%)	1,28 (0,54; 3,06)	0,5714	0,06 (-0,15; 0,27)	0,573	-
PD	5/64 (7,8%)	12/31 (38,7%)	0,13 (0,04; 0,43)	0,0007	-0,31 (-0,49; -0,13)	0,001	3,24 NNTH (2,03; 7,98) NNTH
DCR**	51/64 (79,7%)	17/31 (54,8%)	3,23 (1,27; 8,22)	0,0138	0,25 (0,05; 0,45)	0,015	4,02 NNTB (2,22; 21,06) NNTB
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję wielkości guza względem wartości wyjściowej***	45/56 (80,4%)	7/29 (24,1%)	12,86 (4,38; 37,71)	<0,0001	0,56 (0,37; 0,75)	<0,001	1,78 NNTB (1,33; 2,67) NNTB

CAB – kabozantynib; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DCR – odsetek kontroli choroby (DCR, ang. *Disease Control Rate*).

* Dane oszacowane na podstawie odsetka pacjentów raportowanego w publikacji; ** Wartość oszacowania samodzielnie poprzez zsumowanie odsetek pacjentów, u których w wyniku leczenia uzyskano odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub stabilizację choroby (SD); *** Dane raportowane w suplemencie załączonym do głównej publikacji.

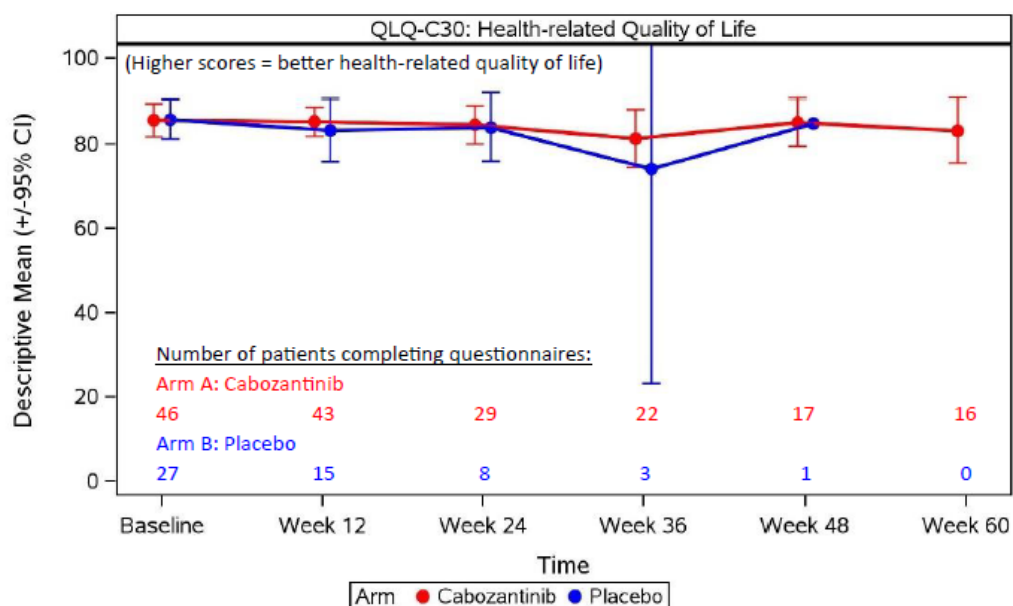
4.1.2 Jakość życia

Do oceny jakości życia pacjentów z badania CABINET wykorzystano następujące kwestionariusze:

- EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30*);
- PGIC (*Patient Global Impression of Change*).

Podsumowując, ogólna jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pozostawała stabilna w czasie i była porównywalna w obu ocenianych grupach leczenia – patrz Rys. 7.

Rys. 7. Średnie wyniki podsumowujące jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) według EORTC QLQ-C30 w badaniu CABINET – guzy neuroendokrynne trzustkowe.



Źródło: CABINET

W abstrakcie konferencyjnym Dueck 2025 również raportowano dane z zakresu jakości życia dla pacjentów z badania CABINET. W abstrakcie raportowano wyniki dla domeny: Global Health Status/QoL (GHS/QoL) z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – domena oceniająca ogólny stan zdrowia i jakość życia pacjenta. Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej porównywano między ramionami leczenia w 12. tygodniu za pomocą ogólnych liniowych modeli mieszanych (*general linear mixed models*).

Autorzy analizy uznali, że zmiana wyniku w skali GHS/QoL kwestionariusza C30 o co najmniej 8 punktów jest minimalnie istotna klinicznie, zarówno gdy porównuje się pacjentów w tej samej grupie leczenia, jak i gdy porównuje się dwie różne grupy leczenia.

Zgodnie z wynikami raportowanymi w abstrakcie konferencyjnym Dueck 2025, wynik w skali GHS/QoL był istotnie statystycznie poprawiony w 12. tygodniu u pacjentów otrzymujących kabozantynib (średnia zmiana 8,0, $p = 0,008$), natomiast w grupie placebo poprawa nie była istotna statystycznie (średnia zmiana 6,8, $p = 0,12$). Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej nie różniły się statystycznie między porównywanymi ramionami leczenia – patrz Tab. 11.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w średnich zmianach w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu w skalach funkcjonowania fizycznego, ról społecznych, emocjonalnego, poznawczego i społecznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 między porównywanymi ramionami leczenia.

Tab. 11. Global Health Status/QoL oceniany w 12. tygodniu leczenia – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.

CAB + BSC			PBO + BSC			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
53	8,00	21,84	28	6,80	23,28	1,20 (-9,24; 11,64)	0,8223

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); CAB – kabozantynib; PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

W zakresie wyników mierzonych kwestionariusze PGIC, pacjenci otrzymujący wnioskowaną interwencję, istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia względem pacjentów z ramienia placebo – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Poprawa ogólnego stanu zdrowia według *Patient Global Impression of Change* – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.

n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
CAB + BSC	PBO + BSC	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
30/53 (56,6%)	5/28 (17,9%)	6,00 (1,98; 18,19)	0,0015	0,39 (0,19; 0,58)	<0,001	2,58 NNTB (1,72; 5,19) NNTB

CAB – kabozantynib; NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

4.1.3 Profil bezpieczeństwa

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania szczegółowych statystyk opisowych.

Pacjenci z ramienia leku kabozantynib oraz pacjenci z ramienia placebo stosowali badane substancje przez różny czas, co mogło istotnie wpłynąć na częstość i charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Mediana czasu leczenia wynosiła 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 2,9 miesiąca w grupie placebo. Różnice w czasie ekspozycji pomiędzy ramionami badania ograniczają możliwość bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej – Tab. 13.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia nasilenia w ramieniu leku kabozantynib wynosiła 98%, natomiast w ramieniu placebo – 84%. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia dla ramienia leku kabozantynib były: zmęczenie (75%), zwiększenie aktywności AST (63%), zwiększenie aktywności ALT (62%), biegunka (59%) oraz nadciśnienie tętnicze (57%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 związanych z leczeniem wynosiła 65% w grupie leku kabozantynib oraz 23% w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 związanymi z leczeniem kabozantynibem były: nadciśnienie tętnicze (u 22% pacjentów), zmęczenie (u 11%) oraz zdarzenia zakrzepowozatorowe (u 11%).

W kohorcie pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki nie odnotowano zdarzeń niepożądanych stopnia 5.

Zdarzenia niepożądane były skutecznie kontrolowane poprzez modyfikacje dawki. Redukcje dawki wystąpiły u 68% pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję oraz u 19% pacjentów otrzymujących placebo.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali stosowanie leku kabozantynib lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił odpowiednio 20% (10 pacjentów) w grupie leku kabozantynib oraz 0% w grupie placebo.

Podsumowując, profil tolerancji leku Cabometyx® oceniany w badaniu w badaniu CABINET był możliwy do zaakceptowania i pozostawał zgodny z wcześniejszymi badaniami tego leku w innych wskazaniach, bez identyfikacji nowych sygnałów bezpieczeństwa u pacjentów z pNET [Choueiri 2018, Brose 2022, Motzer 2022, Abou-Alfa 2018].

Tab. 13. Profil bezpieczeństwa – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokryne trzustkowe*.

Punkt końcowy	CAB + BSC	PBO + BSC
Dowolny stopień nasilenia		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	62/63 (98,4%)	26/31 (83,9%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	47/63 (74,6%)	10/31 (32,3%)
Biegunka	37/63 (58,7%)	4/31 (12,9%)
Zwiększenie aktywności AST	40/63 (63,5%)	9/31 (29,0%)
Zwiększenie aktywności ALT	39/63 (61,9%)	9/31 (29,0%)
Nadciśnienie tętnicze	36/63 (57,1%)	7/31 (22,6%)
Małopłytkowość	21/63 (33,3%)	3/31 (9,7%)
Nudności	24/63 (38,1%)	7/31 (22,6%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	30/63 (47,6%)	1/31 (3,2%)
Zespół ręka-stop	28/63 (44,4%)	4/31 (12,9%)
Brak łaknienia	13/63 (20,6%)	3/31 (9,7%)
Zaburzenia smaku	19/63 (30,2%)	3/31 (9,7%)
Neutropenia	17/63 (27,0%)	2/31 (6,5%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	13/63 (20,6%)	3/31 (9,7%)
Wymioty	13/63 (20,6%)	3/31 (9,7%)
Hipofosfatemia	13/63 (20,6%)	2/31 (6,5%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	11/63 (17,5%)	0/31 (0,0%)
Stopień 3-5		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	41/63 (65,1%)	7/31 (22,6%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	7/63 (11,1%)	1/31 (3,2%)
Biegunka	4/63 (6,3%)	0/31 (0,0%)
Zwiększenie aktywności AST	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Zwiększenie aktywności ALT	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	14/63 (22,2%)	3/31 (9,7%)
Małopłytkowość	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Nudności	5/63 (7,9%)	1/31 (3,2%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	5/63 (7,9%)	0/31 (0,0%)

Punkt końcowy	CAB + BSC	PBO + BSC
Zespół ręka-stop	6/63 (9,5%)	0/31 (0,0%)
Brak łaknienia	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Zaburzenia smaku	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Neutropenia	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Wymioty	4/63 (6,3%)	0/31 (0,0%)
Hipofosfatemia	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	7/63 (11,1%)	0/31 (0,0%)

CAB – kabozantynib; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*).

* Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku kabozantynib lub placebo. W każdym cyklu leczenia monitorowano występowanie lub brak następujących zdarzeń niepożądanych: neutropenii, małopłytkowości, zwiększenia aktywności aminotransferaz alaninowej lub asparaginianowej, zespołu ręka-stop (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), wysypki plamisto-grudkowej, hiperglikemii, niedoczynności tarczycy, nadciśnienia tętniczego, zmęczenia, biegunki oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

** W tabeli przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane, które - zdaniem badaczy - mogły być przynajmniej w pewnym stopniu związane z leczeniem kabozantynibem lub placebo i które wystąpiły u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib (dla wszystkich stopni nasilenia), lub częste zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib.

4.2 Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe

W przypadku porównania leku kabozantynib z BSC zidentyfikowano badanie bezpośrednio zestawiające obie interwencje, tj. badanie CABINET. W badaniu CABINET lek kabozantynib porównano z placebo.

W badaniu CABINET około 69% pacjentów w każdym z ramion (kabozantynib oraz placebo) kontynuowało leczenie analogami somatostatyny (SSA). Fakt ten wskazuje, że uczestnicy z obu ramion badania otrzymywali najlepszą dostępną opiekę wspomagającą (BSC). W konsekwencji, porównanie przeprowadzone w badaniu CABINET odpowiada ocenie skuteczności interwencji kabozantynib + BSC vs placebo + BSC.

Wyniki z badania CABINET raportowano dla najnowszej dostępnej daty odcięcia danych, tj. sierpień 2023.

4.2.1 Skuteczność leczenia

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia”

W zakresie przeżycia wolnego od progresji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii lekiem kabozantynib. Stosowanie leku kabozantynib wiąże się z redukcją ryzyka progresji o 54%-62%. Natomiast w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami – patrz Tab. 14 i Rys. 8.

W badaniu CABINET pacjentom otrzymującym placebo zezwolono na przejście (*crossover*) na leczenie Cabometyx® w momencie progresji choroby. W związku z tym analiza ITT przecenia całkowite przeżycie (OS) w ramieniu placebo oraz zaniża względną korzyść wynikającą ze stosowania Cabometyx®. W przypadku populacji epNET 29% pacjentów z ramienia placebo przeszło do ramienia kabozantynibu. W celu skorygowania tego efektu autorzy zastosowali metodę IPCW (szczegółowe dane dotyczące powyżej metody omówiono w rozdziale 2.5). Po zastosowaniu korekty *crossover* uzyskano niższe wartości HR dla leku kabozantynib

w porównaniu z analizą ITT. Oznacza to, że skorygowany efekt leczenia był silniejszy, czyli Cabometyx® wykazywał większą korzyść w zakresie OS po uwzględnieniu faktu, że część pacjentów z grupy placebo przeszła na leczenie aktywne.

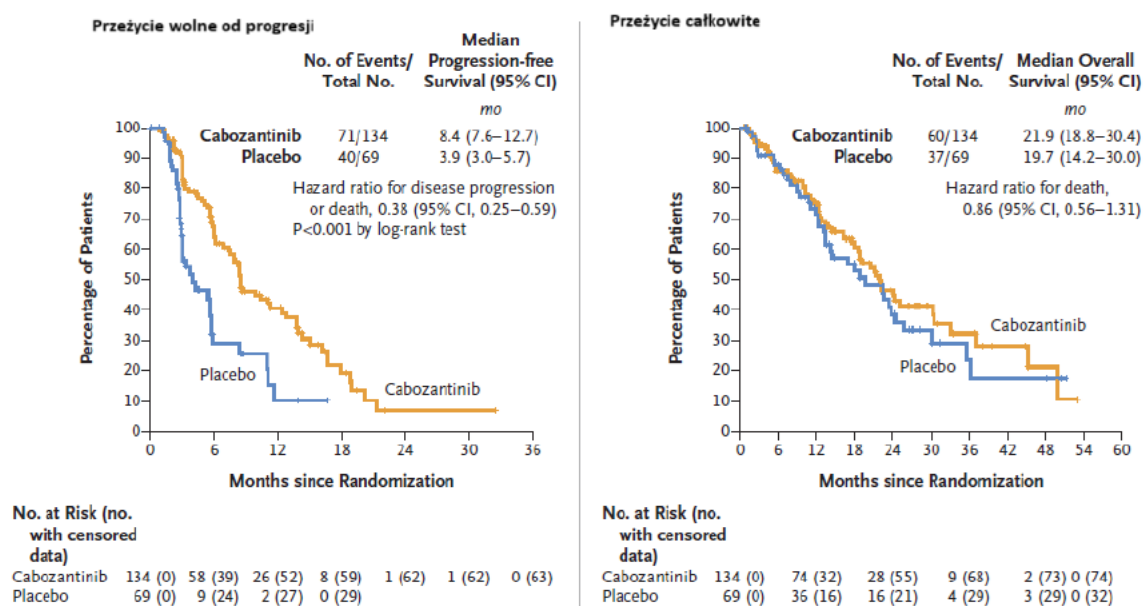
Tab. 14. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.

