

Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]

Zamawiający

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

Konflikt interesów

Analiza w całości finansowana przez Ipsen Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	10
1 Cel pracy	11
2 Metodyka	12
2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych	12
2.1.1 Strategia.....	12
2.1.2 Kryteria włączenia/wykluczenia.....	13
2.1.3 Strategia ekstrakcji danych	15
2.1.4 Ocena jakości badań klinicznych.....	15
2.1.5 Metody oceny skuteczności leczenia	15
2.1.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia	16
2.1.7 Metaanaliza sieciowa	16
3 Wyniki przeglądu systematycznego	20
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	20
3.2 Opracowania wtórne	26
3.2.1 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	26
3.2.2 Raporty opublikowane na stronach agencji	27
3.2.3 Podsumowanie.....	28
3.3 Ocena ryzyka błędów systematycznego	28
3.3.1 Opisowa ocena ryzyka błędów systematycznego – badania pierwotne	28
3.3.2 Ocena przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR	31
4 Analiza wyników badań pierwotnych	32
4.1 Skuteczność leczenia	36
4.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	37
4.1.2 Przeżycie całkowite (OS).....	40
4.1.3 Odpowiedź na leczenie	43
4.1.4 Ocena jakości życia.....	50
4.2 Bezpieczeństwo leczenia	53
4.2.1 Zdarzenia niepożądane	55
5 Analiz efektywności praktycznej	58
6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	61
6.1 Badanie jednoramienne	61
6.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	61

7	Dyskusja i ograniczenia	62
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	62
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia	67
7.3	Wyniki innych analiz	71
7.4	Siła dowodów	72
7.5	Podsumowanie i wnioski	73
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	78
	Strategia wyszukiwania badań dla interwencji i komparatorów	78
	Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu	84
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	87
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	90
Aneks 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	102
Aneks 5.	Wyjściowe dane demograficzne.....	108
Aneks 6.	Przyczyny nieukończenia badania	112
Aneks 7.	Punkty końcowe uwzględnione w analizowanych badaniach.....	114
Aneks 8.	Podsumowanie metodyki badań.....	116
Aneks 9.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	121
Aneks 10.	Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.....	124
Aneks 11.	Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych	127
Aneks 12.	Kryteria RECIST	134
Aneks 13.	Skala ECOG.....	136
Aneks 14.	Skala Karnofsky'ego	137
Aneks 15.	Kwestionariusz FKSI-19	138
Aneks 16.	Kwestionariusz EQ-5D-5L.....	140
Aneks 17.	Kategorie rokownicze według MSKCC.....	141
Aneks 18.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	142
Aneks 19.	Formularz ekstrakcji danych.....	143
	Spis rysunków	144
	Spis tabel.....	145
	Bibliografia.....	148

Wykaz skrótów i akronimów

ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
b.d.	brak danych
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete Response</i>)
cRCC	rak jasonokomórkowy nerki (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
DALY	lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life Five Dimension Three Level Scale</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FKSI-DSR	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms</i>
FKSI-15	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-15</i>
FKSI-19	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IFN-α	interferon alfa
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
mTOR	inhibitory kinazy serynowo-treoninowej (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)

ULN	górna granica normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (PubMed), Embase (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. W oparciu o zidentyfikowane dowody przeprowadzono metaanalizę sieciową (kod analizy w programie R załączono do dokumentacji).

Własne statystyki porównawcze przedstawiono jedynie w zakresie analizy skuteczności. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań pod względem raportowanego profilu bezpieczeństwa, przejawiającą się jako:

- różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych;
- różnice w czasie ekspozycji na lek w poszczególnych badaniach uwzględnionych w ramach niniejszej analizy (szczególnie widoczne w badaniu METEOR, w którym pacjenci stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiące) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiące) oraz względem pacjentów z badania CheckMate 025, stosujących niwolumab (5,5 miesięcy);

w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa i ograniczono analizę działań niepożądanych do zestawienia częstości ich występowania.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 15 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 badań klinicznych:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- badanie AXIS (aksytynib vs sorafenib);
- badanie Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib);
- badanie CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus);
- badanie RECORD1 (ewerolimus vs placebo).

Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu z ewerolimusem (badanie METEOR) oraz porównania pośredniego kabozantynibu z niwolumabem, za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (badanie METEOR oraz CheckMate 025). Niemożliwe było natomiast przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem. Dwa zidentyfikowane badania w zakresie aksytynibu, dotyczyły jego porównania z sorafenibem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej wykonano oddzielny przegląd badań opublikowanych dla sorafenibu, w wyniku którego, do analizy włączono jedno dodatkowe badanie:

- badanie TARGET (sorafenib vs placebo).

Kabozantynib vs ewerolimus (porównanie bezpośrednie)

Badanie METEOR było jedynym, zidentyfikowanym badaniem, w którym oceniano kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Jego głównym celem było wykazanie wyższości kabozantynibu nad ewerolimusem w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Porównanie kabozantynibu z ewerolimusem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych, dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji: mediana 7,4 miesiący kabozantynib i 3,9 miesiący ewerolimus, HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,62) – pierwszorzędowy punkt końcowy,
- przeżycie całkowite: mediana 21,4 miesiący kabozantynib i 16,5 miesiący ewerolimus, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), w 24. miesiącu prawie połowa pacjentów z grupy kabozantynibu pozostała przy życiu (48% vs 31% pacjentów z grupy ewerolimusu);
- odpowiedź częściowa: 17,3% kabozantynib i 3,4% ewerolimus, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71);
- odpowiedź obiektywna (suma odpowiedzi częściowej i całkowitej): 17,3% kabozantynib i 3,4% ewerolimus, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71);
- progresja choroby: 12,4% kabozantynib i 26,8% ewerolimus, OR=0,39 (95% CI: 0,26; 0,58).

Również analiza przeprowadzona w wyszczególnionych podgrupach pacjentów wykazała przewagę kabozantynibu względem ewerolimusu. W przypadku większości analizowanych podgrup terapia kabozantynibem okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia w porównaniu do terapii ewerolimusem (w żadnej z grup nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus).

Ponadto, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi w grupie kabozantynibu wynosiła 1,91 miesiący (95% CI: 1,6; 11,0), natomiast w grupie ewerolimusu 2,14 miesiący (95% CI: 1,9; 9,2), co oznacza, że kabozantynib powoduje szybsze kurczenie guza. W przypadku pozostałych punktów końcowych (odpowiedź całkowita, stabilizacja choroby) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej ewerolimusem.

Dodatkowo w przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimusem analizowano również punkty końcowe związane z jakością życia. Wyniki dotyczące jakości życia wyodrębniono z raportu CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*). W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach kwestionariusza FKSI-19 (wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus). Również Index EQ oraz EQ VAS, oceniane w poszczególnych punktach czasowych, na ogół nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należą: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%). Dane z badania METEOR wykazały, że kabozantynib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badanych grupach, przy czym czas ekspozycji pacjentów na kabozantynib był dłuższy (różnica 3,9 miesiący) względem czasu ekspozycji pacjentów na ewerolimus.

Kabozantynib vs aksytynib (porównanie pośrednie)

Do badań AXIS oraz Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib) włączano pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem bądź cytokinami. Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy, populację docelową stanowią pacjenci po nieskuteczności uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w tym pacjenci po nieskuteczności sunitynibu. W związku z powyższym dla porównania kabozantynibu z aksytynibem dodatkowo analizowano wyniki uzyskane jedynie w podgrupie pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem.

Porównanie kabozantynibu z aksytynibem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji:
 - o wariant I: wszyscy pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015: HR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,88);
 - o wariant II: pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem: HR=0,54 (95% CI: 0,33; 0,85);
- stabilizacja choroby: OR=2,28 (95% CI: 1,18; 4,47);
- progresja choroby: OR=0,38 (95% CI: 0,18; 0,82).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (przeżycie całkowite, odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej aksytynibem, chociaż HR oszacowane dla OS faworyzowało kabozantynib (HR=0,67 [0,43; 1,05]).

W przypadku aksytynibu (badanie AXIS oraz Qin 2015) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia) należą: podwyższona AST (35%), podwyższona ALT (34%) oraz zmęczenie (34%).

Kabozantynib vs niwolumab (porównanie pośrednie)

Porównanie kabozantynibu z niwolumabem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji: HR=0,58 (95% CI: 0,45; 0,75);
- stabilizacja choroby: OR=2,74 (95% CI: 1,80; 4,18);
- progresja choroby: OR=0,28 (95% CI: 0,17; 0,46).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (przeżycie całkowite, odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej niwolumabem, chociaż HR oszacowane dla OS faworyzowało kabozantynib (HR=0,90 [0,65; 1,26]).