Punkt końcowy	Kabozantynib + BSC		Placebo + BSC		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
PFS, zaślepiiona, niezależna centralna ocena zgodna z kryteriami RECIST	134	8,4 (7,6; 12,7)	69	3,9 (3,0; 5,7)	0,38 (0,25; 0,59)	<0,001
PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST*	134	8,3 (5,9; 11,1)	69	3,2 (3,0; 5,6)	0,46 (0,32; 0,66)	<0,001
OS	134	21,9 (18,8; 30,4)	69	19,7 (14,2; 30,0)	0,86 (0,56; 1,31)	b.d.
OS, z uwzględnieniem korekty crossover**					0,65 (0,39; 1,07)	-

95% CI – przedział ufności (ang. 95% confidence interval); N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. – brak danych; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); RECIST – Kryteria Oceny Odpowiedzi w Guzach Litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio).

* Dane raportowane w suplemencie do głównej publikacji. ** Dane dostarczone przez wnioskodawcę.

Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniu CABINET raportowane dla pacjentów z guzami pozatrzustkowymi.



Źródło: CABINET

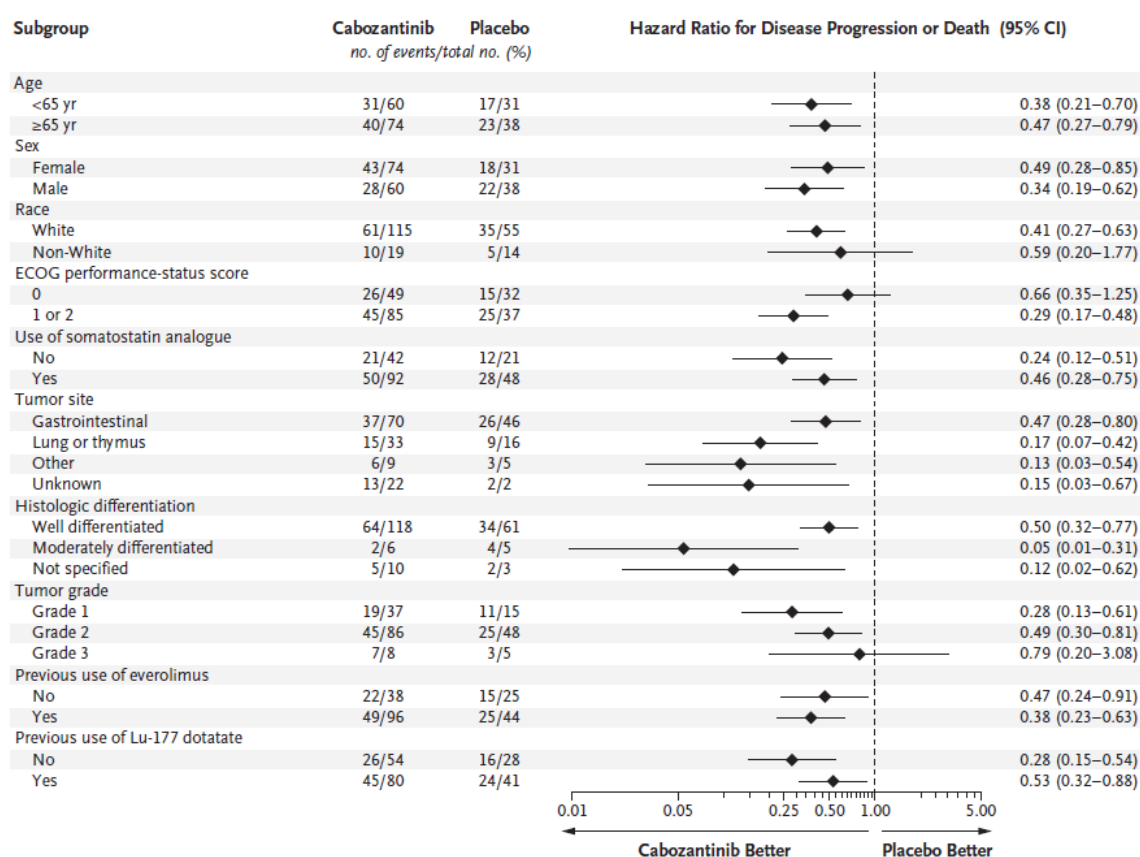
Wyniki PFS analizowane w różnych podgrupach wskazują, że kabozantynib istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby w większości analizowanych podgrup. Wyjątek stanowią pacjenci:

- spoza populacji rasy białej;

- z wynikiem ECOG 0;
- z 3 stopniem zaawansowania guza.

W wyżej wymienionych podgrupach odnotowano przewagę wnioskowanej interwencji, przy czym wynik nie był istotny statystycznie. Wyniki podsumowano na Rys. 9.

Rys. 9. Analiza podgrup dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu CABINET – niezależna centralna ocena – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.



Źródło: CABINET

Punkty końcowe z zakresu odpowiedzi na leczenie

W badaniu CABINET nie odnotowano przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie ani w ramieniu wnioskowanej interwencji, ani w ramieniu placebo.

- Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących lek kabozantynib w porównaniu do grupy leczonej placebo (wynik istotny statystycznie dla RD).
- Progresja choroby występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie wnioskowanej interwencji (wynik istotny statystycznie zarówno dla OR jak i dla RD).
- Ponadto, istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy leku kabozantynib uzyskało kontrolę choroby oraz istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało redukcję

wielkości guza względem wartości wyjściowej (wynik istotny statystycznie zarówno dla OR jak i dla RD)

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	CAB + BSC	PBO + BSC	OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
ORR	7/134 (5,2%)	0/69 (0,0%)	8,18 (0,46; 145,31)	0,1524	0,05 (0,01; 0,10)	0,018	19,14 NNTB (10,46; 112,95) NNTB
PR	7/134 (5,2%)	0/69 (0,0%)	8,18 (0,46; 145,31)	0,1524	0,05 (0,01; 0,10)	0,018	19,14 NNTB (10,46; 112,95) NNTB
SD	87/134 (64,9%)	37/69 (53,6%)	1,60 (0,89; 2,89)	0,1189	0,11 (-0,03; 0,26)	0,121	-
PD	15/134 (11,2%)	24/69 (34,8%)	0,24 (0,11; 0,49)	0,0001	-0,24 (-0,36; -0,11)	<0,001	4,24 NNTH (2,78; 8,97) NNTH
DCR**	94/134 (70,1%)	37/69 (53,6%)	2,03 (1,11; 3,71)	0,0207	0,17 (0,02; 0,31)	0,021	6,05 NNTB (3,27; 41,03) NNTB
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję wielkości guza względem wartości wyjściowej***	74/111 (66,7%)	18/62 (29,0%)	4,89 (2,49; 9,61)	<0,001	0,38 (0,23; 0,52)	<0,001	2,66 NNTB (1,93; 4,29) NNTB

CAB – kabozantynib; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DCR – odsetek kontroli choroby (DCR, ang. *Disease Control Rate*).

* Dane oszacowane na podstawie odsetka pacjentów raportowanego w publikacji; ** Wartość oszacowania samodzielnie poprzez zsumowanie odsetek pacjentów, u których w wyniku leczenia uzyskano odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub stabilizację choroby (SD); *** Dane raportowane w suplemencie załączonym do głównej publikacji.

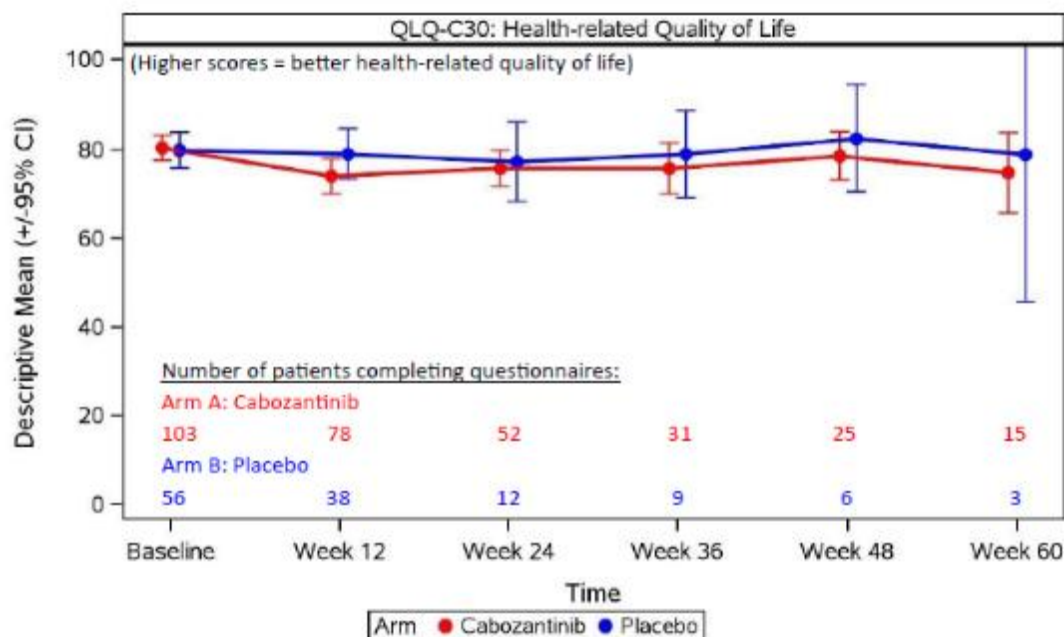
4.2.2 Jakość życia

Do oceny jakości życia pacjentów z badania CABINET wykorzystano następujące kwestionariusze:

- EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30*);
- PGIC (*Patient Global Impression of Change*).

Podsumowując, ogólna jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pozostawała stabilna w czasie i była porównywalna w obu ocenianych grupach leczenia – patrz Rys. 10.

Rys. 10. Średnie wyniki podsumowujące jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) według EORTC QLQ-C30 w badaniu CABINET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.



Źródło: CABINET

W abstrakcie konferencyjnym Dueck 2025 również raportowano dane z zakresu jakości życia dla pacjentów z badania CABINET. W abstrakcie raportowano wyniki dla domeny: Global Health Status/QoL (GHS/QoL) z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – domena oceniająca ogólny stan zdrowia i jakość życia pacjenta. Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej porównywano między ramionami leczenia w 12. tygodniu za pomocą ogólnych liniowych modeli mieszanych (*general linear mixed models*).

Autorzy analizy uznali, że zmiana wyniku w skali GHS/QoL kwestionariusza C30 o co najmniej 8 punktów jest minimalnie istotna klinicznie, zarówno gdy porównuje się pacjentów w tej samej grupie leczenia, jak i gdy porównuje się dwie różne grupy leczenia.

Zgodnie z wynikami raportowanymi w abstrakcie konferencyjnym Dueck 2025, wynik w skali GHS/QoL był statystycznie istotnie poprawiony w 12. tygodniu u pacjentów otrzymujących kabozantynib (średnia zmiana 8,0, $p = 0,008$), natomiast w grupie placebo poprawa nie była istotna statystycznie (średnia zmiana 6,8, $p = 0,12$). Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wskazywały na istotną statystycznie poprawę w ramieniu leku kabozantynib – patrz Tab. 16.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w średnich zmianach w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu w skalach funkcjonowania fizycznego, ról społecznych, emocjonalnego, poznawczego i społecznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 między porównywanymi ramionami leczenia.

Tab. 16. Global Health Status/QoL oceniany w 12. tygodniu leczenia – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.

CAB + BSC			PBO + BSC			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
113	9,50	23,39	59	0,20	23,81	9,30 (1,85; 16,75)	0,0154

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); CAB – kabozantynib; PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

W zakresie wyników mierzonych kwestionariusze PGIC, pacjenci otrzymujący wnioskowaną interwencję, istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia względem pacjentów z ramienia placebo – patrz Tab. 17.

Tab. 17. Poprawa ogólnego stanu zdrowia według *Patient Global Impression of Change* – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.

n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
CAB + BSC	PBO + BSC	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
42/113 (37,2%)	11/59 (18,6%)	2,58 (1,21; 5,51)	0,0142	0,19 (0,05; 0,32)	0,007	5,40 NNTB (3,14; 19,32) NNTB

CAB – kabozantynib; NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

4.2.3 Profil bezpieczeństwa

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania szczegółowych statystyk opisowych.

Pacjenci z ramienia leku kabozantynib oraz pacjenci z ramienia placebo stosowali badane substancje przez różny czas, co mogło istotnie wpłynąć na częstość i charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Mediana czasu leczenia wynosiła 5,5 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 2,8 miesiąca w grupie placebo (dane raportowane ogólnie dla pacjentów z guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi). Różnice w czasie ekspozycji pomiędzy ramionami badania ograniczają możliwość bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej – Tab. 18.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia nasilenia w ramieniu leku kabozantynib wynosiła 99%, natomiast w ramieniu placebo – 82%. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia dla ramienia leku kabozantynib były: zwiększenie aktywności AST (65%), zmęczenie (62%), zwiększenie aktywności ALT (58%), biegunka (56%) oraz nadciśnienie tętnicze (53%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 związanych z leczeniem wynosiła 62% w grupie leku kabozantynib oraz 27% w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 związanymi z leczeniem kabozantynibem były: nadciśnienie tętnicze (u 21% pacjentów), zmęczenie (u 13%) oraz biegunka (u 11%).

Zdarzenia niepożądane były skutecznie kontrolowane poprzez modyfikacje dawki. Redukcje dawki wystąpiły u 66% pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję oraz u 10% pacjentów otrzymujących placebo.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali stosowanie leku kabozantynib lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił odpowiednio 31% (34 pacjentów) w grupie leku kabozantynib oraz 15% (9 pacjentów) w grupie placebo.

Podsumowując, profil tolerancji leku Cabometyx® oceniany w badaniu w badaniu CABINET był możliwy do zaakceptowania i pozostawał zgodny z wcześniejszymi badaniami tego leku w innych wskazaniach, bez identyfikacji nowych sygnałów bezpieczeństwa u pacjentów z pNET [Choueiri 2018, Brose 2022, Motzer 2022, Abou-Alfa 2018].

Tab. 18. Profil bezpieczeństwa – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynnie pozatrzustkowe*.

Punkt końcowy	CAB + BSC	PBO + BSC
Dowolny stopień nasilenia		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	130/132 (98,5%)	55/67 (82,1%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	82/132 (62,1%)	28/67 (41,8%)
Biegunka	74/132 (56,1%)	20/67 (29,9%)
Zwiększenie aktywności AST	86/132 (65,2%)	12/67 (17,9%)
Zwiększenie aktywności ALT	77/132 (58,3%)	9/67 (13,4%)
Nadciśnienie tętnicze	70/132 (53,0%)	13/67 (19,4%)
Małopłytkowość	62/132 (47,0%)	5/67 (7,5%)
Nudności	46/132 (34,8%)	10/67 (14,9%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	48/132 (36,4%)	6/67 (9,0%)
Zespół ręka-stop	48/132 (36,4%)	5/67 (7,5%)
Brak łaknienia	40/132 (30,3%)	6/67 (9,0%)
Zaburzenia smaku	45/132 (34,1%)	1/67 (1,5%)
Neutropenia	40/132 (30,3%)	2/67 (3,0%)
Leukopenia	46/132 (34,8%)	2/67 (3,0%)
Anemia	28/132 (21,2%)	8/67 (11,9%)
Limfopenia	31/132 (23,5%)	6/67 (9,0%)
Niedoczynność tarczycy	36/132 (27,3%)	1/67 (1,5%)
Wysypka plamisto-grudkowa	30/132 (22,7%)	2/67 (3,0%)
Utrata masy ciała	28/132 (21,2%)	2/67 (3,0%)
Stopień 3-5***		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	82/132 (62,1%)	18/67 (26,9%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	17/132 (12,9%)	5/67 (7,5%)
Biegunka	14/132 (10,6%)	3/67 (4,5%)
Zwiększenie aktywności AST	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Zwiększenie aktywności ALT	1/132 (0,8%)	0/67 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	28/132 (21,2%)	2/67 (3,0%)
Małopłytkowość	1/132 (0,8%)	1/67 (1,5%)

Punkt końcowy	CAB + BSC	PBO + BSC
Nudności	2/132 (1,5%)	0/67 (0,0%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	5/132 (3,8%)	0/67 (0,0%)
Zespół ręka-stop	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Brak łaknienia	2/132 (1,5%)	0/67 (0,0%)
Zaburzenia smaku	0/132 (0,0%)	0/67 (0,0%)
Neutropenia	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Leukopenia	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Anemia	2/132 (1,5%)	0/67 (0,0%)
Limfopenia	5/132 (3,8%)	0/67 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	0/132 (0,0%)	0/67 (0,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	0/132 (0,0%)	0/67 (0,0%)
Utrata masy ciała	3/132 (2,3%)	0/67 (0,0%)

CAB – kabozantynib; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*).

* Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku kabozantynib lub placebo. W każdym cyklu leczenia monitorowano występowanie lub brak następujących zdarzeń niepożądanych: neutropenii, małopłytkowości, zwiększenia aktywności aminotransferaz alaninowej lub asparaginianowej, zespołu ręka-stop (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), wysypki plamisto-grudkowej, hiperglikemii, niedoczynności tarczycy, nadciśnienia tętniczego, zmęczenia, biegunki oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

** W tabeli przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane, które - zdaniem badaczy - mogły być przynajmniej w pewnym stopniu związane z leczeniem kabozantynibem lub placebo i które wystąpiły u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib (dla wszystkich stopni nasilenia), lub częste zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib.

*** Zdarzenia stopnia 5 w grupie przyjmującej kabozantynib mogły być związane z leczeniem (krwawienie z przewodu pokarmowego u jednego pacjenta, zatrzymanie akcji serca u jednego pacjenta oraz zgon nieokreślony u dwóch pacjentów).

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 19.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cabometyx® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 19. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.12.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	413
Choroby serca	351
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5
Choroby ucha i błędnika	34
Choroby endokrynologiczne	928
Choroby oka	119
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 889
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2 604
Choroby wątroby i dróg żółciowych	870
Choroby układu odpornościowego	55
Infekcje i choroby pasożytnicze	733
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 075
Odchylenia w parametrach badań	1 558
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 142
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	624
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 271
Choroby układu nerwowego	1 104
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	3
Choroby psychiczne	203
Choroby nerek i układu moczowego	757
Choroby układu rozrodczego i piersi	49

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 043
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2 097
Zaburzenia społeczne	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	83
Choroby naczyniowe	972

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Cabometyx®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 20.).

Tab. 20. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu leków (dane na dzień 07.12.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	1 048
Choroby serca	1 018
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	34
Choroby ucha i błędnika	288
Choroby endokrynologiczne	1 593
Choroby oka	717
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17 255
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	17 198
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1 340
Choroby układu odpornościowego	197
Infekcje i choroby pasożytnicze	3 857
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8 187
Odchylenia w parametrach badań	8 509
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 934
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 981
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 909
Choroby układu nerwowego	7 320
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3
Kwestie związane z produktem	81

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby psychiczne	1 722
Choroby nerek i układu moczowego	1 615
Choroby układu rozrodczego i piersi	414
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 310
Choroby skóry i tkanki podskórnej	10 930
Zaburzenia społeczne	145
Procedury chirurgiczne i medyczne	505
Choroby naczyniowe	2 947

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej, tj. opracowania dotyczącego zastosowania leczenia lekiem kabozantynib w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Brak identyfikacji opracowań z zakresu efektywności praktycznej wynika najprawdopodobniej z faktu, że wnioskowana interwencja została stosunkowo niedawno zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu (tj. EMA zarejestrowała kabozantynib we wnioskowanym wskazaniu w czerwcu 2025 roku [EMA 2025], FDA w marcu 2025 roku [FDA 2025]).

Wnioskodawca dostarczył jedną pracę z zakresu efektywności praktycznej, dla której zidentyfikowano aktualizację opisaną w poniższej tabeli.

Tab. 21. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Schnell 2024	Retrospektywne	Pacjenci z dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi stopnia 3, uprzednio leczeni innymi terapiami, którzy otrzymali kabozantynib. W badaniu uwzględniono 11 pacjentów (4 kobiety, 7 mężczyzn), mediana wieku 61 lat (zakres 40-79). Siedmiu pacjentów miało pierwotny nowotwór trzustki; po jednym pacjencie miało nowotwór dwunastnicy, jelita cienkiego, odbytnicy oraz NET o nieznanym pochodzeniu. Dziewięciu pacjentów wcześniej stosowało analogi somatostatyny, sześciu - PRRT, wszyscy - CAPTEM. Dziewięciu pacjentów miało wcześniejsze inne schematy chemioterapii (irinotekan lub oksaliplatyna). Czterech pacjentów było leczonych ewerolimusem, a jeden (z wysokim TMB) immunoterapią bez odpowiedzi.	Skuteczność leku kabozantynib: odpowiedź obiektywna, progresja choroby, PFS, OS. Tolerancja leku: redukcja dawki, przerwanie terapii z powodu toksyczności.	Pięciu pacjentów osiągnęło odpowiedź obiektywną (u jednego brak danych kontrolnych). Dziewięciu pacjentów doświadczyło progresji, a dwóch zmarło wkrótce po rozpoczęciu terapii. Mediana PFS wynosiła 2,8 miesiąca (zakres 2,2-14), a mediana OS od początku terapii kabozantynibem - 24,5 miesiąca. Dwóch pacjentów musiało przerwać terapię z powodu toksyczności, a trzech wymagało redukcji dawki.	Kabozantynib wykazuje potencjalną aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z zaawansowanymi, wcześniej intensywnie leczonymi guzami neuroendokrynnymi stopnia 3, głównie pochodzenia trzustkowego. Mimo umiarkowanej mediany PFS, u niektórych pacjentów zaobserwowano znaczną odpowiedź obrazową oraz stosunkowo długie przeżycie bez progresji, nawet przy bardzo wysokim stopniu proliferacji. Kabozantynib może stanowić opcję terapeutyczną dla tej trudnej do leczenia grupy pacjentów.

NET - guz neuroendokrynnny (ang. *Neuroendocrine Tumor*); PRRT - terapia izotopowa ukierunkowana na receptory peptydowe (ang. *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*); TMB - obciążenie mutacyjne nowotworu (ang. *Tumor Mutational Burden*); CAPTEM - kapecytabina i temozolomid; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression Free Survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*).

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2 natomiast badania RCT oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2. Ocenę siły dowodów przeprowadzono zgodnie ze skalą GRADE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji przeprowadzono w porównaniu do najlepszego leczenia.

Do dnia 04.12.2025, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno badanie dla wnioskowanej interwencji, tj. badanie CABINET (badanie, do którego zidentyfikowano 1 publikację pełnotekstową i 1 abstrakt konferencyjny). W ramach powyższego badania lek kabozantynib porównano z BSC.

Ponadto w toku przeszukiwania baz danych i stron agencji HTA zidentyfikowano 4 opracowania wtórne. Dysponowano również wynikami 1 abstraktu konferencyjnego, w ramach którego oceniono efektywność praktyczną wnioskowanej interwencji.

W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych dla badania RCT, dla większości punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyjątek stanowi OS. W przypadku OS, ocena została obniżona ze względu na możliwość przejścia pacjentów z ramienia placebo na kabozantynib.

Dwa opracowania wtórne (Taboada 2024 i Xue 2025) zostały zakwalifikowane jako krytycznie niskiej jakości. Oceną została obniżona m.in. ze względu na brak oceny jakości włączonych badań oraz brak uwzględnienia jakości badań przy interpretacji wyników przeglądu. Opracowanie CADTH 2025 i NICE 2025 oceniono jako niskiej jakości, obniżenie jakości wynikało z obecności jednej lub dwóch wad krytycznych tj. braku protokołu (raport CADTH i NICE) oraz braku listy badań wykluczonych (raport NICE).

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonych porównań bezpośrednich, pośrednich ora zestawienie wyników.

Analiza skuteczności

W zakresie punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia, w przypadku PFS, dla porównania wnioskowanej interwencji z BSC, we wszystkich analizowanych populacjach uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji.

Dane podsumowano w Tab. 22

Tab. 22. Podsumowanie wyników – punkty końcowe dotyczące czasu do wystąpienia danego zdarzenia.

Punkt końcowy	Różnica efektu	
	HR (95% CI)	P
Guzy neuroendokrynne trzustkowe		
PFS, zaślepią, niezależna centralna ocena zgodna z kryteriami RECIST	0,23 (0,12; 0,42)	<0,001
PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST**	0,29 (0,16; 0,52)	<0,001
OS, bez uwzględnienia korekty crossover	0,95 (0,45; 2,00)	b.d.
OS, z uwzględnieniem korekty crossover***	0,74 (0,36; 1,52)	-
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe		
PFS, zaślepią, niezależna centralna ocena zgodna z kryteriami RECIST	0,38 (0,25; 0,59)	<0,001
PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST**	0,46 (0,32; 0,66)	<0,001
OS, bez uwzględnienia korekty crossover	0,86 (0,56; 1,31)	b.d.
OS, z uwzględnieniem korekty crossover***	0,65 (0,39; 1,07)	-

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); b.d. – brak danych; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); b.d. – brak danych.

** Dane raportowane w suplemencie do głównej publikacji.

*** Dane dostarczone przez wnioskodawcę.

W zakresie punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie, w przypadku porównania z BSC dla wszystkich punktów kocowych odnotowano wyniki na korzyść wnioskowanej interwencji i w większości przypadków wyniki te były istotne statystycznie.

Wyniki podsumowano w Tab. 23.

Tab. 23. Podsumowanie wyników - zmienne kategoryczne.

Punkt końcowy	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Guzy neuroendokrynne trzustkowe					
ORR	15,00 (0,86; 262,20)	0,0636	0,19 (0,08; 0,29)	<0,001	5,33 NNTB (3,42; 12,12) NNTB
PR	15,00 (0,86; 262,20)	0,0636	0,19 (0,08; 0,29)	<0,001	5,33 NNTB (3,42; 12,12) NNTB
SD	1,28 (0,54; 3,06)	0,5714	0,06 (-0,15; 0,27)	0,573	-
PD	0,13 (0,04; 0,43)	0,0007	-0,31 (-0,49; - 0,13)	0,001	3,24 NNTH (2,03; 7,98) NNTH
DCR**	3,23 (1,27; 8,22)	0,0138	0,25 (0,05; 0,45)	0,015	4,02 NNTB (2,22; 21,06) NNTB

Punkt końcowy	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję wielkości guza względem wartości wyjściowej***	12,86 (4,38; 37,71)	<0,0001	0,56 (0,37; 0,75)	<0,001	1,78 NNTB (1,33; 2,67) NNTB
Poprawa ogólnego stanu zdrowia według PGIC	6,00 (1,98; 18,19)	0,0015	0,39 (0,19; 0,58)	<0,001	2,58 NNTB (1,72; 5,19) NNTB
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe					
ORR	8,18 (0,46; 145,31)	0,1524	0,05 (0,01; 0,10)	0,018	19,14 NNTB (10,46; 112,95) NNTB
PR	8,18 (0,46; 145,31)	0,1524	0,05 (0,01; 0,10)	0,018	19,14 NNTB (10,46; 112,95) NNTB
SD	1,60 (0,89; 2,89)	0,1189	0,11 (-0,03; 0,26)	0,121	-
PD	0,24 (0,11; 0,49)	0,0001	-0,24 (-0,36; -0,11)	<0,001	4,24 NNTH (2,78; 8,97) NNTH
DCR**	2,03 (1,11; 3,71)	0,0207	0,17 (0,02; 0,31)	0,021	6,05 NNTB (3,27; 41,03) NNTB
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję wielkości guza względem wartości wyjściowej***	4,89 (2,49; 9,61)	<0,001	0,38 (0,23; 0,52)	<0,001	2,66 NNTB (1,93; 4,29) NNTB
Poprawa ogólnego stanu zdrowia według PGIC	2,58 (1,21; 5,51)	0,0142	0,19 (0,05; 0,32)	0,007	5,40 NNTB (3,14; 19,32) NNTB

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); PBO – placebo; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DCR – odsetek kontroli choroby (DCR, ang. *Disease Control Rate*); b.d. – brak danych.

** Wartość oszacowania samodzielnie poprzez zsumowanie odsetek pacjentów, u których w wyniku leczenia uzyskano odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub stabilizację choroby (SD); *** Dane raportowane w suplemencie załączonym do głównej publikacji.

Jakość życia

Wyniki jakości życia podsumowano w Tab. 24 i Tab. 25.

Zarówno u pacjentów z pNET, jak i epNET, osoby leczone preparatem Cabometyx® utrzymywały podobne wartości ogólnych i globalnych wskaźników jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w porównaniu z wartościami wyjściowymi w miarę postępu badania.

Ponadto, zarówno pacjenci z epNET i pNET stosujący lek kabozantynib istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia względem grupy przyjmującej BSC.

Podsumowując, wyniki te wskazują, że leczenie preparatem Cabometyx® nie pogarsza jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w trakcie terapii zarówno u pacjentów z pNET, jak i epNET.

Tab. 24. Podsumowanie wyników - zmienne kategoryczne.

Punkt końcowy	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Guzy neuroendokrynne trzustkowe					

Punkt końcowy	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Poprawa ogólnego stanu zdrowia według PGIC	6,00 (1,98; 18,19)	0,0015	0,39 (0,19; 0,58)	<0,001	2,58 NNTB (1,72; 5,19) NNTB
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe					
Poprawa ogólnego stanu zdrowia według PGIC	2,58 (1,21; 5,51)	0,0142	0,19 (0,05; 0,32)	0,007	5,40 NNTB (3,14; 19,32) NNTB

NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); PGIC - Patient Global Impression of Change.