W przypadku niwolumabu (badanie CheckMate 025) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia) należy zmęczenie (34%).

Wnioski

Cabometyx® (kabozantynib) jest nową, doustną terapią, wskazaną do stosowania w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Obecnie, jest on pierwszym oraz jedynym preparatem stosowanym w II linii leczenia RCC, dla którego uzyskano wyniki istotne statystycznie w zakresie trzech głównych punktów końcowych: OS, PFS oraz ORR względem standardowego leczenia.

Podsumowując, badanie METEOR wykazało, że Cabometyx® oferuje niespotykaną dotąd skuteczność, w grupie pacjentów reprezentujących populację z rzeczywistej praktyki klinicznej tj. w grupie pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego. Wyniki istotne statystycznie na korzyść kabozantynibu (Cabometyx®), dowodzą o jego wyższości względem stosowanego do tej pory standardowego schematu leczenia – ewerolimusu. Najnowsze europejskie (EAU, ESMO) oraz amerykańskie (NCCN) wytyczne z 2016 roku, zostały zaktualizowane o wnioski płynące z badania METEOR. W wytycznych NCCN oraz ESMO podkreślono, że kabozantynib (Cabometyx®), powinien być stosowany w pierwszej kolejności względem ewerolimusu oraz aksytynibu. Natomiast, w przypadku gdy dostępne są oba schematy leczenia tj. kabozantynib oraz niwolumab, rekomendowana jest którakolwiek z wyżej wymienionych substancji czynnych (wytyczne ESMO) [rekomendacja I, A]. W wytycznych *European Association of Urology* (EAU) podkreślono z kolei, że kabozantynib powinien być lekiem z wyboru u pacjentów z mRCC, u których nastąpiła progresja po jednej lub dwóch liniach terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) [rekomendacja stopnia A].

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu do aksytynibu, niwolumabu i ewerolimusu. Skuteczność terapii kabozantynibem jest wyższa w stosunku do obecnie refundowanych ewerolimusu oraz aksytynibu, a także w stosunku do będącego aktualnie przedmiotem postępowania refundacyjnego niwolumabu.

Słowa kluczowe

kabozantynib, zaawansowany rak nerkowokomórkowy, analiza efektywności klinicznej

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

Zamieszczony poniżej schemat PICO ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (APD Cabometyx).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx [®]).
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none">• Ewerolimus;• Aksytynib;• Niwolumab. Komparatory wykorzystane na użytek metaanalizy sieciowej*: <ul style="list-style-type: none">• Sorafenib;• Placebo.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite;• przeżycie bez progresji choroby;• odpowiedź na leczenie;• jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

* w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, bądź badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego kabozantynibu z aksytynibem, w związku z czym konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo.

2 Metodyka

2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

2.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - PubMed (Medline);
 - EMBASE;
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - *Center for Reviews and Dissemination*;
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem 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>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono w dniach: 16.09-21.09.2016.

Przeszukiwanie baz Medline (Pubmed) i EMBASE prowadzono z wykorzystaniem różnych filtrów w poszczególnych bazach (w przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania). W przypadku wyszukiwania opracowań pierwotnych w bazie Medline (Pubmed) zastosowano filtr Cochrane pozwalający na zawężenie wyników do badań RCT. Cochrane nie zdefiniował takiego filtra dla bazy EMBASE, w związku z czym posłużono się filtrami wbudowanymi w bazę.

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

2.1.2 Kryteria włączenia/wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały przedstawione w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z kryteriami wymienionymi w tabeli zamieszczonej poniżej (kryteria dotyczące selekcji badań pierwotnych).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).	Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej żadnej terapii systemowej dotyczącej leczenia raka nerkowokomórkowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• Kabozantynib stosowany w dawce 60 mg raz na dobę. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) nieemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, możliwość zmniejszenia dawkowania (zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym [B.10. program lekowy]) i (lub) tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.	Kabozantynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg raz na dobę (1 raz dziennie 2 tabletki zawierające 5 mg albo 1 raz dziennie 1 tabletkę zawierającą 10 mg);• Aksytynib stosowany w dawce 5 mg dwa razy na dobę;• Niwolumab stosowany w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawany dożylnie w ciągu 60 minut co dwa tygodnie. Komparatory wykorzystane na użytek metaanalizy sieciowej*: <ul style="list-style-type: none">• Sorafenib stosowany w dawce 400 mg dwa razy na dobę;• Placebo. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) nieemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych podczas stosowania którejkolwiek z wyżej wymienionych technologii opcjonalnych, możliwość zmniejszenia daw-	Aksytynib, niwolumab, ewerolimus, sorafenib podawane w innych dawkach niż dopuszczone w ramach wnioskowanego programu lekowego.

	kowania (zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym [B.10. program lekowy]) i (lub) tymczasowe przerwanie leczenia danym produktem leczniczym.	
Punkty końcowe	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych (PFS, OS, odpowiedź na leczenie), bądź raportowano je w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, z grupą kontrolną; • Analizy przeprowadzone w wybranych podgrupach pacjentów bądź analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których oprócz wyników przedstawionych dla analizowanych subpopulacji, zawarto również wyniki (nie raportowane w głównych publikacjach) dla całkowitej populacji biorącej udział w badaniu, bądź dla subpopulacji pacjentów wyszczególnionej również w ramach niniejszej analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej;** • Badania retrospektywne, analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których przedstawiono jedynie wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów, które nie zostały wyszczególnione w ramach niniejszej analizy, bądź przedstawiono wyniki stratyfikowane w zależności od określonego czynnika (np. wiek pacjentów); • Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; • Badania pogładowe; • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

* w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, bądź badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego kabozantynibu z aksytynibem, w związku z czym konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo;

** wyjątek stanowią badania dla ocenianej interwencji – kabozantynibu. W przypadku kabozantynibu w ramach niniejszej analizy uwzględniano również badania jednoramienne w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Poszukiwano również opracowań wtórnych dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, The Cochrane Library);
- zawierały informacje na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów.

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych, nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały przedstawione w formie pełnej publikacji.

W przypadku badań wtórnych, kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- przeglądy niespełniające kryterium przeglądu systematycznego, tj. przeglądy przeprowadzone przez jednego autora bądź przeglądy nieprzeprowadzone w żadnej z 3 wymienionych baz danych;
- przeglądy o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o bazach, strategii);
- przeglądy, do których autorzy nie włączyli żadnych badań dla kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów.

2.1.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (B.Sz.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem poprawności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Dane ekstrahowano jedynie z pełnotekstowych publikacji (odrzucono abstrakty).

2.1.4 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane (Cochrane Handbook), natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR (skala AMSTAR). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu badania;
- opisu użytych metod statystycznych;
- uzasadnienia liczebności populacji;
- opisu udziału sponsora;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (B.Sz. i T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.1.5 Metody oceny skuteczności leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki dotyczące progresji oraz przeżywalności przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), hazardu względnego (*hazard ratio*, HR) oraz 95% przedziału ufności (95% CI) i wartości p. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (*Chi-Square Mantel-Haenszel*), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności oraz wartości NNTB, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiono

w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

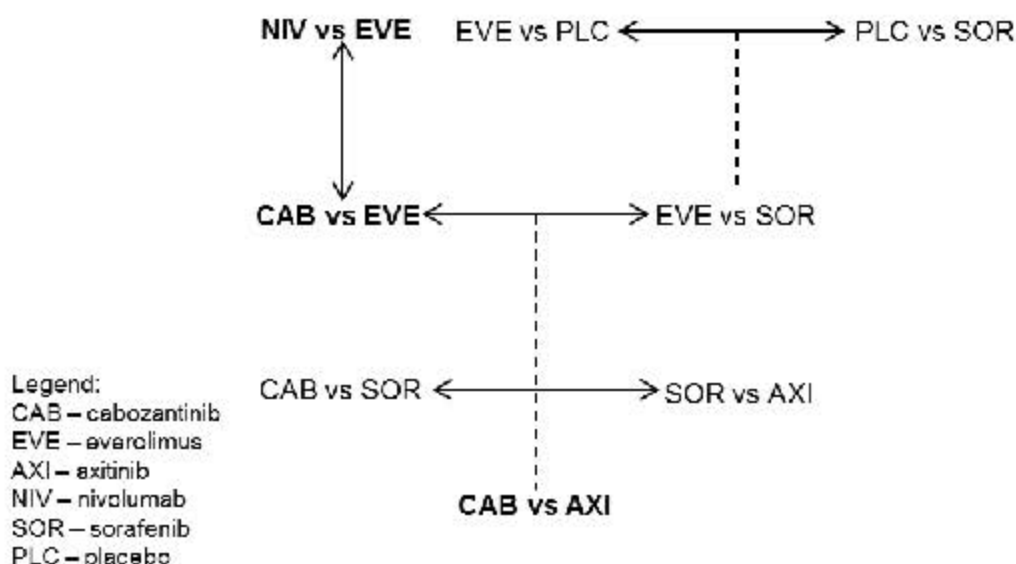
2.1.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (patrz punkty wymienione powyżej) odstąpiono od przedstawiania statystyk.