Tab. 25. Podsumowanie wyników - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Różnica efektu	
	MD (95% CI)	Wartość p
Guzy neuroendokrynne trzustkowe		
Global Health Status/QoL	1,20 (-9,24; 11,64)	0,8223
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe		
Global Health Status/QoL	9,30 (1,85; 16,75)	0,0154

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

Analiza bezpieczeństwa

Profil tolerancji preparatu Cabometyx® w badaniu CABINET był możliwy do opanowania i pozostawał zgodny z wcześniejszymi badaniami Cabometyx® w innych wskazaniach. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z pNET ani epNET.

Ogólnie rzecz biorąc, zdarzenia niepożądane (AEs) były skutecznie kontrolowane poprzez modyfikacje dawkowania. Redukcje dawek odnotowano u 68% pacjentów leczonych Cabometyx® w kohorcie pNET oraz u 66% pacjentów w kohorcie epNET.

Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 26.

Tab. 26. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	CAB	Technologia opcjonalna
Guzy neuroendokrynne trzustkowe		
Dowolny stopień nasilenia		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	62/63 (98,4%)	26/31 (83,9%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	47/63 (74,6%)	10/31 (32,3%)
Biegunka	37/63 (58,7%)	4/31 (12,9%)
Zwiększenie aktywności AST	40/63 (63,5%)	9/31 (29,0%)
Zwiększenie aktywności ALT	39/63 (61,9%)	9/31 (29,0%)
Nadciśnienie tętnicze	36/63 (57,1%)	7/31 (22,6%)
Małopłytkowość	21/63 (33,3%)	3/31 (9,7%)
Nudności	24/63 (38,1%)	7/31 (22,6%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	30/63 (47,6%)	1/31 (3,2%)
Zespół ręka-stop	28/63 (44,4%)	4/31 (12,9%)

Punkt końcowy	CAB	Technologia opcjonalna
Brak łaknienia	13/63 (20,6%)	3/31 (9,7%)
Zaburzenia smaku	19/63 (30,2%)	3/31 (9,7%)
Neutropenia	17/63 (27,0%)	2/31 (6,5%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	13/63 (20,6%)	3/31 (9,7%)
Wymioty	13/63 (20,6%)	3/31 (9,7%)
Hipofosfatemia	13/63 (20,6%)	2/31 (6,5%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	11/63 (17,5%)	0/31 (0,0%)
Stopień 3-5		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	41/63 (65,1%)	7/31 (22,6%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	7/63 (11,1%)	1/31 (3,2%)
Biegunka	4/63 (6,3%)	0/31 (0,0%)
Zwiększenie aktywności AST	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Zwiększenie aktywności ALT	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	14/63 (22,2%)	3/31 (9,7%)
Małopłytkowość	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Nudności	5/63 (7,9%)	1/31 (3,2%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	5/63 (7,9%)	0/31 (0,0%)
Zespół ręka-stop	6/63 (9,5%)	0/31 (0,0%)
Brak łaknienia	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Zaburzenia smaku	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Neutropenia	1/63 (1,6%)	0/31 (0,0%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Wymioty	4/63 (6,3%)	0/31 (0,0%)
Hipofosfatemia	0/63 (0,0%)	0/31 (0,0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	7/63 (11,1%)	0/31 (0,0%)
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe		
Dowolny stopień nasilenia		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	130/132 (98,5%)	55/67 (82,1%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	82/132 (62,1%)	28/67 (41,8%)
Biegunka	74/132 (56,1%)	20/67 (29,9%)
Zwiększenie aktywności AST	86/132 (65,2%)	12/67 (17,9%)
Zwiększenie aktywności ALT	77/132 (58,3%)	9/67 (13,4%)
Nadciśnienie tętnicze	70/132 (53,0%)	13/67 (19,4%)
Małopłytkowość	62/132 (47,0%)	5/67 (7,5%)
Nudności	46/132 (34,8%)	10/67 (14,9%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	48/132 (36,4%)	6/67 (9,0%)
Zespół ręka-stop	48/132 (36,4%)	5/67 (7,5%)
Brak łaknienia	40/132 (30,3%)	6/67 (9,0%)
Zaburzenia smaku	45/132 (34,1%)	1/67 (1,5%)
Neutropenia	40/132 (30,3%)	2/67 (3,0%)
Leukopenia	46/132 (34,8%)	2/67 (3,0%)
Anemia	28/132 (21,2%)	8/67 (11,9%)
Limfopenia	31/132 (23,5%)	6/67 (9,0%)

Punkt końcowy	CAB	Technologia opcjonalna
Niedoczynność tarczycy	36/132 (27,3%)	1/67 (1,5%)
Wysypka plamisto-grudkowa	30/132 (22,7%)	2/67 (3,0%)
Utrata masy ciała	28/132 (21,2%)	2/67 (3,0%)
Stopień 3-5***		
Jakiegokolwiek zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem	82/132 (62,1%)	18/67 (26,9%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		
Zmęczenie	17/132 (12,9%)	5/67 (7,5%)
Biegunka	14/132 (10,6%)	3/67 (4,5%)
Zwiększenie aktywności AST	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Zwiększenie aktywności ALT	1/132 (0,8%)	0/67 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	28/132 (21,2%)	2/67 (3,0%)
Małopłytkowość	1/132 (0,8%)	1/67 (1,5%)
Nudności	2/132 (1,5%)	0/67 (0,0%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	5/132 (3,8%)	0/67 (0,0%)
Zespół ręka-stop	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Brak łaknienia	2/132 (1,5%)	0/67 (0,0%)
Zaburzenia smaku	0/132 (0,0%)	0/67 (0,0%)
Neutropenia	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Leukopenia	4/132 (3,0%)	0/67 (0,0%)
Anemia	2/132 (1,5%)	0/67 (0,0%)
Limfopenia	5/132 (3,8%)	0/67 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	0/132 (0,0%)	0/67 (0,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	0/132 (0,0%)	0/67 (0,0%)
Utrata masy ciała	3/132 (2,3%)	0/67 (0,0%)

CAB – kabozantynib; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*).

* Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku kabozantynib lub placebo. W każdym cyklu leczenia monitorowano występowanie lub brak następujących działań niepożądanych: neutropenii, małopłytkowości, zwiększenia aktywności aminotransferaz alaninowej lub asparaginianowej, zespołu ręka-stop (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), wysypki plamisto-grudkowej, hiperglikemii, niedoczynności tarczycy, nadciśnienia tętniczego, zmęczenia, biegunki oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

** W tabeli przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane, które - zdaniem badaczy - mogły być przynajmniej w pewnym stopniu związane z leczeniem kabozantynibem lub placebo i które wystąpiły u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib (dla wszystkich stopni nasilenia), lub częste zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib.

*** Zdarzenia stopnia 5 w grupie przyjmującej kabozantynib mogły być związane z leczeniem (krwawienie z przewodu pokarmowego u jednego pacjenta, zatrzymanie akcji serca u jednego pacjenta oraz zgon nieokreślony u dwóch pacjentów).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania RWE, w którym oceniano lek kabozantynib w populacji objętej wnioskiem. W zakresie RWE dostępne były jedynie wyniki jednego abstraktu konferencyjnego (dane dostarczone przez Wnioskodawcę), obejmującego analizę danych z populacji 11 pacjentów. Brak dostępnych opracowań dotyczących efektywności praktycznej wynika prawdopodobnie z faktu, że kabozantynib został stosunkowo niedawno

zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu – przez EMA w czerwcu 2025 roku oraz przez FDA w marcu 2025 roku.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W przypadku populacji pNET, w badaniu CABINET nie raportowano wyników dla pacjentów, którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. Wynik raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania bez wyszczególnienia linii leczenia. Jednocześnie mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 w ramieniu kabozantynibu oraz 2 w ramieniu BSC, a znaczny odsetek pacjentów stosował wcześniej kluczowe terapie: PRRT (ok. 59%), ewerolimus (ok. 80%) oraz sunitynib (ok. 26%). Oznacza to, że większość pacjentów była wcześniej intensywnie leczona i otrzymała standardowo stosowane późne linie leczenia przed włączeniem do badania, co odpowiada wnioskowanej populacji.
- W przypadku badania CABINET kilku pacjentów zostało błędnie przydzielonych do kohort pNET i epNET:
 - W kohorcie pNET trzech pacjentów (dwóch w ramieniu Cabometyx® i jeden w ramieniu placebo) miało rozpoznanie epNET i zostało błędnie przydzielonych do kohorty pNET. W kohorcie epNET siedmiu pacjentów (czterech w ramieniu Cabometyx® i trzech w ramieniu placebo) miało rozpoznanie pNET i zostało błędnie przydzielonych do kohorty epNET.

Klinicyści uczestniczący w spotkaniu *European HEOR and Market Access* w styczniu 2025 r. (spotkanie organizowane na szczeblu międzynarodowym) wyjaśnili, że błędne przydzielenie pacjentów zdarza się również w praktyce klinicznej. Klinicyści sugerowali, że błędne przydzielenie, oparte na lokalizacji pierwotnego guza, może być bardziej prawdopodobne w przypadku obecności zmian w wielu narządach, przerzutów choroby (np. jeden z klinicystów podał, że u nawet 30% pacjentów z NET środkowego jelita lub płuc występują także przerzuty do trzustki) lub gdy pierwotna lokalizacja guza jest trudna do określenia (np. pierwotne guzy pNET mogą być ukryte za śledzioną). Błędne przydzielenie w badaniu CABINET dotyczyło stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów (łącznie dziesięciu), a przeprowadzone analizy uwzględniające korektę błędnie przydzielonych pacjentów pozostały stosunkowo spójne z wynikami głównymi, co wskazuje, że błędne przydzielenie miało minimalny wpływ na wnioski badania – patrz porównanie wyników w tabeli poniżej.

Populacja	PFS, zaślepienia niezależna ocena	
	Pacjenci randomizowani	Korekta
Trzustkowe guzy	0,23 (0,12; 0,42)	0,20 (0,11; 0,37)
Pozatrzustkowe guzy	0,38 (0,25; 0,59)	0,46 (0,30; 0,69)

- Badanie CABINET nie wykazało statystycznie istotnej przewagi w zakresie przeżycia całkowitego (OS) dla leku kabozantynib w porównaniu z placebo. Statystycznie istotna korzyść w zakresie OS nie została wykazana dla żadnej z obecnie zarejestrowanych i refundowanych terapii w obszarze NET. Chociaż badania w tej

dziedzinie są często projektowane z mocą statystyczną umożliwiającą wykrycie różnic w OS, punkt OS nie jest zwykle stosowany jako pierwotny punkt końcowy ze względu na powolny przebieg choroby NET. Niska częstość występowania NET oraz ich długotrwała historia naturalna sprawiają, że wykrycie korzyści w zakresie OS jest obiektywnie trudne. Dodatkowo prowadzenie badania z wystarczającym okresem obserwacji, aby zaobserwować różnice w OS, jest nierealistyczne ze względu na ograniczoną lokalną liczbę pacjentów i ogólną wykonalność kliniczną. Ponadto projekt badania z możliwością *crossover* oraz stosowanie kolejnych terapii przeciwnowotworowych innych niż lek kabozantynib prawdopodobnie zmniejszyły względny efekt leczenia Cabometyx® w porównaniu z placebo. Możliwość przejścia pacjentów z placebo na Cabometyx® była uzasadniona, aby zapewnić skuteczne leczenie pacjentom z postępującą chorobą. Po zastosowaniu korekty *crossover* uzyskano niższe wartości HR dla leku kabozantynib w porównaniu z analizą ITT. Oznacza to, że skorygowany efekt leczenia był silniejszy, czyli Cabometyx® wykazywał większą korzyść w zakresie OS po uwzględnieniu faktu, że część pacjentów z grupy placebo przeszła na leczenie aktywne.

- Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy statystycznej, wyniki zestawiono jedynie w formie tabelarycznej i opisowej.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania bez danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne. Dodatkowo w toku przeszukiwania stron agencji HTA zidentyfikowano 2 opracowania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W opracowaniach zidentyfikowanych w trakcie przeglądu baz danych przedstawiono porównanie wnioskowanej interwencji vs BSC. W dwóch opracowaniach omówiono wyniki raportowane w badaniu CABINET. W obu pracach, podkreślono, że w przypadku leku kabozantynib zaobserwowano poprawę wskaźników ORR, PFS i OS w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie. Wnioskiem płynącym z powyżej przeprowadzonych przeglądów było wsparcie stosowania leku kabozantynib jako skutecznego i dobrze tolerowanego schematu leczenia u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi i pozatrzustkowymi.

W przypadku raportu opublikowanego na stronie CADTH i raportu opublikowanego na stronie NICE również uwzględniono porównanie wnioskowanej interwencji vs BSC. Porównanie, podobnie jak w ramach niniejszej analizy przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CABINET. Wnioski z porównania opublikowanego na stronie CADTH i NICE są tożsame jak te płynące z niniejszej analizy, tj. wyniki badania CABINET sugerują, że kabozantynib wiąże się z niższym ryzykiem zgonu i progresji choroby w porównaniu z BSC.

Warto podkreślić, że wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne, prowadzą do spójnych wniosków. Zarówno analizy z literatury, jak i raport CADTH, potwierdzają przewagę leku kabozantynib nad BSC. Zgodność wniosków płynących z różnych źródeł wzmacnia wiarygodność obecnej analizy.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących stosowania leku kabozantynib w populacji objętej wnioskiem wskazuje na bardzo niską do wysokiej siłę dowodów, w zależności od analizowanego punktu końcowego. W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedynie jedno badanie, które w sposób bezpośredni porównywało wnioskowaną interwencję z leczeniem podtrzymującym (BSC).

Na obniżenie siły dowodów wpływały następujące czynniki:

- ograniczenia związane z ryzykiem błędu systematycznego (badanie CABINET dla punktu końcowego OS oceniono jako obarczone pewnymi zastrzeżeniami w tym zakresie);
- ograniczona precyzja wyników (obniżona precyzja w przypadku braku istotności statystycznej lub niespełnienia kryterium OIS).

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 28).

W celu oceny braku precyzji oszacowano kryterium OIS (ang. *Optimal Information Size*) – liczba pacjentów, która jest wymagana w przypadku odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego. OIS oszacowano przy standardowych założeniach ($\alpha = 0,05$, moc $(1 - \beta) = 80\%$).

Wzór wykorzystany w przypadku wyników opartych na HR:

$$OIS = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\ln(HR))^2 * p(1-p)}$$

Wzór wykorzystany w przypadku wyników opartych na OR/RD:

$$OIS = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

Przyjęte wartości:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$ dwustronnie)
- $Z_{1-\beta} = 0,84$ (moc 80%)
- $\ln(HR)$ – logarytm naturalny z HR
- p_1, p_2 – częstość zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej
- p – udział uczestników w grupie eksperymentalnej

W Tab. 27 podsumowano wyniki dotyczące oceny spełnienia kryterium OIS.

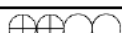
Tab. 27. Testowanie kryterium OIS.

Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	OIS
Guzy neuroendokrynne trzustkowe	Kabozantynib vs BSC	PFS	16 zdarzeń, tj. OIS spełniony, w badaniu odnotowano łącznie 57 zdarzeń
		OS	13 570 zdarzeń, tj. OIS niespełniony w badaniu odnotowano mniej zdarzeń, tj. 32 zdarzenia

Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	OIS
		ORR	64 uczestników, tj. OIS spełniony, w badaniu uwzględniono 95 osób (N>OIS)
Guzy neuroendokryne pozatrzustkowe	Kabozantynib vs BSC	PFS	37 zdarzeń, tj. OIS spełniony, w badaniu odnotowano łącznie 111 zdarzeń
		OS	1 538 zdarzeń, tj. OIS niespełniony w badaniu odnotowano mniej zdarzeń, tj. 97 zdarzeń
		ORR	285 uczestników, tj. OIS niespełniony, w badaniu uwzględniono 203 osoby (N<OIS)

OIS – *Optimal Information Size*; ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Tab. 28. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów								Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja, HR (95% CI)	Komparator, HR (95% CI)	Wyniki HR (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Guzy neuroendokryne trzustkowe												
PFS	1 (RCT)	Brak (niskie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	0,23 (0,12; 0,42)			Krytyczna (8)	 (wysoka)
OS	1 (RCT)	Pewne ograniczenia (-1, badanie oceniono jako pewne zastrzeżenia)	Brak (0)	Brak (0)	Pewne braki precyzji (-2, wynik nieistotny statystycznie, niespełnione kryterium OIS)	Brak (0)	Brak (0)	Bez uwzględnienia korekty crossover: 0,95 (0,45; 2,00) Z uwzględnieniem korekty crossover: 0,74 (0,36; 1,52)			Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
ORR	1 (RCT)	Brak (niskie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Pewne braki precyzji (-1, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	OR: 15,00 (0,86; 262,20) RD: 0,19 (0,08; 0,29)			Wysoka (6)	 (umiarkowana)
Guzy neuroendokryne pozatrzustkowe												
PFS	1 (RCT)	Brak (niskie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	0,38 (0,25; 0,59)			Krytyczna (8)	 (wysoka)
OS	1 (RCT)	Pewne ograniczenia (-1, badanie oceniono jako pewne zastrzeżenia)	Brak (0)	Brak (0)	Pewne braki precyzji (-2, wynik nieistotny statystycznie, niespełnione kryterium OIS)	Brak (0)	Brak (0)	Bez uwzględnienia korekty crossover: 0,86 (0,56; 1,31) Z uwzględnieniem korekty crossover: 0,65 (0,39; 1,07)			Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
ORR	1 (RCT)	Brak (niskie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Pewne braki precyzji (-2, wynik nieistotny statystycznie, niespełnione kryterium OIS)	Brak (0)	Brak (0)	OR: 8,18 (0,46; 145,31) RD: 0,05 (0,01; 0,10)			Wysoka (6)	 (niska)

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); RCT – Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*);

8 Wnioski

Kabozantynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Cabometyx® jest inhibitorem wielokrotnych receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK), który wykazał zdolność hamowania MET, AXL, RET oraz receptora 2 dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-2) – wszystkich uznawanych za istotne w patogenezie nowotworów neuroendokrynnych (NET). Kabozantynib został zatwierdzony przez EMA w dniu 24 lipca 2025 r. do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi epNET i pNET, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej (innej niż analogi somatostatyny, SSA).

W zakresie uwzględnionego komparatora (BSC), porównanie możliwe było do przeprowadzenia w sposób bezpośredni.

Badanie CABINET było kluczowym, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy (RCT), zaprojektowanym w celu oceny wpływu leczenia lekiem kabozantynib na czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów, u których choroba uległa progresji po wcześniejszej linii leczenia (z wyłączeniem SSA). W badaniu CABINET wzięła udział szeroka populacja pacjentów z postępującymi pNET i epNET, obejmująca wszystkie lokalizacje pierwotnych ognisk nowotworowych, niezależnie od statusu ekspresji receptorów somatostatynowych (SSTR) oraz statusu funkcjonalnego. Do badania włączono 95 pacjentów z pNET (64 w ramieniu leku kabozantynib oraz 31 w ramieniu placebo) oraz 203 pacjentów z epNET (134 w ramieniu leku kabozantynib oraz 69 w ramieniu placebo).

Zgodnie z rekomendacją Komitetu Monitorującego Dane i Bezpieczeństwo (DSMB), badanie CABINET zostało przerwane przedwcześnie ze względu na przekonujące wyniki dotyczące PFS uzyskane zarówno w kohorcie pNET, jak i epNET.

W badaniu CABINET, raportowano, że leczenie wnioskowaną interwencją wykazało **statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę** w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależny, zaślepiiony ośrodek centralny w obu kohortach (pNET i epNET). Korzyść z leczenia preparatem Cabometyx® w zakresie PFS obserwowano we wszystkich kluczowych podgrupach pacjentów w obu kohortach badania CABINET (m.in. u pacjentów stosujących równocześnie SSA, po wcześniejszej terapii sunitynibem [tylko

kohorta pNET] oraz w zależności od lokalizacji guza pierwotnego [tylko kohorta epNET]). We wszystkich podgrupach wartości HR były <1 , co wskazuje na przewagę ramienia wnioskowanej interwencji.

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano **korzyść liczbową w zakresie całkowitego przeżycia (OS)** na korzyść Cabometyx® w porównaniu z placebo w obu kohortach, z wartościami HR <1 , faworyzującymi ramię Cabometyx®. Ponadto, w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) również odnotowano poprawę zarówno w kohorcie pNET jak i epNET dla leku kabozantynib w porównaniu z placebo.

Profil tolerancji leku Cabometyx® oceniany w badaniu w badaniu CABINET był możliwy do zaakceptowania i pozostawał zgodny z wcześniejszymi badaniami tego leku w innych wskazaniach, bez identyfikacji nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Ponadto, dane dotyczące jakości życia (HRQoL) wskazały, że leczenie preparatem Cabometyx® nie pogarsza jakości życia związanej ze zdrowiem w trakcie terapii, zarówno u pacjentów z pNET, jak i epNET.

Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi stanowią grupę chorych o wciąż niezaspokojonych potrzebach klinicznych. W wielu przypadkach jedyną dostępną opcją leczenia pozostaje chemioterapia, która po wykorzystaniu swojego potencjału terapeutycznego nie daje dalszych możliwości postępowania. Guzy neuroendokrynnne wymagają zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego, jednak w Polsce dostęp do nowoczesnych metod leczenia pozostaje wciąż ograniczony.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Wnioskowana interwencja

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	205 931
#2	Neuroendocrine Tumors[Text Word]	21 769
#3	Neuroendocrine Tumor[Text Word]	9 901
#4	Tumor, Neuroendocrine[Text Word]	34
#5	Tumors, Neuroendocrine[Text Word]	81
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	214 764
#7	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	852
#8	cabozantinib[Text Word]	2 153
#9	XL 184[Text Word]	28
#10	XL-184[Text Word]	28
#11	BMS 907351[Text Word]	5
#12	BMS-907351[Text Word]	5
#13	BMS907351[Text Word]	3
#14	Cabometyx[Text Word]	21
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2 167
#16	#6 AND #15	182
#17	randomized controlled trial [pt]	653 201
#18	controlled clinical trial [pt]	744 052
#19	randomized [tiab]	792 135
#20	placebo [tiab]	272 319
#21	clinical trials as topic [mesh]	416 495
#22	randomly [tiab]	476 402
#23	trial [ti]	352 835
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1 837 954
#25	animals [mh] NOT humans [mh]	5 401 515
#26	#24 NOT #25	1 703 468
#27	#16 AND #26	52

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	3 612
#2	Neuroendocrine Tumors	1 270
#3	Neuroendocrine Tumor	1 433
#4	Tumor, Neuroendocrine	1 433
#5	Tumors, Neuroendocrine	1 270
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4 853
#7	cabozantinib	630
#8	XL 184	91
#9	XL-184	4
#10	BMS 907351	4
#11	BMS-907351	4
#12	BMS907351	2
#13	Cabometyx	12
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	719
#15	#6 AND #14	30
#16	#15 AND Trials	30

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor'	227 205
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	10 519
#3	#1 AND #2	643
#4	#3 AND ('controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	262

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	205 931
#2	Neuroendocrine Tumors[Text Word]	21 769
#3	Neuroendocrine Tumor[Text Word]	9 901

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	Tumor, Neuroendocrine[Text Word]	34
#5	Tumors, Neuroendocrine[Text Word]	81
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	214 764
#7	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	852
#8	cabozantinib[Text Word]	2 153
#9	XL 184[Text Word]	28
#10	XL-184[Text Word]	28
#11	BMS 907351[Text Word]	5
#12	BMS-907351[Text Word]	5
#13	BMS907351[Text Word]	3
#14	Cabometyx[Text Word]	21
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2 167
#16	#6 AND #15	182
#17	real world [Text Word]	132 725
#18	practic* [Text Word]	2 098 515
#19	effectiveness [Text Word]	769 334
#20	retrospective [Text Word]	1 622 401
#21	real life [Text Word]	36 024
#22	post-commercialization [Text Word]	27
#23	regist* [Text Word]	716 556
#24	observational stud* [Text Word]	323 930
#25	pragmatic trial* [Text Word]	2 646
#26	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	4 964 505
#27	#16 AND #26	43

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	3 612
#2	Neuroendocrine Tumors	1 270
#3	Neuroendocrine Tumor	1 433
#4	Tumor, Neuroendocrine	1 433
#5	Tumors, Neuroendocrine	1 270
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4 853
#7	cabozantinib	630
#8	XL 184	91
#9	XL-184	4
#10	BMS 907351	4

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	BMS-907351	4
#12	BMS907351	2
#13	Cabometyx	12
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	719
#15	#6 AND #14	30
#16	real world	13 715
#17	practic*	182 182
#18	effectiveness	249 635
#19	retrospective	46 391
#20	real life	10 839
#21	post-commercialization	6
#22	regist*	2 334 954
#23	observational stud*	29 373
#24	pragmatic trial*	17 652
#25	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 335 949
#26	#15 AND #25	30

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor'	227 205
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	10 519
#3	#1 AND #2	643
#4	'real world'	224 991
#5	practic*	3 587 710
#6	effectiveness	1 451 654
#7	retrospective	2 335 412
#8	'real life'	63 595
#9	post-commercialization	46
#10	regist*	1 044 182
#11	'observational stud*'	589 780
#12	'pragmatic trial*'	6 643
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 835 852
#14	#3 AND #13	199

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	205 931
#2	Neuroendocrine Tumors[Text Word]	21 769
#3	Neuroendocrine Tumor[Text Word]	9 901
#4	Tumor, Neuroendocrine[Text Word]	34
#5	Tumors, Neuroendocrine[Text Word]	81
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	214 764
#7	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	852
#8	cabozantinib[Text Word]	2 153
#9	XL 184[Text Word]	28
#10	XL-184[Text Word]	28
#11	BMS 907351[Text Word]	5
#12	BMS-907351[Text Word]	5
#13	BMS907351[Text Word]	3
#14	Cabometyx[Text Word]	21
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2 167
#16	#6 AND #15	182
#17	#16 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	7

Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	3 612
#2	Neuroendocrine Tumors	1 270
#3	Neuroendocrine Tumor	1 433
#4	Tumor, Neuroendocrine	1 433
#5	Tumors, Neuroendocrine	1 270
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4 853
#7	cabozantinib	630
#8	XL 184	91
#9	XL-184	4
#10	BMS 907351	4
#11	BMS-907351	4
#12	BMS907351	2
#13	Cabometyx	12

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	719
#15	#6 AND #14	30
#16	#15 AND Cochrane Reviews	0

Tab. 37. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor'	227 205
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	10 519
#3	#1 AND #2	643
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	51

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Tab. 38. Prace włączone do przeglądu dla wnioskowanej interwencji – badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
CABINET	Chan 2025	Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou FS, Dueck AC, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B, Trikalinos NA, Tawfik B, Raj N, Shaheen S, Vijayvergia N, Dasari A, Strosberg JR, Kohn EC, Kulke MH, O'Reilly EM, Meyerhardt JA. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):653-665.	Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy
	Dueck 2025	Dueck AC, Fruth B, Geyer SM, Zemla T, Pulsipher S, Ou FS, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET, Alliance A021602). J Clin Oncol. 2025;43(16).	Abstrakt konferencyjny z wynikami dla jakości życia

Badania efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu efektywności praktycznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wnioskodawca dostarczył jedną pracę z zakresu efektywności praktycznej, dla której zidentyfikowano aktualizację.

Tab. 39. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja
Schnell 2024	Rylie R. Schnell , Regina M. Koch , Rachel A. Eiring , Morgan C. Miller , Patrick W. McGarrah , Timothy J. Hobday & Thorvardur R Halfdanarson. Cabozantinib therapy in patients with previously treated well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (G3 NETs). NANETS2024 17th Annual Multidisciplinary NET Medical Symposium NANETS 2024 Clinical - Chemo/SSA/Biologics (19 abstracts).