2.1.7 Metaanaliza sieciowa

W niniejszej analizie zdecydowano się przeprowadzić porównanie kabozantynibu ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi (zwłaszcza z aksytynibem) za pomocą metaanalizy sieciowej. Utworzoną sieć przedstawiono na rycinie poniżej.

Rys. 1. Metaanaliza sieciowa.



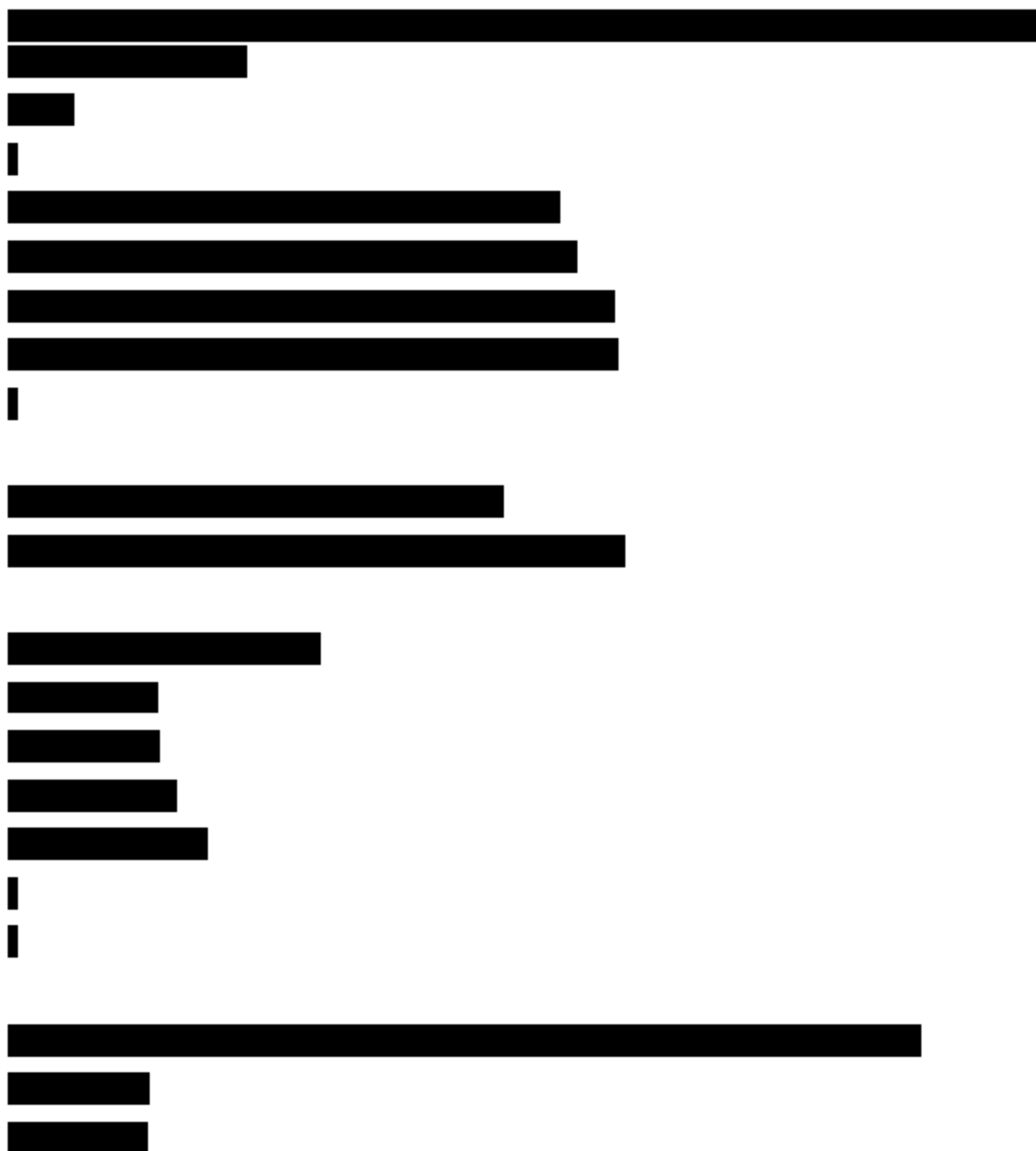
2.1.7.1 Proces estymacji

Ocenę skuteczności względnej porównywanych leków wykonano z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego. Założono, że efekt obserwowany w badaniu (obserwowana wartość HR lub obserwowana liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany binarny punkt końcowy) generowany jest z rozkładu prawdopodobieństwa. Założono, że logarytm HR dany jest rozkładem normalnym, o odchyleniu standardowym zgodnym z oszacowaniem błędu w badaniu, zaś liczba pacjentów (u których wystąpił binarny punkt końcowy) dana jest rozkładem dwumianowym.

Z uwagi na niewielką liczbę badań, a w szczególności niewielką liczbę badań z tą samą parą porównywanych leków, przyjęto model efektów stałych. Model efektów stałych przyjęto także dlatego, jest on w praktyce (w przypadku braku cykli w sieci dowodów) równoważny podejściu z wykorzystaniem metody Buchera, wskazywanej w pierwszej kolejności jako rekomendowanej w wytycznych AOTMIT. W analizie przyjęto nieinformatywne rozkłady *a priori*, żeby uzyskane rezultaty w jak największym stopniu oprzeć na obserwowanych wynikach badań.

W modelowaniu wykorzystano podejście MCMC (teoria łańcuchów markowa Monte Carlo). Kod zaimplementowano w języku JAGS i uruchamiano z poziomu programu R. Wyniki oparto na wartościach 50 000 iteracji (wzięto co piątą iterację, żeby zredukować problem z ewentualną korelacją wartości — ang. *thinning*), przy czym uwzględniono 50 000 obserwacji wstępnych (ang. *burn in*).

Powyższe podejście pozwala na oszacowanie wartości HR oraz OR (dla punktów binarnych) między wszystkimi lekami występującymi w sieci. Jako wartość punktową oszacowania przyjęto medianę rozkładu *a posteriori*, jako granice 95% przedziału wiarygodności (odpowiednik przedziału ufności w analizie bayesowskiej, ang. *95% credible interval, 95%CI*) przyjęto percentyle 2,5 i 97,5 rozkładu *a posteriori*. Dodatkowo obliczono dla każdego analizowanego leku prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najkorzystniejszy spośród rozważanych.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

!

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

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 2.1.2.

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

Opracowania pierwotne

W toku przeszukiwań baz danych 695 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, 40 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 15 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 badań klinicznych.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu włączono:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus), do którego zidentyfikowano 2 publikacje:
 - Choueiri 2015 – wyniki pierwszej zaplanowanej analizy;
 - Choueiri 2016 – ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
- badanie AXIS (aksytynib vs sorafenib), do którego zidentyfikowano 5 publikacji:
 - Rini 2011 – pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 31.08.2010);
 - Motzer 2013 – ostateczne wyniki w zakresie OS, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
 - Escudier 2014 – analiza *post hoc* pacjentów stratyfikowanych w zależności od rodzaju wcześniej stosowanej terapii (tj. pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii sunitynibem (populacja spełniająca kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem rodzaju wcześniej stosowanej terapii – pacjenci po niepowodzeniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [VEGF]), bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii cytokinami);
 - Ueda 2013 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów zrekrutowanych w Japonii, oprócz wyników dotyczących pacjentów z Japonii w publikacji Ueda 2013 przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji (w tym ORR uzyskane w populacji pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem);
 - Cella 2013 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu AXIS;
- badanie Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib), do którego zidentyfikowano 1 publikację;

- o Qin 2015 – badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Azji;
- badanie CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus), do którego zidentyfikowano 2 publikacje:
 - o Motzer 2015 – główna publikacja;
 - o Cella 2016 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate 025;
- badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo), do którego zidentyfikowano 6 publikacji:
 - o Motzer 2008 – pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 15.10.2007);
 - o Motzer 2010 – ostateczne wyniki w zakresie OS, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
 - o Korhonen 2012 – wyniki w zakresie OS z korektą wpływu *cross-over*;
 - o Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1). W publikacji Porta 2012 oprócz wyników dotyczących pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji (w tym PD, punkt, którego nie uwzględniono w głównej publikacji);
 - o Beaumont 2011 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu RECORD-1.

Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMIT (AOTMIT 2016), wszystkie powyżej wymienione badania, sklasyfikowano jako badania eksperymentalne klasa IIA – poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją.

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu z ewerolimusem (badanie METEOR) oraz porównania pośredniego kabozantynibu z niwolumabem, za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (badanie METEOR oraz CheckMate 025). Niemożliwe było natomiast przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem. Dwa zidentyfikowane badania dotyczące aksytynibu stanowiły porównanie z sorafenibem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej wykonano oddzielny przegląd badań opublikowanych dla sorafenibu, uwzględniając kryteria włączenia i wykluczenia przedstawione w rozdziale 2.1.2.

W toku przeszukiwań baz danych, 1009 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, 27 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 3 opracowania pierwotne, które dotyczyły 1 badania klinicznego.

Podsumowując, w celu porównania kabozantynibu względem aksytynibu, do analizy włączono jedno dodatkowe badanie:

- badanie TARGET (sorafenib vs placebo), do którego zidentyfikowano 3 publikacje:
 - o Escudier 2007 – główna publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 05.2005);

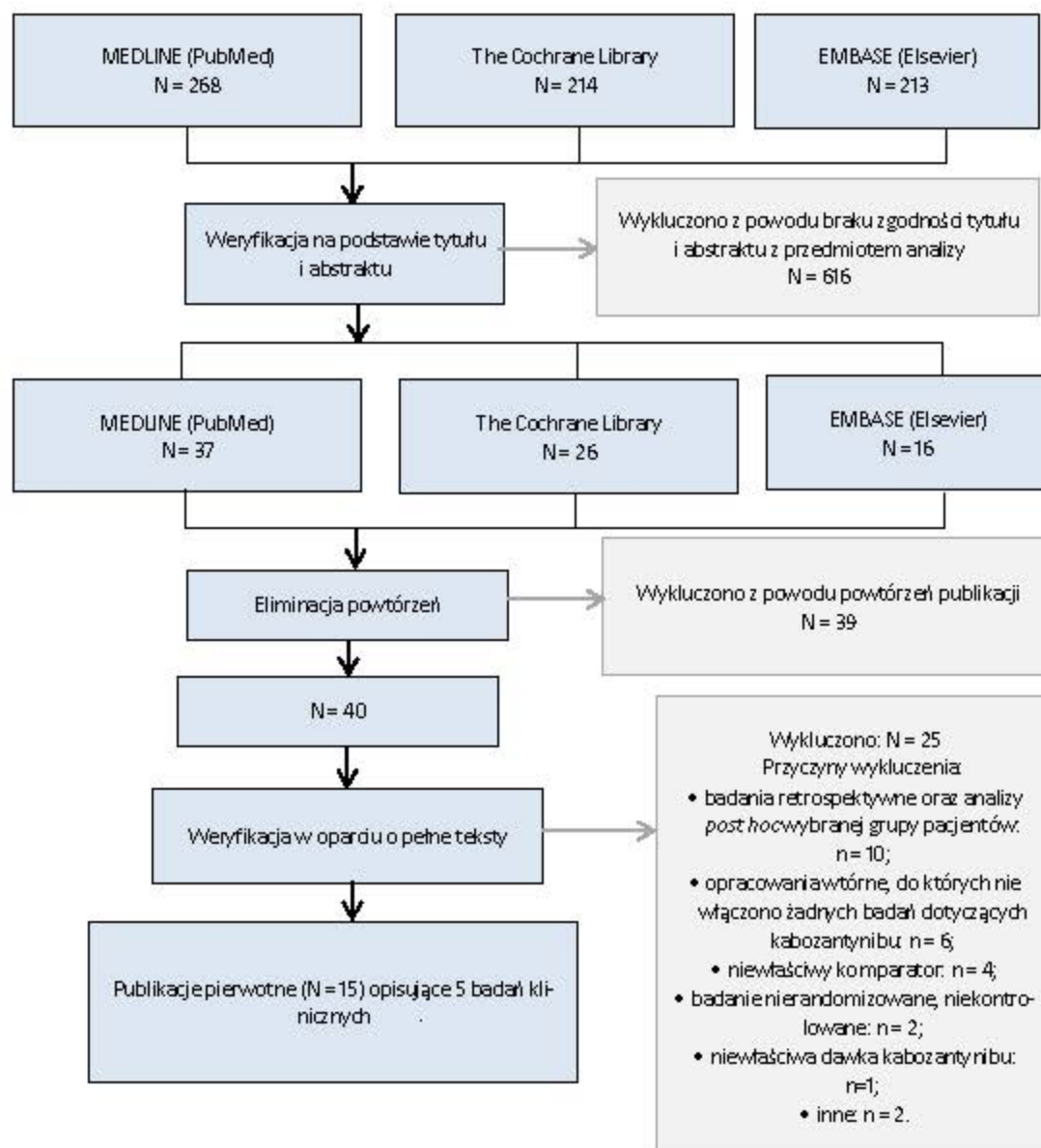
- o Escudier 2009 – ostateczne wyniki w zakresie OS, aktualizacja bezpieczeństwa;
- o Bukowski 2007 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu TARGET.

Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMIT (AOTMIT 2016), badanie TARGET, podobnie jak pozostałe badania uwzględnione w niniejszej analizie, sklasyfikowano jako badanie eksperymentalne klasa IIA – poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją.

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 clinicaltrials.gov oraz rejestru *EU Clinical Trials Register* dostępnego na stronie clinicaltrialsregister.eu przedstawiono w aneksie w aneksie 11.

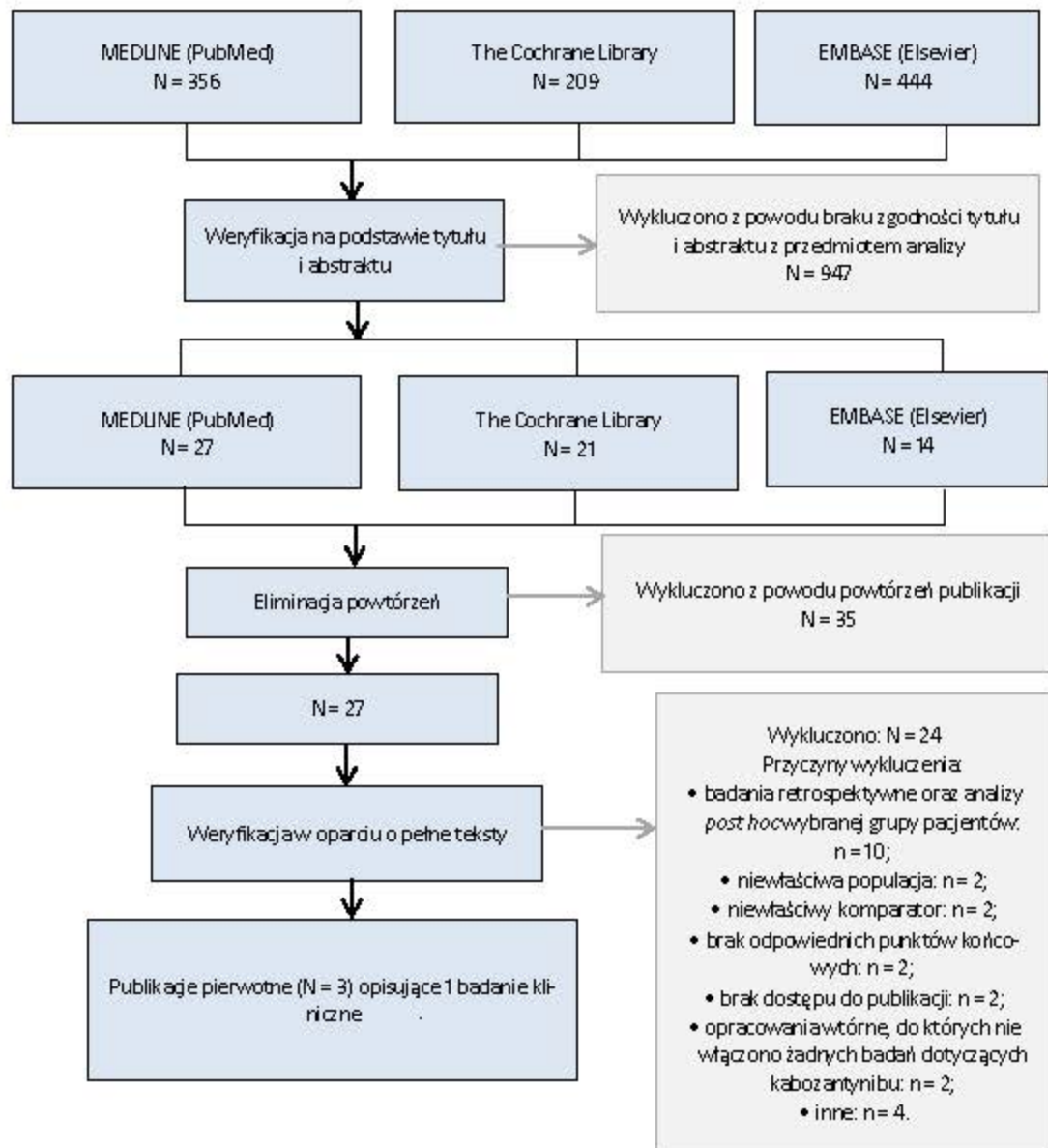
Diagramy przedstawiające proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla kabozantynibu, aksytynibu, niwolumabu, ewerolimusu) – diagram QUORUM.