Opracowania wtórne

Tab. 40. Prace włączone do przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Taboada 2024	Taboada RG, Cavalher FP, Rego JF, Riechelmann RP. Tyrosine kinase inhibitors in patients with neuroendocrine neoplasms: a systematic literature review. Ther Adv Med Oncol. 2024 Oct 9;16:17588359241286751.
Xue 2025	Xue JS, Yang Y, Huang Z, Zhao H, Chen X, Cai JQ. Management of liver metastases from non-functional gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Jul 24;16:1601185. doi: 10.3389/fendo.2025.1601185.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu dla wnioskowanej interwencji – badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
CABINET	Chan 2023	Chan JA, Geyer SM, Ou FS, Knopp MV, Behr S, et al. LBA53 Alliance A021602: phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET). <i>Annals of oncology</i> 2023 Vol. 34 Pages S129.	Abstrakt do badania CABINET, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji. W abstrakcie raportowano wyniki wstępnej analizy.
	Chan 2024	Chan JA, Geyer SM, Zemla T, Knopp MV, Behr SC, Pulsipher S, et al. Cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET trial/Alliance A021602): Updated results including progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and subgroup analyses. <i>Ann Oncol.</i> 2024;35(Suppl 5):S749.	Abstrakt do badania CABINET, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji.
	Tsilimigras 2025	Tsilimigras DI. Cabozantinib in Advanced Neuroendocrine Tumors. <i>N Engl J Med.</i> 2025 May 8;392(18):1869.	List. Brak dodatkowych wyników względem głównej publikacji.
	Strosberg 2025	Strosberg JR, Zemla TJ, Geyer SM, Knopp MV, Behr SC, Pulsipher S, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal (GI) neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). <i>J Clin Oncol.</i> 2025;43(16):abstr 4020.	Abstrakt do badania CABINET, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji.
CABONEN	Koenig 2025	Koenig A, Reinecke J, Halfen J, Lang K, Koenig U, Tostmann R, et al. Second interim analysis of CABONEN: An international, multicenter Phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3. <i>J Clin Oncol.</i> 2025;43(16).	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano zarówno pacjentów leczonych w I linii, jak i chorych po progresji. Wnioskowaną populację stanowią wyłącznie pacjenci z progresją choroby po co najmniej jednej linii leczenia systemowego. Brak przedstawienia wyników wyodrębnionych dla grupy pacjentów z progresją uniemożliwia ocenę skuteczności interwencji w docelowej populacji klinicznej.
	Koenig 2024	Koenig AO, Reinecke J, Halfen J, Lang K, König U, Tostmann R, et al. Interim analysis of CABONEN: a multicenter phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative G3 neuroendocrine neoplasms. <i>Ann Oncol.</i> 2024;35(Suppl):S752.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano zarówno pacjentów leczonych w I linii, jak i chorych po progresji. Wnioskowaną populację stanowią wyłącznie pacjenci z progresją choroby po co najmniej jednej linii leczenia systemowego. Brak przedstawienia wyników wyodrębnionych dla grupy pacjentów z progresją uniemożliwia ocenę skuteczności interwencji w docelowej populacji klinicznej.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	NCT04524208	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524208?term=AREA%5BConditionSearch%5D(Neuroendocrine%20Tumors)%20AND%20AREA%5BBasicSearch%5D(Cabozantinib)&rank=2	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano zarówno pacjentów leczonych w I linii, jak i chorych po progresji. Wnioskowaną populację stanowią wyłącznie pacjenci z progresją choroby po co najmniej jednej linii leczenia systemowego. Brak przedstawienia wyników wyodrębnionych dla grupy pacjentów z progresją uniemożliwia ocenę skuteczności interwencji w docelowej populacji klinicznej.
Chan 2018	Chan 2018	Chan JA, Faris JE, Murphy JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, McCleary NJ, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Ng K, Zhu AX, Abrams TA, Wolpin BM, Zhang S, Reardon A, Fitzpatrick BD, Kulke MH, Ryan DP. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. <i>Pancreas</i> . 2018 Mar;47(3):334-340.	Niewłaściwa populacja. Brak danych o wcześniejszym leczeniu systemowym i wyników dla tej grupy.
Chan 2017	Chan 2017	Chan JA, Faris JE, Murphy JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, McCleary NJ, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). <i>J Clin Oncol</i> . 2017;35(Suppl 4):abstr 228.	Niewłaściwa populacja. Brak danych o wcześniejszym leczeniu systemowym i wyników dla tej grupy.
Faris 2014	Faris 2014	Faris JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, Ting DT, Zhu AX, Clark JW, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. <i>J Clin Oncol</i> . 2014;32(15).	Niewłaściwa populacja. Brak danych o wcześniejszym leczeniu systemowym i wyników dla tej grupy.
Nierengarten 2025	Nierengarten 2025	Nierengarten MB. Cabozantinib benefits patients with advanced neuroendocrine tumors. <i>Cancer</i> . 2025 Jun 1;131(11):e35884.	Brak dodatkowych danych względem wyników raportowanych w głównej publikacji do badania CABINET.
Trikalinos 2021	Trikalinos 2021	Trikalinos N, Chatterjee D, Hammill C, Lu E, Pedersen K, Park H, et al. Cabozantinib in high-grade neuroendocrine neoplasms. <i>Pancreas</i> . 2021;50(3):467.	Abstrakt z opisem badania, które jest w trakcie rekrutacji pacjentów. Brak wyników.
NCT05263050	NCT05263050	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05263050	Brak wyników badania. Badanie w trakcie rekrutacji.
NCT01466036	NCT01466036	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01466036?term=NCT01466036&rank=1	Niewłaściwa populacja. Brak danych o wcześniejszym leczeniu systemowym i wyników dla tej grupy.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fazio 2021	Fazio N, Gervaso L, Halfdanarson TR, La Salvia A, Hofland J, Hernando J, Sonbol MB, Garcia-Carbonero R, Capdevila J, de Herder WW, Koumariou A, Kaltsas G, Rossi M, Grozinsky-Glasberg S, Oleinikov K, Boselli S, Tamayo D, Bagnardi V, Laffi A, Rubino M, Spada F. Coronavirus disease 2019 in patients with neuroendocrine neoplasms: Preliminary results of the INTENSIVE study. <i>Eur J Cancer</i> . 2021 Sep;154:246-252.	Brak wyników raportowanych dla pacjentów stosujących terapię kabozantynibem.
Kulke 2019	Kulke MH, Benson AB, Dasari A, Huynh L, Cai B, Totev T, et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Advanced Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (GI NET): A Multicenter Retrospective Chart Review Study. <i>Oncologist</i> . 2019;24(8):1056-1065.	Brak wyników raportowanych dla pacjentów stosujących terapię kabozantynibem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lechner 2018	Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, Alexander EK, Larsen PR, Choueiri TK, Angell TE. Risk Factors for New Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Nonthyroidal Cancer Patients. <i>Thyroid</i> . 2018 Apr;28(4):437-444.	Brak wyników przedstawionych odrębnie dla pacjentów z guzami neuroendokrynnymi leczonych kabozantynibem. W publikacji zaprezentowano dane łącznie dla różnych typów nowotworów, co uniemożliwia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.
Lechner 2018a	Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR, Alexander EK, Larsen PR, Choueiri TK, Angell TE. Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. <i>Thyroid</i> . 2018 Apr;28(4):445-453.	Brak wyników przedstawionych odrębnie dla pacjentów z guzami neuroendokrynnymi leczonych kabozantynibem. W publikacji zaprezentowano dane łącznie dla różnych typów nowotworów, co uniemożliwia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.
Matrood 2021	Matrood S, Apostolidis L, Schrader J, Krug S, Lahner H, Ramaswamy A, Librizzi D, Kender Z, Kröcher A, Kreutzfeldt S, Gress TM, Rinke A. Multicenter Analysis of Presacral Neuroendocrine Neoplasms- Clinicopathological Characterization and Treatment Outcomes of a Rare Disease. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2021 Oct 6;12:709256.	Niewłaściwa populacja. W badaniu uwzględniono pacjentów z presakralnymi guzami neuroendokrynnymi.
Maurel 2021	Maurel J, Guimbaud R, Lecomte T, Lièvre A, Hautefeuille V, Robinson P, Francois L, Lombard-Bohas C, Forestier J, Milot L, Subtil F, Walter T. Value of a patient-reported-outcome measure of carcinoid syndrome symptoms. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2021 May;184(5):711-722.	Brak numerycznych wyników raportowanych dla pacjentów stosujących terapię kabozantynibem.
Vercueil 2025	Vercueil C, Varnier R, Seban R, Ciaptacz L, Pavillet J, Fraisse C, Darbas T, Abdallahoui S, Cox D, Martin S, Trenz P, Kurtz JE, Gantzer J, Amé S, Bouleuc C, Chvetzoff G, Eberst L. Real-world outcomes of metastatic cancer patients hospitalized at initial diagnosis: ONIRIS, a national study. <i>Support Care Cancer</i> . 2025 Feb 3;33(2):145.	Brak wyników raportowanych dla pacjentów stosujących terapię kabozantynibem we wnioskowanym wskazaniu.

Opracowania wtórne

Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Aktypis 2021	Aktypis C, Spei ME, Yavropoulou M, Wallin G, Koumariou A, Kaltsas G, Kassi E, Daskalakis K. Cardiovascular Toxicities Secondary to Biotherapy and Molecular Targeted Therapies in Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Apr 30;13(9):2159.	Brak badań włączonych dla wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. W przeglądzie uwzględniono badanie dla leku kabozantynib ocenianego w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy.
Armeni 2025	Armeni E, Luong TV, Grossman A. The Utility of Cabozantinib in the Therapy of Endocrine Tumours. <i>Endocr Pathol</i> . 2025 Nov 26;36(1):48.	Przegląd nie zawiera cech przeglądu systematycznego. Brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Maroto 2022	Maroto P, Porta C, Capdevila J, Apolo AB, Viteri S, Rodriguez-Antona C, Martin L, Castellano D. Cabozantinib for the treatment of solid tumors: a systematic review. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2022 Jul 13;14:17588359221107112.	Brak badań dla wnioskowanej interwencji vs jakiegokolwiek uwzględniona technologia opcjonalna. W przeglądzie omówiono jedynie wyniki jednoramiennego badania oceniającego kabozantynib stosowany w leczeniu guzów neuroendokrynnych (badanie NCT01466036).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Stelwagen 2021	Stelwagen J, de Vries EGE, Walenkamp AME. Current Treatment Strategies and Future Directions for Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas: A Review. JAMA Oncol. 2021 May 1;7(5):759-770.	Brak dostępu do pełnego tekstu. Ponadto, przegląd najprawdopodobniej nie ma cech przeglądu systematycznego, a w abstrakcie nie ma nic na temat stosowania leku kabozantinib w leczeniu guzów neuroendokrynnych.
Zago 2024	Zago E, Galluzzo A, Pradella S, Antonuzzo L, Maggi M, Petrone L, Sparano C. Cabozantinib for different endocrine tumours: killing two birds with one stone. A systematic review of the literature. Endocrine. 2024 Jan;83(1):26-40.	Brak badań dla wnioskowanej interwencji vs jakkolwiek uwzględniona technologia opcjonalna. W przeglądzie omówiono jedynie wyniki jednoramiennego badania oceniającego kabozantinib stosowany w leczeniu guzów neuroendokrynnych (badanie NCT01466036).

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Wnioskowana interwencja

clinicaltrials.gov

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Neuroendocrine Tumors” oraz „Cabozantinib”.

Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03375320	CABINET	Kabozantynib	Placebo	Tak	Chan 2025 Kunz 2020	Aktywne, nierekrutujące

clinicaltrialsregister.eu

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Neuroendocrine Tumors” oraz „Cabozantinib”. Brak badań, które spełniłyby kryteria włączenia.

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

Tab. 45. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CABINET	- Dobrze lub umiarkowanie zróżnicowane guzy neuroendokrynne pochodzenia trzustkowego lub pozatrzustkowego (tj. rakowiaki) potwierdzone lokalnie w badaniu patologicznym. Raport patomorfologiczny musi zawierać jedno z poniższych określeń: - Dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz neuroendokrynnny, - Guz neuroendokrynnny o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości, - Guz rakowiaka lub atypowy rakowiak. Dopuszcza się dokumentację histologiczną zarówno z miejsca pierwotnego, jak i przerzutowego. - Choroba miejscowo zaawansowana/nieoperacyjna lub z przerzutami. - Histologiczna dokumentacja guza neuroendokrynnego trzustki, przewodu pokarmowego (GI), płuca, grasicy, innego miejsca lub o nieznanym ognisku pierwotnym. Dozwolone są guzy czynne hormonalnie (powodujące objawy hormonalne) i nieczynne. - Zmiany docelowe muszą wykazywać progresję choroby według kryteriów RECIST v1.1 w ciągu 12 miesięcy przed rejestracją. - Pacjenci muszą mieć mierzalną chorobę wg RECIST 1.1 potwierdzoną badaniem CT lub MRI.	- Pacjenci z: - nisko zróżnicowanym rakiem neuroendokrynnym, - z wysoko złośliwym rakiem neuroendokrynnym bez określenia stopnia zróżnicowania, - z gruczolakorakiem neuroendokrynnym lub rakiem rakowiakowato-komórkowym (<i>goblet cell carcinoid</i>). - Pacjenci ze zmianami niemierzalnymi lub takimi, których nie można dokładnie zmierzyć, np.: - zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, - wodobrzusze, - płyn w opłucnej lub osierdziu, - zajęcie skóry lub płuc typu limfangitycznego. - Leczenie kabozantynibem wcześniej jest niedozwolone. - Pacjent nie może mieć: - Niewydolności serca klasy III-IV (w ciągu 6 miesięcy), - Znaczących zaburzeń rytmu serca (6 miesięcy), - Niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca (6 miesięcy), - Zdarzeń zakrzepowozatorowych (udar, TIA, DVT, PE - w ciągu 6 miesięcy), - Wrodzonego zespołu długiego QT,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Zmiany muszą być dokładnie mierzalne w co najmniej jednym wymiarze: ○ ≥ 1 cm (dla CT/MRI) ○ $\geq 1,5$ cm dla węzłów chłonnych. • Pacjent musi mieć progresję choroby po co najmniej jednej zatwierdzonej przez FDA linii terapii (z wyjątkiem analogów somatostatyny) lub nietolerancję leczenia skutkującą jego przerwaniem. Poprzednie leczenie musi obejmować: ○ NET trzustki: ewerolimus, sunitynib lub lutet-177-dotatąt, ○ NET płuc: ewerolimus, ○ GI NET: ewerolimus lub lutet-177-dotatąt. - Inne wcześniejsze leczenie (np. immunoterapia, chemioterapia, radioterapia, leczenie biologiczne lub eksperymentalne) musi być zakończone co najmniej 28 dni przed rejestracją. - Analogi somatostatyny są dozwolone, a ich kontynuacja podczas leczenia kabozantynibem/placebo jest dopuszczalna, jeśli dawka jest stabilna ≥ 2 miesiące. Leczenie radioizotopowe musi być zakończone ≥ 6 tygodni przed rejestracją. - Leczenie przez tętnicę wątrobową (embolizacja, chemoembolizacja, radioembolizacja) lub ablacja - dozwolone, jeśli pozostaje mierzalna choroba poza leczonym obszarem lub występuje progresja w miejscu leczenia; musi być zakończone ≥ 28 dni przed rejestracją. - Toksyczność po leczeniu wcześniejszym musi się cofnąć do ≤ 1 stopnia CTCAE v5.0 (z wyjątkiem łysienia i zmęczenia). - Zabiegi chirurgiczne: duże ≥ 12 tygodni przed rejestracją, małe ≥ 28 dni (np. ekstrakcja zęba - ≥ 10 dni do pełnego zagojenia).	○ Niekontrolowanego nadciśnienia (SBP ≥ 150 mmHg lub DBP ≥ 90 mmHg mimo leczenia - w ciągu 14 dni), ○ Znaczącego krwawienia z przewodu pokarmowego (6 miesięcy), ○ Chorób przewodu pokarmowego zwiększających ryzyko krwawienia lub perforacji (np. czynny wrzód, naciekające zmiany nowotworowe, IBD), ○ Perforacji przewodu pokarmowego (6 miesięcy), ○ Nowotworu naciekającego ścianę przewodu pokarmowego (28 dni), ○ Oznak zapalenia trzustki, ○ Jamistych zmian płucnych lub guzów naciekających duże naczynia płucne, ○ Krwiopłucia $> \frac{1}{2}$ łyżeczki (2,5 ml) w ciągu 3 miesięcy, ○ Guzów obejmujących duże naczynia krwionośne, ○ Niegojących się ran lub owrzodzeń (28 dni), ○ Złamań (28 dni), ○ Przerzutów do mózgu lub opony twardej, o ile nie są wyleczone, stabilne i bez sterydów (≥ 4 tyg.), ○ Trudności z polykaniem leków doustnych, ○ Alergii na substancje podobne do leku kabozantynib/placebo, ○ Innego aktywnego nowotworu (z wyjątkiem raka skóry nieczerniakowego lub raka szyjki macicy in situ); dopuszczalne, jeśli brak choroby przez ≥ 3 lata. • Pełne dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych/przeciwpłytkowych - niedozwolone; ○ Aspiryna ≤ 81 mg/dobę - dozwolona,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- Brak jednoczesnego stosowania innych terapii przeciwnowotworowych. • Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny test ciążowy ≤ 14 dni przed rejestracją. • Wiek ≥ 18 lat. • ECOG 0-2. • ANC $\geq 1\,500/\text{mm}^3$. • Hemoglobina $\geq 9\text{ g/dL}$. • Płytki $\geq 100\,000/\text{mm}^3$. • PT/INR, PTT $< 1,3 \times$ górnej granicy normy (ULN). • AST/ALT $\leq 3 \times$ ULN. • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ ULN (w zespole Gilberta: $\leq 3 \times$ ULN). • Kreatynina $\leq 1,5\text{ mg/dL}$ lub klirens kreatyniny $\geq 45\text{ mL/min}$. • Albumina $\geq 2,8\text{ g/dL}$. • Potas, fosfor, wapń, magnez - w granicach normy (WNL). Suplementacja do wartości prawidłowych jest dozwolona. • Wapń skorygowany (jeśli niski poziom albuminy) - WNL. • TSH - WNL (jeśli FT4 w normie i pacjent eutyreoiczny, jest kwalifikowany). • Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC) ≤ 1. • QTcF $\leq 500\text{ ms}$.	○ LMWH w dawce terapeutycznej - dozwolona, jeśli stabilna ≥ 6 tygodni, ○ Warfaryna - niedozwolona, ○ Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z przerzutami do mózgu - niedozwolone. ○ Silne inhibitory lub induktory CYP3A4 - zakazane; należy odstawić ≥ 14 dni przed rejestracją.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NET - guz neuroendokryny (ang. <i>neuroendocrine tumor</i>); GI - przewód pokarmowy (ang. <i>gastrointestinal</i>); RECIST - kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>); CT - tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>); MRI - rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>); FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>); CTCAE - wspólne kryteria oceny działań niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>); TIA - przemijający atak niedokrwienności (ang. <i>transient ischemic attack</i>); DVT - zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i>); PE - zatorowość płucna (ang. <i>pulmonary embolism</i>); SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>); DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>diastolic blood pressure</i>); LMWH - heparyna drobnocząsteczkowa (ang. <i>low molecular weight heparin</i>); INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>); PTT - czas częściowej trombotoplastyny (ang. <i>partial thromboplastin time</i>); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>); ULN - górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>); ANC - bezwzględna liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>); UPC - stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine protein-to-creatinine ratio</i>); QTcF - odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia (ang. <i>QT interval corrected using Fridericia's formula</i>); TSH - tyreotropina, hormon stymulujący tarczycę (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>); FT4 - wolna tyroksyna (ang. <i>free thyroxine</i>); CYP3A4 - izoenzym cytochromu P450 3A4 (ang. <i>cytochrome P450 3A4</i>); SSA - analog somatostatyny (ang. <i>somatostatin analog</i>); WNL - w granicach normy (ang. <i>within normal limits</i>); IBD - nieswoiste zapalenie jelit (ang. <i>inflammatory bowel disease</i>); NYHA - New York Heart Association (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne).		