Źródło: Moher 1999

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla sorafe-nibu) – diagram QUORUM.



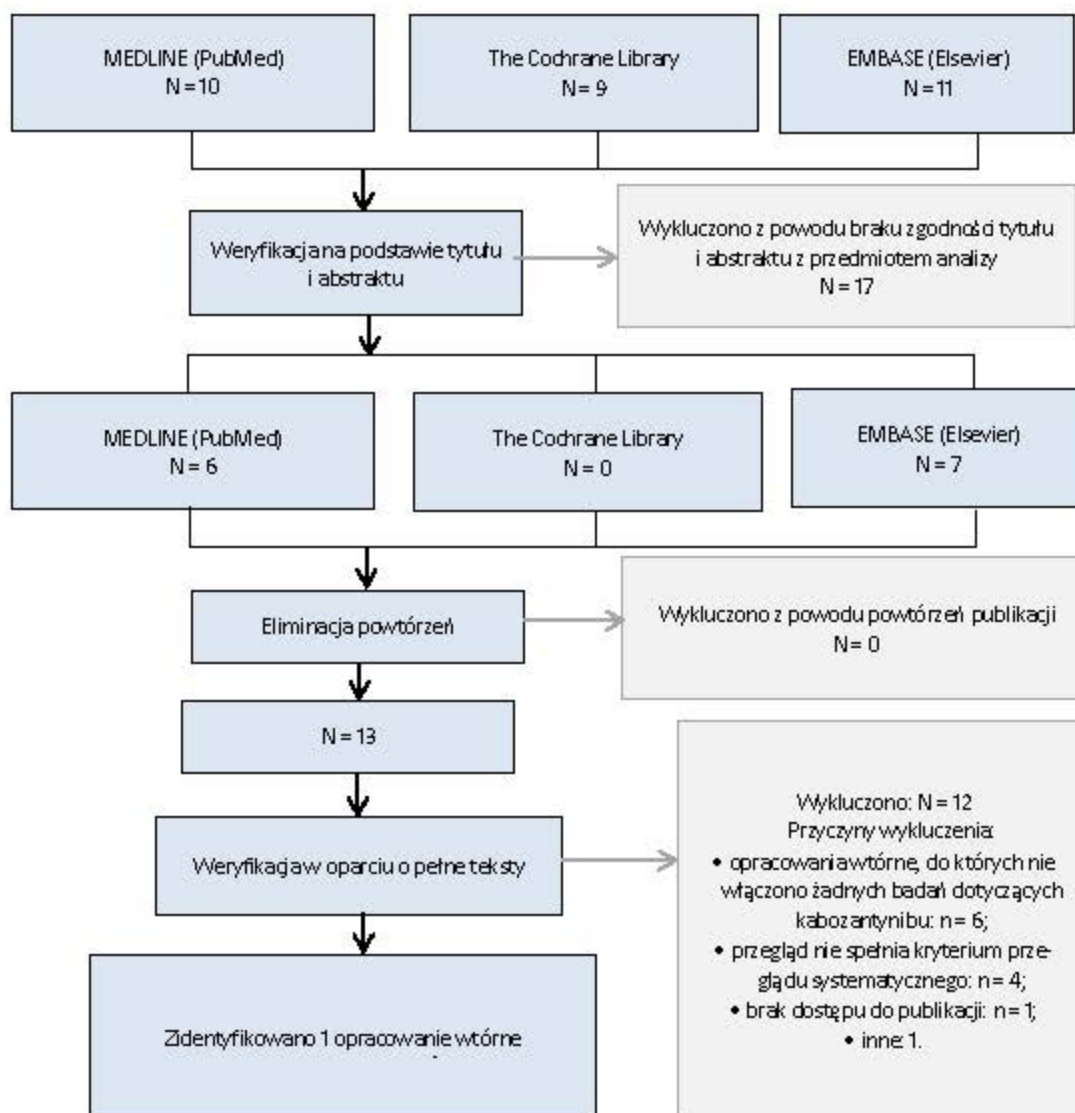
Źródło: Moher 1999

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 2.1.2) 30 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, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia. Ostatecznie do analizy włączono 1 opracowanie wtórne, które szczegółowo omówiono w rozdziale 3.2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMIT (AOTMIT 2016), zidentyfikowane opracowanie wtórne (Porta 2016) sklasyfikowano jako przegląd systematyczny RCT klasa IB – systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.*

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono poniżej.

Tab. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram QUORUM.



Źródło: Moher 1999

* W Porta 2016 oprócz badań RCT, autorzy uwzględnili również badania jednoramienne oraz badania retrospektywne, więc nie do końca spełnia on kryteria podtypu badań IB.

3.2 Opracowania wtórne

3.2.1 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Do przeglądu włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, The Cochrane Library);
- zawierały informację na temat analizowania danych, przez co najmniej 2 autorów.

Łącznie zidentyfikowano jedno opracowanie spełniające powyższe kryteria:

- Porta 2016.

Informacje zawarte w publikacji Porta 2016 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tab. 4. Opracowania wtórne.

Bada- nie	Źródło finan- sowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Porta 2016	Brak informac- ji na temat źródeł finan- sowania; opi- sano konflikt interesów.	Cel: ocena terapii celowanych sto- sowanych w leczeniu raka nerkowoko- mórkowego (zwłaszcza schemat- ów stosowanych w II i III linii lecze- nia). Przeszukane bazy: Medline, materiały z konferencji urolo- gicznych (EAU, AUA) oraz onkolo- gicznych (ASCO, ESMO). Przedział czasu ob- jętego wyszukiwa- niem: w przypadku konferencji, mate- riały opublikowane od 2005 roku.	Populacja: pacjenci z rakiem nerkowoko- mórkowym po niepo- wodzeniu I linii lecze- nia. Interwencja: terapie celowane na czynnik wzrostu śródbłonka na- czyniowego (VEGF) (w tym kabozantynib) oraz inhibitory mTOR. Komparator: brak da- nych. Metodyka: autorzy przeglądu Porta 2016 nie uwzględnili w swo- jej analizie badań doty- czących pojedynczych przypadków.	Włączone badania: METEOR, AXIS, CheckMate 025, RECORD- 1, INTORSECT, SWITCH-1, RE- CORD-3, RECORD-4, REACT, GOLD, badania dotyczące rze- czywistej praktyki.* Wyniki: Autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników, jedynie w formie ta- belarycznej (bądź w formie opi- sowej) przedstawili wyniki uzy- skane w poszczególnych bada- niach uwzględnionych w prze- glądzie: <ul style="list-style-type: none"> • METEOR – PFS: HR=0,58 (95% CI: 0,45; 0,75, p=0,002), kabozantynib: 7,4 miesiące, ewerolimus: 3,8 miesiące; • AXIS – PFS: HR=0,67 (95% CI: 0,54; 0,81, p=<0,0001), aksytynib: 6,7 miesiące, so- rafenib: 4,7 miesiące; • CheckMate 025 – PFS: HR=0,88 (95% CI: 0,75; 1,03, p=0,11), niwolumab:

				<p>4,6 miesięcy, ewerolimus: 4,4 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • RECORD-1 – PFS: HR=0,32 (95% CI: 0,25; 0,41, p=<0,001), ewerolimus: 4,9 miesięcy, placebo: 1,9 miesięcy. <p>Wnioski:</p> <p>Rozwój terapii celowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz inhibitorów mTOR przyczynił się do poprawy w zakresie leczenia zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego. Autorzy przeglądu Porta 2016 podkreślili, że nowo opublikowane badania (METEOR oraz CheckMate 025), mogą przyczynić się do zmiany dotychczas stosowanych schematów leczenia zaawansowanego raka nerki.</p>
--	--	--	--	--

EAU – *European Association of Urology*; AUA – *American Urological Association*; ASCO – *American Society of Clinical Oncology*; ESMO – *European Society for Medical Oncology*; * w tabeli zamieszczonej powyżej omówiono jedynie badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

3.2.2 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przejrano również bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* (posłużono się słowem kluczowym: cabozantinib). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) opublikowanych w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Data ostatniego przeszukiwania: 02.01.2017.

Na stronach agencji nie odnaleziono żadnych raportów HTA odnoszących się do kabozantynibu (Cabometyx[®]) stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (wynika to najprawdopodobniej z faktu, że kabozantynib stosunkowo niedawno uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu – lipiec 2016 oraz rejestrację FDA w kwietniu 2016 roku). Na stronie brytyjskiej agencji NICE (NICE 2017), szkockiej agencji SMC (SMC 2017), niemieckiej agencji G-BA (G-BA 2017) oraz IQWiG (IQWiG 2017) zamieszczono informację o przygotowywanej ocenie kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym – przewidywana data publikacji: czerwiec 2017 roku (NICE 2017) oraz połowa kwietnia 2017 roku (G-BA 2017).

Dodatkowo, na stronie brytyjskiej agencji: *National Horizon Scanning Centre* (NHSC) odnaleziono dokument zawierający opis kabozantynibu stosowanego w II linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Niniejszy dokument został opracowany w maju 2015 roku

(nie były wówczas dostępne wyniki z badania METEOR, w którym oceniano kabozantynib stosowany w populacji pacjentów z zaawansowanym RNK). Stanowi on skrócony przegląd informacji dotyczących kabozantynibu. Autorzy niniejszego raportu, zaznaczyli, że w przypadku dopuszczenia do obrotu, kabozantynib stanowiłby dodatkową opcję leczenia pacjentów z RNK, u których nastąpił nawrót choroby mimo zastosowanej pierwszej linii leczenia (NHSC 2015).

3.2.3 Podsumowanie

W toku przeszukiwania baz danych (PubMed, The Cochrane Library, Embase) zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – Porta 2016 oraz nie zidentyfikowano żadnego raportu HTA, dotyczącego oceny kabozantynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Niewielka liczba opracowań wtórnych, w których autorzy uwzględnili badanie dotyczące kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, może wynikać z faktu, że wyniki badania METEOR zostały opublikowane stosunkowo niedawno (pierwsza publikacja dotycząca badania METEOR pochodzi z listopada 2015 roku).

Autorzy opracowania Porta 2016 uwzględnili w swoim przeglądzie m.in. następujące badania (oprócz badań wymienionych poniżej, w Porta 2016 uwzględniono również inne badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy):

- METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- AXIS (aksytynib vs sorafenib);
- CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus);
- RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Autorzy Porta 2016 nie wykonali syntezy ilościowej wyników badań pierwotnych. Przedstawili jedynie w formie tabelarycznej oraz w sposób opisowy wyniki raportowane w poszczególnych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie. Na podstawie wyników badania METEOR, można wywnioskować, że kabozantynib przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia bez progresji względem ewerolimusu (wynik istotny statystycznie na korzyść kabozantynibu). Brak wykonanej syntezy ilościowej wyników uniemożliwia porównanie kabozantynibu względem pozostałych interwencji, tj. niwolumabu, aksytynibu.

3.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego

3.3.1 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego – badania pierwotne

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;

- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Badania: METEOR, AXIS, Qin 2015, RECORD-1 oraz TARGET cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań METEOR, AXIS oraz Qin 2015 przyczyną jest otwarty charakter badań (brak zaślepienia). Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET nieznane ryzyko błędu systematycznego wiąże się z brakiem informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji. Badanie CheckMate 025 cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z brakiem zaślepienia oceny efektów.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w aneksie 9. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Błąd selekcji (ang. *selection bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane (badania METEOR, AXIS, Qin 2015, CheckMate 025, RECORD-1, TARGET), podano metodę randomizacji pozwalającą na przypadkowe umieszczenie pacjentów w poszczególnych grupach:

- METEOR – randomizacja za pomocą *Interactive Voice Record System* (IVRS) lub *Interactive Web Record System* (IWRS), zastosowano stratyfikację względem liczby wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF (1 vs ≥2), oraz kategorii rokowniczej wg MSKCC (korzystna, pośrednia, niekorzystna) (Protokół METEOR);
- AXIS – kod randomizacji wygenerowany przez niezależną grupę do spraw randomizacji za pomocą metody permutowanych bloków, zastosowano stratyfikację względem stopnia sprawności wg ECOG (0 vs 1) oraz rodzaju wcześniej stosowanego leczenia (sunitynib, bewacyzumab, temsyrolimus lub cytokiny);
- Qin 2015 – kod randomizacji wygenerowany przez centralnego administratora do spraw randomizacji za pomocą metody permutowanych bloków, zastosowano stratyfikację względem stopnia sprawności wg ECOG oraz rodzaju wcześniej stosowanego leczenia;
- CheckMate 025 – randomizacja blokowa, zastosowano stratyfikację względem regionu (Stany Zjednoczone lub Kanada, Wschodnia Europa, reszta świata), kategorii rokowniczej wg MSKCC oraz liczby wcześniej stosowanych antyangiogennych schematów leczenia (1 vs 2);
- RECORD-1 – randomizacja za pomocą metody permutowanych bloków, zastosowano stratyfikację względem kategorii rokowniczej wg MSKCC (korzystna, pośrednia, niekorzystna) oraz liczby wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF (1 vs 2);
- TARGET – randomizacja blokowa, zastosowano stratyfikację względem kategorii rokowniczej wg MSKCC (korzystna, pośrednia) oraz kraju pochodzenia pacjentów.

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji przedstawiono jedynie w badaniu AXIS oraz Qin 2015 (randomizacja przeprowadzona przez niezależną grupę/centralnego administratora do spraw randomizacji). Również ze względu na naturę metody IVRS/IWRS można założyć, że w badaniu METEOR, w którym była ona stosowana, ryzyko błędu wynikające z niepoprawnego ukrycia kodu randomizacji jest niskie. W pozostałych badaniach brak jest jakichkolwiek danych na ten temat, przez co ryzyko określono jako nieznane.

Błąd wykonania (ang. *performance bias*)

Cztery badania włączone do analizy nie były zaślepienie: METEOR, AXIS, Qin 2015, CheckMate 025. Ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że w większości badań (oprócz badania CheckMate 025) wyniki oceniane były przez niezależny komitet do spraw radiologii (patrz informacja przedstawiona poniżej), brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność raportowanych wyników. Brak zaślepienia może rzutować przede wszystkim na wyniki pomiaru jakości życia pacjentów. W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia badaczy i badanych w badaniu METEOR, AXIS oraz Qin 2015 określono jako nieznane, natomiast w przypadku badania CheckMate 025 jako wysokie (ze względu na fakt, że wszystkie wyniki oceniane były przez niez zaślepionego badacza, co może wpłynąć na wiarygodność oceny progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie).

Dwa pozostałe badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy: RECORD-1 oraz TARGET określone są jako *double-blind*. Zarówno uczestnicy badania, jak i osoby przeprowadzające badanie nie miały dostępu do kluczowych informacji na temat przypisanego schematu leczenia. W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia badaczy i badanych w badaniu RECORD-1 oraz TARGET określono jako niskie.

Błąd detekcji (ang. *detection bias*)

W przypadku większości badań włączonych do niniejszej analizy, końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii. Dodatkowo w badaniu METEOR oraz TARGET bezpieczeństwo było również oceniane przez niezależną komisję działającą w zakresie monitorowania bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi badanie CheckMate 025, w którym wyniki były oceniane jedynie przez niez zaślepionego badacza, z tego względu ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z zaślepieniem oceny efektów w przypadku badania CheckMate 025 określono jako wysokie.

Błąd selekcji (ang. *attrition bias*)

We wszystkich analizowanych badaniach przeprowadzono analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) (analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub w grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku). We wszystkich badaniach opisano przyczyny nieukończenia badania. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu danej przyczyny były zbilansowane pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych określono jako niskie (dla wszystkich badań uwzględnionych w niniejszej analizie).

Błąd raportowania (ang. *reporting bias*)

We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zraportowanymi) określono jako niskie.

3.3.2 Ocena przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR

Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR (skala AMSTAR). Szczegółowa ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR znajduje się w aneksie 10.