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 46. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie			CABINET			
Populacja			Poza trzustką		Trzustka	
Grupa badana (n)			CAB + BSC (134)	Placebo + BSC (69)	CAB + BSC (64)	Placebo + BSC (31)
Wiek [mediana (zakres)]			66 (28-86)	66 (30-82)	60 (29-79)	64 (39-79)
Płeć: mężczyźni [n (%)]			60 (44)	38 (55)	37 (58)	18 (58)
Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]	0		49 (37)	32 (46)	35 (55)	15 (48)
	1		84 (63)	36 (52)	28 (44)	16 (52)
	2		1 (1)	1 (1)	1 (2)	0
Pierwotne źródło nowotworu [n (%)]	GI	Midgut	59 (44)	34 (49)	2 (3)	1 (3)
		Poza Midgut	11 (8)	12 (17)		
	Płuca		27 (20)	12 (17)	n.d	n.d
	Grasica		6 (5)	4 (6)	n.d	n.d
	Nieznana		22 (16)	2 (3)	n.d	n.d
	Inne		5 (4)	2 (3)	n.d	n.d
	Trzustka		4 (3)	3 (4)	62 (97)	30 (97)
	Różnicowanie guza [n (%)]	Dobrze		118 (88)	61 (88)	59 (92)
Umiarkowanie		6 (5)	5 (7)	4 (6)	0	
Nieokreślone		10 (8)	3 (4)	1 (2)	1 (3)	
Czas od diagnozy do randomizacji, miesiące, [mediana (zakres)]			65 (10-489)	76 (13-340)	71 (18-213)	73 (18-230)
Rasa [n (%)]	Azjatycka		3 (2)	1 (1)	4 (6)	0 (0)
	Indianin amerykański/rdzenny mieszkaniec Alaski		n.d.	n.d.	1 (2)	0 (0)

Badanie		CABINET			
Populacja		Poza trzustką		Trzustka	
Grupa badana (n)		CAB + BSC (134)	Placebo + BSC (69)	CAB + BSC (64)	Placebo + BSC (31)
	Więcej niż jedna rasa	n.d.	n.d.	1 (2)	0 (0)
	Rdzeny Hawajczyk/mieszkaniec wysp Pacyfiku	n.d.	n.d.	1 (2)	0 (0)
	Czarna lub Afroamerykanin	9 (7)	7 (10)	3 (5)	3 (10)
	Biała	115 (86)	55 (80)	54 (84)	25 (81)
	Nieznana	5 (4)	2 (3)	0 (0)	1 (3)
	Nieraportowana	2 (1)	4 (6)	0 (0)	2 (6)
Stopień guza [n (%)] ⁵	1	37 (28)	15 (22)	14 (22)	7 (23)
	2	86 (64)	48 (70)	39 (61)	19 (61)
	3	8 (6)	5 (7)	8 (13)	3 (10)
	Nieznany	3 (2)	1 (1)	3 (5)	2 (7)
Stan funkcjonalny (zespół hormonalny)	Tak	41 (31)	25 (36)	11 (17)	5 (16)
	Nie	75 (56)	34 (49)	48 (75)	22 (71)
	Nieznany	18 (13)	10 (15)	5 (8)	4 (13)
Jednoczesne SSA [n (%)]		92 (69)	48 (70)	35 (55)	17 (55)
Wcześniejsze SSA [n (%)]		125 (93)	64 (93)	63 (98)	30 (97)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych, [mediana (zakres)]		2 (1-6)	2 (1-6)	3 (1-9)	2 (1-7)
Wcześniejsze terapie systemowe [n (%)]	Lu-177 dotatate	80 (60)	41 (59)	38 (59)	18 (58)
	Everolimus	96 (72)	44 (64)	51 (80)	25 (81)
	Sunitynib	n.d.	n.d.	18 (28)	7 (23)
	Temozolomid +/- kapecytabina	43 (32)	20 (29)	43 (67)	16 (52)
	Cisplatyna lub karboplatyna + etopozyd	11 (8)	8 (12)	n.d.	n.d.
Wcześniejsza terapia lokoregionalna [n (%)]		45 (34)	29 (42)	36 (56)	10 (32)
Poprzednia operacja w miejscu przerzutu [n (%)]		43 (32)	17 (25)	18 (29)	7 (24)
Poprzednia radioterapia w miejscu przerzutów [n (%)]		30 (22)	12 (17)	6 (10)	4 (14)
Miejsca przerzutów choroby [n (%)]	Wątroba	119 (89)	63 (91)	63 (98)	29 (94)

Badanie		CABINET			
Populacja		Poza trzustką		Trzustka	
Grupa badana (n)		CAB + BSC (134)	Placebo + BSC (69)	CAB + BSC (64)	Placebo + BSC (31)
	Węzły chłonne	92 (69)	50 (72)	29 (45)	17 (55)
	Kości	67 (50)	33 (48)	19 (30)	7 (23)
	Płuca	30 (22)	13 (19)	3 (5)	2 (6)
	Ściana brzucha	10 (7)	6 (9)	3 (5)	2 (6)
	OUN/mózg	4 (3)	3 (4)	n.d.	n.d.
	Inne	48 (36)	23 (33)	9 (14)	4 (13)

n.d.- nie dotyczy; CAB - kabozantynib; GI - przewód pokarmowy (ang. *gastrointestinal*); ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; SSA - analog somatostatyny (ang. *somatostatin analog*); OUN - ośrodkowy układ nerwowy; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

[§]Klasyfikacja WHO.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 47. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Inne leczenie	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Inna choroba	Inne
CABINET Poza trzustką	Kabo + BSC (134)	134	134	134	132	111	52 (47%)	5 (5%)	34 (31%)	6 (5%)	7 (6%)	1 (1%)	6 (5%)
	Placebo + BSC (69)	69	69	69	67	60	38 (63%)	1 (2%)	9 (15%)	3 (5%)	4 (7%)	1 (2%)	4 (7%)
CABINET Trzustka	Kabo + BSC (64)	64	64	64	63	49	28 (57%)	1 (2%)	10 (20%)	n.d.	5 (10%)	2 (4%)	3 (6%)
	Placebo + BSC (31)	31	31	31	31	29	23 (79%)	n.d.	n.d.	n.d.	4 (14%)	n.d.	2 (7%)

n.d.- nie dotyczy; kabo - kabozantynib; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 48. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Uwzględnione punkty końcowe	
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Czas od randomizacji do radiograficznie potwierdzonej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), określonej retrospektywnie przez niezależny, zaślepiiony centralny przegląd, lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci byli oceniani co 12 tygodni za pomocą badań obrazowych w celu określenia odpowiedzi guza i progresji choroby.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Całkowite przeżycie	Całkowite przeżycie definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Odpowiedź na leczenie	W analizie uwzględniono następujące odpowiedzi: ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie [odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej (PR) na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet do spraw radiologicznych (przy użyciu kryteriów RECIST v1.1 bądź v1.0)]; CR – odpowiedź całkowita (zniknięcie wszystkich docelowych zmian chorobowych); PR – odpowiedź częściowa (≥30% zmniejszenie sumy największych wymiarów zmian docelowych w porównaniu z wartością wyjściową, przy braku pojawienia się nowych zmian lub progresji zmian nienależących do docelowych); SD – choroba stabilna (odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby); PD – choroba postępująca (odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby).
Jakość życia	
Ocena jakości życia za pomocą EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30</i>)	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest jednym z najczęściej stosowanych na świecie narzędzi do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową. Wyniki są przeliczane według specjalnych wzorów EORTC i przedstawiane w skali 0-100 punktów, im wyższy wynik tym lepsza jakość życia. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem przed rozpoczęciem leczenia oraz co 12 tygodni aż do progresji choroby lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego. Oceny dokonywano głównie przy użyciu Kwestionariusza Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC QLQ-C30).
PGIC (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>)	Jednopytaniowy kwestionariusz służący do oceny ogólnego wrażenia pacjenta dotyczącego zmian w jego stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia leczenia.

Punkt końcowy	Komentarz
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi.
Nieuwzględnione punkty końcowe	
Ocena jakości życia za pomocą QLQ-GINET21 (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours 21</i>)	Brak wyników w głównej publikacji do badania CABINET oraz w zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych. W abstrakcie konferencyjnym zaznaczono, że wyniki dla tego punktu końcowego zostaną przedstawione w oddzielnej publikacji. Kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21 to specjalistyczny moduł opracowany przez EORTC jako uzupełnienie podstawowego kwestionariusza QLQ-C30. Służy on do oceny jakości życia pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego. Wyniki są przeliczane według specjalnych wzorów EORTC i przedstawiane w skali 0-100 punktów, im wyższy wynik tym lepsza jakość życia.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 to standaryzowany, wielowymiarowy kwestionariusz opracowany przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) u chorych na nowotwory.

Został zaprojektowany tak, by mógł być stosowany zarówno w badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej, w różnych typach nowotworów i populacjach językowych.

Kwestionariusz zawiera 30 pytań (stąd nazwa „C30”), zorganizowanych w 15 skal:

- Skale funkcjonalne (5):
 - funkcjonowanie fizyczne (*Physical Functioning*) – 5 pytań
 - funkcjonowanie w rolach (*Role Functioning*) – 2 pytania
 - funkcjonowanie emocjonalne (*Emotional Functioning*) – 4 pytania
 - funkcjonowanie poznawcze (*Cognitive Functioning*) – 2 pytania
 - funkcjonowanie społeczne (*Social Functioning*) – 2 pytania
- Skale objawowe (9):
 - zmęczenie (*Fatigue*) – 3 pytania
 - nudności i wymioty (*Nausea and Vomiting*) – 2 pytania
 - ból (*Pain*) – 2 pytania
 - 6 pojedynczych pozycji oceniających:
 - duszność
 - bezsenność
 - utratę apetytu
 - zaparcia
 - biegunkę

- trudności finansowe
- Skala ogólnej jakości życia / stanu zdrowia (*Global Health Status / Quality of Life*):
 - 2 pytania, które dotyczą ogólnego samopoczucia i jakości życia.

Każda odpowiedź jest oceniana w skali 1-4 (od „wcale” do „bardzo dużo”), z wyjątkiem dwóch pytań o ogólną jakość życia (skala 1-7). Wyniki są następnie przeliczane liniowo do wartości od 0 do 100 punktów zgodnie z wytycznymi EORTC.

Interpretacja:

- Dla skal funkcjonalnych i jakości życia:
 - Wyższy wynik = lepsze funkcjonowanie / lepsza jakość życia.
- Dla skal objawowych:
 - Wyższy wynik = większe nasilenie objawów / gorszy stan.

PGIC

PGIC to jednopytaniowy kwestionariusz służący do oceny ogólnego wrażenia pacjenta dotyczącego zmian w jego stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia leczenia. Został opracowany przez *National Institutes of Health* (NIH) i jest częścią rodziny narzędzi *Clinical Global Impression* (CGI).

PGIC mierzy subiektywne odczucie pacjenta, a nie obiektywne parametry kliniczne – dzięki temu stanowi ważne uzupełnienie dla pomiarów skuteczności leczenia, takich jak PFS, biomarkery czy ocena lekarza.