Przegląd Porta 2016, uzyskał 1 punkt w skali AMSTAR, został on sklasyfikowany jako przegląd o niskiej jakości. Autorzy przeglądu Porta 2016 przeszukali tylko jedną bazę danych (co było zgodne z założonymi w niniejszej analizie kryteriami włączenia opracowań wtórnych – patrz rozdział 2.1.2), nie wykonali metaanalizy sieciowej wyników. Przegląd Porta 2016 był jedynym zidentyfikowanym przeglądem, w którym autorzy uwzględnili badanie METEOR (badanie oceniające kabozantynib, przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów), z tego względu, mimo uzyskania niskiej oceny wg AMSTAR, został on uwzględniony w ramach niniejszej analizy.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W przypadku leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) technologiami opcjonalnymi dla kabozantynibu są ewerolimus, aksytynib i niwolumab.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji – badanie METEOR, w którym bezpośrednio porównano kabozantynib z ewerolimusem. W celu porównania kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi (niwolumab, aksytynib), zwłaszcza z aksytynibem, konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej.

Kabozantynib vs ewerolimus

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie – METEOR (dwie publikacje wraz z suplementem, raport CHMP), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu względem ewerolimusu. Do niniejszego badania zakwalifikowano 658 pacjentów:

- 330 pacjentów do grupy kabozantynibu (kabozantynib stosowany w dawce 60 mg/dobę, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg), przy czym 331 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę kabozantynibu; średnia intensywność dawki wyniosła 75,25% (SD=21,787) (raport CHMP);
- 328 pacjentów do grupy ewerolimusu (ewerolimus stosowany w dawce 10 mg/dobę, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg), przy czym 322 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ewerolimusu; średnia intensywność dawki wyniosła 83,90% (SD=19,834) (raport CHMP).

Leczenie kontynuowano, dopóki pacjenci odnosili korzyści kliniczne (wg opinii badacza) bądź do czasu wystąpienia nadmiernej toksyczności. Pacjenci mogli kontynuować leczenie (pomimo wystąpienia potwierdzonej radiologicznie progresji [RECIST 1.1]) tak długo, jak badacz uważał, że pacjent nadal odnosi korzyści kliniczne ze stosowanego leczenia. W badaniu METEOR pacjenci nie mogli zmieniać przypisanej losowo metody leczenia, tj. *cross-over* było niedozwolone.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov, badanie METEOR nie zostało jeszcze zakończone (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 02.2017 (NCT01865747).

Do badania METEOR zidentyfikowano dwie publikacje:

- Choueiri 2015 – wyniki pierwszej zaplanowanej analizy; w zakresie oceny skuteczności leczenia (PFS, odpowiedź na leczenie), główna analiza objęła pierwszych 375 pacjentów zrandomizowanych do badania (data odcięcia danych: 22.05.2015), nie osiągnięto OS (OS oceniane w populacji 658 pacjentów);
- Choueiri 2016 – ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy (data odcięcia danych: 31.12.2015), zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych (PFS i odpowiedź na leczenie (data odcięcia danych: 22.05.2015, wyniki oceniane w populacji ogólnej: 658 pacjentów), bezpieczeństwo [data odcięcia danych: 31.12.2015]).

W ramach niniejszej analizy, ekstrahowano dane z najnowszej publikacji – Choueiri 2016. Analizie poddano wyniki ocenione jedynie przez niezależny komitet do spraw radiologii (nie uwzględniono wyników ocenianych przez niezależnego badacza).

Analiza statystyczna w badaniu METEOR:

- oszacowano, że potrzeba 259 zdarzeń progresji lub zgonu, by wykazać polepszenie mediany PFS z 5 miesięcy do 7,5 miesiąca (HR=0,667), z mocą statystyczną 90%, przy założeniu poziomu istotności $p=0,05$;
- oszacowano, że potrzeba 408 zdarzeń zgonu, by wykazać polepszenie mediany OS z 15 miesięcy do 20 miesięcy (HR=0,75), z mocą statystyczną 80%, przy założeniu poziomu istotności $p=0,04$. Całkowity błąd I rodzaju kontrolowano przy użyciu funkcji wydatkowania błędów I rodzaju Lan i DeMetsa, $p \leq 0,0163$.

Kabozantynib vs aksytynib

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, bądź badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego kabozantynibu z aksytynibem, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie AXIS oraz Qin 2015, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu względem sorafenibu oraz badania wykorzystane na użytek metaanalizy sieciowej: RECORD-1 (ewerolimus vs placebo) oraz TARGET (sorafenib vs placebo). Podsumowując:

- do badania AXIS włączono 723 pacjentów:
 - 361 pacjentów do grupy aksytynibu (aksytynib stosowany w dawce 5 mg 2x/dobę (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 3 mg 2x/dobę, a następnie do 2 mg 2x/dobę; w przypadku pacjentów, u których przez 2 kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > 2. stopnia dopuszczono zwiększenie dawki do 7 mg 2x/dobę [z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg], a następnie do 10 mg 2x/dobę), przy czym 359 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę aksytynibu;
 - 362 pacjentów do grupy sorafenibu (sorafenib stosowany w dawce 400 mg 2x/dobę [w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 400 mg 1x/dobę, a następnie do 400 mg co drugi dzień]), przy czym 355 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę sorafenibu;
- do badania Qin 2015[†] włączono 204 pacjentów:

[†] Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Azji. Badanie Qin 2015 miało podobną konstrukcję do badania AXIS. Analiza przeprowadzona w podgrupie pacjentów z Japonii (biorących udział w badaniu AXIS, publikacja Ueda 2013) wykazała, że wyniki uzyskiwane w populacji azjatyckiej są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w populacji ogólnej (zarówno pod względem oceny skuteczności leczenia jak i oceny profilu bezpieczeństwa). Wyjątek stanowiły następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie oraz niedoczynność tarczycy, które były częściej raportowane u pacjentów z Japonii, stosujących aksytynib, względem populacji ogólnej.

- o 135 pacjentów do grupy aksytynibu (aksytynib stosowany w dawce 5 mg 2x/dobę (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 3 mg 2x/dobę, a następnie do 2 mg 2x/dobę; w przypadku pacjentów, u których przez 2 kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > 2. stopnia dopuszczono zwiększenie dawki do 7 mg 2x/dobę [z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg], a następnie do 10 mg 2x/dobę), wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę aksytynibu;
- o 69 pacjentów do grupy sorafenibu (sorafenib stosowany w dawce 400 mg 2x/dobę [w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 400 mg 1x/dobę, a następnie do 400 mg co drugi dzień]), wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę sorafenibu;
- do badania RECORD-1 włączono 416 pacjentów:
 - o 277 pacjentów do grupy ewerolimusu + BSC (ewerolimus stosowany w dawce 10 mg/dobę, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg), przy czym 274 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ewerolimusu;
 - o 139 pacjentów do grupy placebo + BSC, przy czym 137 pacjentów otrzymało placebo;
- do badania TARGET włączono 903 pacjentów:
 - o 451 pacjentów do grupy sorafenibu (sorafenib stosowany w dawce 400 mg 2x/dobę [w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 400 mg 1x/dobę, a następnie do 400 mg co drugi dzień]), wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę sorafenibu;
 - o 452 pacjentów do grupy placebo, przy czym 451 pacjentów otrzymało placebo.

Do badań AXIS[†] oraz Qin 2015 włączano pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem bądź cytokinami. Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy (patrz rozdział 2.1.2), populację docelową stanowią pacjenci po nieskuteczności uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w tym pacjenci po nieskuteczności sunitynibu. W związku z powyższym, dla porównania kabozantynibu z aksytynibem dodatkowo analizowano wyniki uzyskane jedynie w podgrupie pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem (dla wyżej wymienionej populacji dostępne były wyniki w zakresie OS, PFS oraz ORR).

W badaniu RECORD-1 oraz TARGET dozwolone było *cross-over* (zmiana leczenia z placebo na ewerolimus [w przypadku RECORD-1] lub na sorafenib [w przypadku TARGET]). W związku z powyższym, w przypadku badania RECORD-1 oraz TARGET, ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono w kilku wariantach, tj. bez dopasowania *cross-over*, a także z korekcją wpływu *cross-over*.

[†] Dodatkowo w badaniu AXIS uwzględniono również pacjentów po nieskuteczności terapii bewacyzumabem + interferon- α oraz pacjentów po nieskuteczności terapii temsyrolimusem.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov, jedynie badanie Qin 2015 nie zostało jeszcze zakończone (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 02.2017 (NCT00920816). Pozostałe badania mają status zakończonych (AXIS, RECORD-1, TARGET).

W ramach niniejszej analizy ekstrahowano dane z najnowszych publikacji. Analizie poddano wyniki ocenione jedynie przez niezależny komitet do spraw radiologii (nie uwzględniono wyników ocenianych przez niezaslepionego badacza). W przypadku porównania kabozantynibu z aksytynibem nie analizowano wyników w zakresie oceny jakości życia ze względu na odmienne kwestionariusze wykorzystane w poszczególnych badaniach[†] względem badania METEOR.