Kwestionariusz składa się z jednego pytania, np.: „W porównaniu do początku leczenia, jak ocenia Pan/Pani obecny stan swojego zdrowia?”

Pacjent odpowiada, wybierając jedną z opcji na 7-stopniowej skali porządkowej:

Ocena	Odpowiedź pacjenta
1	Bardzo dużo lepiej (<i>Very much improved</i>)
2	Znacznie lepiej (<i>Much improved</i>)
3	Nieco lepiej (<i>Minimally improved</i>)
4	Bez zmian (<i>No change</i>)
5	Nieco gorzej (<i>Minimally worse</i>)
6	Znacznie gorzej (<i>Much worse</i>)
7	Bardzo dużo gorzej (<i>Very much worse</i>)

Interpretacja wyników:

- Niższy wynik = lepsza ocena efektu leczenia (np. 1 = duża poprawa, 7 = duże pogorszenie)
- Wartość 4 oznacza brak zmian.

W analizach klinicznych często stosuje się dychotomiczny podział wyników, np.:

- Odpowiedź kliniczna: 1-3 (poprawa)
- Brak odpowiedzi: 4-7 (bez zmian lub pogorszenie).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 49. Metodyka badań.

Badanie	CABINET
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	436 ośrodków
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	298/298/293
Czas obserwacji	Okres obserwacji wyniósł 60 miesięcy. <i>Pacjenci z guzem poza trzustką</i> Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 21,9 miesiąca w grupie leku kabozantynib i 19,7 miesiąca w grupie placebo. <i>Pacjenci z guzem na trzustce</i> Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 40,0 miesiąca w grupie leku kabozantynib i 31,1 miesiąca w grupie placebo.
Populacja	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, dobrze lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym pochodzenia pozatrzustkowego lub trzustkowego oraz stopniami nowotworu według Światowej Organizacji Zdrowia od 1 do 3.
Porównywane interwencje	Kabozantynib (60 mg) + BSC Placebo + BSC
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez National Cancer Institute and others.
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	Superiority

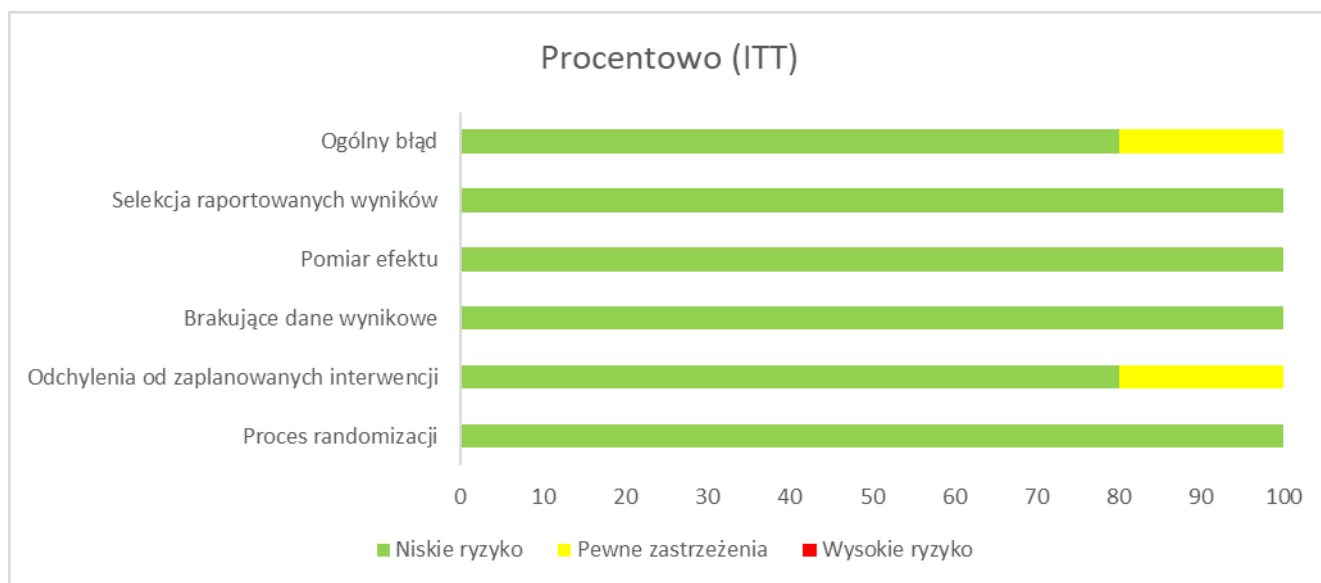
BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 4. i Rys. 11. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



W Tab. 50. przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 50. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
PFS	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane; przydzielenie losowe w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej kabozantynib lub placebo. Randomizacja została stratyfikowana w zależności od jednoczesnego stosowania analogu somatostatyny i pierwotnego umiejscowienia guza (jelito środkowe przewodu pokarmowego i nieznane pierwotne umiejscowienie w porównaniu z nieśrodkowym przewodem pokarmowym, płucem lub innymi lokalizacjami) w kohorcie guzów neuroendokrynnych poza trzustką oraz w zależności od jednoczesnego stosowania analogu somatostatyny i wcześniejszej terapii lekiem sunitynib w kohorcie guzów neuroendokrynnych trzustki.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące kabozantynib).	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; w publikacji nie ma sygnału o dużym, niesymetrycznym braku danych ani o systematycznej utracie obserwacji, która mogłaby wypaczyć wynik.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepienie na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.	Ocena: Niskie ryzyko
ORR						
Jakiegokolwiek AE						
Jakiegokolwiek AE ≥ 3 stopień						

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
OS	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane; przydzielenie losowe w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej kabozantynib lub placebo. Randomizacja została stratyfikowana w zależności od jednoczesnego stosowania analogu somatostatyny i pierwotnego umiejscowienia guza (jelito środkowe przewodu pokarmowego i nieznane pierwotne umiejscowienie w porównaniu z nieśrodkowym przewodem pokarmowym, płucem lub innymi lokalizacjami) w kohorcie guzów neuroendokrynnych poza trzustką oraz w zależności od jednoczesnego stosowania analogu somatostatyny i wcześniejszej terapii sunitynibem w kohorcie guzów neuroendokrynnych trzustki.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące kabozantynib). Jednak po potwierdzonej progresji pacjenci z ramienia placebo mogli przejść na otwarty kabozantynib.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; w publikacji nie ma sygnału o dużym, niesymetrycznym braku danych ani o systematycznej utracie obserwacji, która mogłaby wypaczyć wynik.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepienie na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.	Ocena: Pewne zastrzeżenia

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 51. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Taboada 2024	Xue 2025	CADTH 2025	NICE 2025
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).	Tak	Nie, brak danych dotyczących efektów zdrowotnych	Tak	Tak
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, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena 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 odchyżeń od protokołu.	Tak, przegląd został zarejestrowany w bazie PROSPERO	Nie	Nie	Nie
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.	Tak	Nie	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Taboada 2024	Xue 2025	CADTH 2025	NICE 2025
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • 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 poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak
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.	Tak (dwóch recenzentów)	Nie	Tak (dwóch recenzentów)	Nie
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 ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak (dwóch recenzentów)	Nie	Tak (dwóch recenzentów)	Nie
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.	Tak (na diagramie PRISMA wymieniono ile badań wykluczono + podano powód wykluczenia)	Nie	Tak	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Nie	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Taboada 2024	Xue 2025	CADTH 2025	NICE 2025
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 oraz 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: • sekwencja 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 • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	Nie	Nie	Tak (badane RCT oceniono za pomocą narzędzia ROB 2)	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.	Nie	Nie	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Taboada 2024	Xue 2025	CADTH 2025	NICE 2025
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 metaanalizę, 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 metaanalizie, 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 meta-analizie, 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, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów 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 błędów, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy

Ocena jakości badań wtórnych	Taboada 2024	Xue 2025	CADTH 2025	NICE 2025
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.	Nie	Nie	Tak	Tak
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.	Tak (w dyskusji autorzy zwrócili uwagę, że włączyli do przeglądu badania, w których uwzględnili zróżnicowane populacje)	Nie	Tak (w przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT)	Tak (w przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT)
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.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
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.	Tak	Tak	Nie	Tak
Interpretacja wyniku:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	Taboada 2024	Xue 2025	CADTH 2025	NICE 2025
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 domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.				

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 16.10.2025 r.].

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 52. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 53. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 08.12.2025 r.

EMA

Brak danych

URPL

Brak danych

FDA

Zidentyfikowano 4 komunikaty:

[dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy. Sekcja „Działania niepożądane” w charakterystyce produktu leczniczego została zaktualizowana między czerwcem 2020 r. a kwietniem 2021 r., aby uwzględnić tętnicze (w tym aortalne) tętniaki, rozwarstwienia i pęknięcia.

[dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>]

Bradyarytmia (w tym zaburzenia przewodzenia oraz zaburzenia funkcji węzła zatokowego). FDA ocenia zasadność podjęcia działań regulacyjnych.

[dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Rabdomioliza. FDA ocenia zasadność podjęcia działań regulacyjnych.

[dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Niewydolność serca. FDA ocenia zasadność podjęcia działań regulacyjnych.

Lareb

[dostęp: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L01EX07&lang=nl&drug=CABOMETYX+%28CABOZANTINIB%29>]

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 5

Naczynia krwionośne: 1

Układ hormonalny: 1

Serce: 1

Skóra i tkanka podskórna: 5

Infekcje i choroby pasożytnicze: 1

Układ pokarmowy: 10

Nerki i drogi moczowe: 1

Psychika: 3

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 2

Wyniki badań i testów: 2

Miejsce podania i ogólny stan organizmu: 4

Układ nerwowy: 7

MHRA

[dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection>]

Inhibitory szlaku VEGF podawane ogólnoustrojowo: ryzyko tętniaka i rozwarstwienia tętnicy

Przed rozpoczęciem ogólnoustrojowego leczenia inhibitorami szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) należy dokładnie rozważyć ryzyko tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka. U pacjentów otrzymujących ogólnoustrojowy inhibitor szlaku VEGF należy w miarę możliwości ograniczyć wszelkie modyfikowalne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze.

TGA

[dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-june-2023>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie

bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na maj 2023 roku. Dotyczą one występowania zatorowości tętniczej i zespołu zanikających dróg żółciowych.

[dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-october-2023>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na wrzesień 2023 roku. Dotyczą one występowania zapalenia płuc.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla interwencji) – diagram PRISMA.	19
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.	21
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.	22
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.	29
Rys. 5. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniu CABINET raportowane dla pacjentów z guzami trzustkowymi.	34
Rys. 6. Analiza podgrup dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu CABINET – niezależna centralna ocena – guzy neuroendokrynne trzustkowe.	35
Rys. 7. Średnie wyniki podsumowujące jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) według EORTC QLQ-C30 w badaniu CABINET – guzy neuroendokrynne trzustkowe.	37
Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniu CABINET raportowane dla pacjentów z guzami pozatrzustkowymi.	41
Rys. 9. Analiza podgrup dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu CABINET – niezależna centralna ocena – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.	42
Rys. 10. Średnie wyniki podsumowujące jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) według EORTC QLQ-C30 w badaniu CABINET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.	44
Rys. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	90

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki z zakresu skuteczności.	7
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	9
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	23
Tab. 7. Opracowania wtórne.	25
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do analizy.	27
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.	33
Tab. 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.	36
Tab. 11. Global Health Status/QoL oceniany w 12. tygodniu leczenia – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.	38
Tab. 12. Poprawa ogólnego stanu zdrowia według <i>Patient Global Impression of Change</i> – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe.	38
Tab. 13. Profil bezpieczeństwa – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne trzustkowe*.	39
Tab. 14. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.	41
Tab. 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.	43
Tab. 16. Global Health Status/QoL oceniany w 12. tygodniu leczenia – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.	45
Tab. 17. Poprawa ogólnego stanu zdrowia według <i>Patient Global Impression of Change</i> – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.	45
Tab. 18. Profil bezpieczeństwa – kabozantynib + BSC vs placebo + BSC – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe*.	46
Tab. 19. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.12.2025) [adrreports.eu].	48
Tab. 20. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.12.2025) [vigiaccess.org].	49
Tab. 21. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.	52
Tab. 22. Podsumowanie wyników – punkty końcowe dotyczące czasu do wystąpienia danego zdarzenia.	54
Tab. 23. Podsumowanie wyników - zmienne katégoryczne.	54
Tab. 24. Podsumowanie wyników - zmienne katégoryczne.	55

Tab. 25. Podsumowanie wyników - zmienne ciągłe.	56
Tab. 26. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa - zestawienie wyników.	56
Tab. 27. Testowanie kryterium OIS.	61
Tab. 28. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	63
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025.	66
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 04.12.2025.	67
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 04.12.2025.	67
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025.	67
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 04.12.2025.	68
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 04.12.2025.	69
Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025.	70
Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 04.12.2025.	70
Tab. 37. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 04.12.2025.	71
Tab. 38. Prace włączone do przeglądu dla wnioskowanej interwencji – badania pierwotne.	72
Tab. 39. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.	72
Tab. 40. Prace włączone do przeglądu – opracowania wtórne.	72
Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu dla wnioskowanej interwencji – badania pierwotne.	73
Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.	74
Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	75
Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	77
Tab. 45. Kryteria włączenia i wykluczenia.	78
Tab. 46. Wyjściowe dane demograficzne.	82
Tab. 47. Przyczyny nieukończenia badania.	85
Tab. 48. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	86
Tab. 49. Metodyka badań.	89
Tab. 50. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.	91
Tab. 51. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	93
Tab. 52. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	99

Tab. 53. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	99
---	----

Bibliografia

- Abou-Alfa 2018** Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- Brose 2022** Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer* 2022;128:4203-4212.
- CADTH 2025** <https://www.cda-amc.ca/cabozantinib-1>, dostęp online: 2025.09.12.
- Choueiri 2018** Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115-125.
- Cochrane Collaboration** https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10?utm_source=chatgpt.com#section-10-10-2, dostęp online: 2025.10.20.
- EMA 2025** <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-16-19-june-2025>, dostęp online: 2025.09.12.
- FDA 2025** <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-adults-and-pediatric-patients-12-years-age-and-older-pnet-and-epnet>, dostęp online: 2025.09.12.
- Latimer 2014** Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching, 2014. 233. Gorrod HB, Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support
- Leppert 2014** Leppert W, Forycka M, de Walden-Gałuszek K, Majkiewicz M, Buss T. Quality of life assessment in cancer patients - recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia*. 2014;17-29.
- Motzer 2022** Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2022;23:888-898.
- NICE 2025** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11613>, dostęp online: 2025.09.12.
- PBAC 2025** <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/cabozantinib-psd-july-2025>, dostęp online: 2025.12.04.
- Robins 1991** Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun Stat Theory Methods*. 1991;20(8):2609-2631.
- Robins 2000** Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000 Sep;56(3):779-88.
- Thorlund 2012** Thorlund K, Mills EJ. Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Syst Rev* 1, 41 (2012).