Kabozantynib vs niwolumab

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z niwolumabem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (wyniki wygenerowano z metaanalizy sieciowej). W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie CheckMate 025 (dwie publikacje wraz z suplementem) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu względem ewerolimusu. Do badania CheckMate 025 zakwalifikowano 821 pacjentów:

- 410 pacjentów do grupy niwolumabu (niwolumab stosowany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 60 min [w przypadku niwolumabu modyfikacja dawki była zabroniona]), przy czym 406 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę niwolumabu;
- 328 pacjentów do grupy ewerolimusu (ewerolimus stosowany w dawce 10 mg/dobę, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg), przy czym 397 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ewerolimusu.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby. Pacjenci mogli kontynuować leczenie (pomimo wystąpienia progresji) tak długo, jak badacz uważał, że pacjent nadal odnosi korzyści kliniczne ze stosowanego leczenia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov, badanie CheckMate 025 nie zostało jeszcze zakończone (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 08.2017 (NCT01668784).

W przypadku porównania niwolumabu względem ewerolimusu, wyniki ekstrahowano jedynie z głównej publikacji (Motzer 2015). Nie analizowano wyników w zakresie oceny jakości życia (publikacja Cella 2016) ze względu na odmienne kwestionariusze wykorzystane w badaniu CheckMate 025[†] względem badania METEOR. W badaniu CheckMate 025 wyniki oceniane były jedynie przez niezaslepionego badacza (brak oceny wyników przez niezależny komitet do spraw radiologii).

[†] W badaniu AXIS oraz Qin 2015 zastosowano kwestionariusz FKSI-15, FKS-DRS oraz EQ-5D-3L, w badaniu TARGET kwestionariusze FKSI-10, FKSI-15 i FACT-G oraz w badaniu RECORD-1 kwestionariusze FKSI-DRS oraz QLQ-C30.

[†] W badaniu CheckMate 025 zastosowano kwestionariusz FKSI-DRS oraz EQ-5D-3L.

4.1 Skuteczność leczenia

W miarę dostępności danych, analizie poddano wyniki oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii. Dane ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji.

W przypadku każdego porównania, analizowano następujące punkty końcowe:

- w zakresie skuteczności:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) – czas od randomizacji do potwierdzenia progresji (ocena przez niezależny komitet do spraw radiologicznych[†] według kryteriów RECIST[†]) bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – punkt pierwszorzędowy w badaniach: METEOR, AXIS, Qjn 2015, RECORD-1;
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*) – czas od randomizacji do zgonu – punkt pierwszorzędowy w badaniach: CheckMate 025 i TARGET;
 - odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST^{†‡}:
 - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *Objective Response Rate*) – suma odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *Complete Response*, zniknięcie wszystkich zmian docelowych) oraz częściowej (PR, ang. *Partial Response*);
 - odsetek stabilizacji choroby (SD, ang. *Stable Disease*):
 - w badaniu RECORD-1 stabilną chorobę zdefiniowano jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 56 dni;
 - w badaniu TARGET stabilną chorobę zdefiniowano jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 28 dni;
 - w badaniu AXIS oraz Qjn 2015 wyodrębniono dwa przedziały czasowe dotyczące stabilizacji choroby: chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie ≥ 20 tygodni lub < 20 tygodni;
 - odsetek progresji choroby (PD, ang. *Progressive Disease*).

Dodatkowo, w przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimusem analizowano również punkty końcowe związane z jakością życia. Wyniki dotyczące jakości życia wyodrębniono z raportu CHMP (raport CHMP) dostępnego na stronie EMA (w publikacjach zidentyfikowanych do badania METEOR nie zawarto oceny jakości życia pacjentów z RCC stosujących kabozantynib bądź ewerolimus). W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FKSI-15, FKSI-DSR

[†] W przypadku badania CheckMate 025 progresja choroby była oceniana przez niezależnego badacza.

[†] W przypadku badań: METEOR oraz CheckMate 025, zastosowano kryteria RECIST wersja 1.1, natomiast w pozostałych badaniach wykorzystano wersję 1.0. Według wyników badania Krajewski 2015, którego celem było porównanie RECIST 1.1 z RECIST 1.0 w populacji pacjentów z RCC, stosujących terapię celowaną VEGF, stwierdzono, że wyniki oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 i RECIST 1.0 były ogólnie zgodne, z mniejszą liczbą zmian docelowych według RECIST 1.1, jednak nie miało to wpływu na ocenę czasu do progresji.

(podskala kwestionariusza FCSI), EQ-5D-3L bądź EORTC QLQ-C30. Ze względu na różnice w wykorzystanych kwestionariuszach w badaniu METEOR względem pozostałych badań oraz sposób raportowania jakości życia w raporcie CHMP (wyniki przedstawione na wykresach dla różnych przedziałów czasowych), niemożliwe było porównanie kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi (aksytynib, niwolumab) pod względem jakości życia.

4.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu METEOR mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiące w grupie kabozantynibu oraz 3,9 miesiące w grupie ewerolimusu. Terapia kabozantynibem jest skuteczniejsza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do terapii ewerolimusem, HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,62), $p < 0,0001$ – patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie		Mediana PFS (miesiące, 95% CI)		HR	
		Lek 1	Lek 2	HR (95% CI)	p
Kabozantynib vs ewerolimus					
METEOR		7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)	0,51 (0,41; 0,62)	<0,0001
Aksytynib vs sorafenib					
AXIS*	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS	6,7 (6,3; 8,6)	4,7 (4,6; 5,6)	0,67 (0,54; 0,81)	<0,0001
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem	4,8 (4,5; 6,4)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,57; 0,96)	0,0107
Qin 2015	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania Qin 2015	6,5 (4,7; 9,1)	4,8 (3,0; 6,5)	0,73 (0,51; 1,06)	0,0531
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem	4,7 (4,5; 6,5)	2,8 (2,7; 6,4)	0,63 (0,38; 1,05)	0,0412
Niwolumab vs ewerolimus					
CheckMate 025		4,6 (3,7; 5,4)	4,4 (3,7; 5,4)	0,88 (0,75; 1,03)	0,11
Ewerolimus vs placebo					
RECORD-1		4,9 (4,0; 5,5)	1,9 (1,8; 1,9)	0,33 (0,25; 0,43)	<0,001
Sorafenib vs placebo					
TARGET		5,5	2,8	0,44 (0,35; 0,55)	<0,001

* publikacja Rini 2011, w publikacji Motzer 2010 raportowano PFS oceniane przez niezależnego badacza.

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę leczenia kabozantynibem względem terapii aksytynibem (w przypadku obu analizowanych wariantów) oraz niwolumabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią, oszacowano na poziomie 99% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 6. Iloraz ryzyka dla kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie wolne od progresji.

Kabozantynib vs		HR (95% CI)
Aksytynib	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015	0,56 (0,36; 0,88)
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem	0,54 (0,33; 0,85)
Niwolumab		0,58 (0,45; 0,75)

Tab. 7. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie oceniającego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji.

Interwencja	Prawdopodobieństwo	
	Wariant I dla aksytynibu	Wariant II dla aksytynibu
Kabozantynib	0,99475	0,995350
Ewerolimus	0,00000	0,00000
Aksytynib	0,00525	0,004575
Niwolumab	0,00000	0,000075

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki dotyczące PFS, uzyskane w poszczególnych podgrupach pacjentów. Poniższe zestawienie opracowano na podstawie danych z badania METEOR. W przypadku większości analizowanych podgrup terapia kabozantynibem okazała się skuteczniejsza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do terapii ewerolimusem (w żadnej z grup nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus).

Tab. 8. Przeżycie wolne od progresji – analiza w poszczególnych podgrupach pacjentów.

Parametr	Kabozantynib		Ewerolimus		HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń n	N	Liczba zdarzeń n	
Ogólnie	330	180	328	214	0,51 (0,41; 0,62)
Wiek					
< 65 lat	196	109	198	133	0,53 (0,41; 0,68)
≥ 65 lat	134	71	130	81	0,50 (0,36; 0,69)
Płeć					
Kobiety	77	48	86	55	0,72 (0,49; 1,07)
Mężczyźni	253	132	241	158	0,46 (0,36; 0,58)
Rasa					
Wszystkie rasy oprócz rasy białej	46	27	42	28	0,49 (0,28; 0,83)
Biała	269	142	263	169	0,50 (0,40; 0,63)
Grupa ryzyka wg MSKCC					

Korzystna	150	79	150	92	0,51 (0,38; 0,69)
Pośrednia	139	74	135	89	0,47 (0,35; 0,65)
Niekorzystna	41	27	43	33	0,70 (0,42; 1,16)
Grupa ryzyka wg IMDC					
Korzystna	66	34	62	37	0,47 (0,30; 0,76)
Pośrednia	210	107	214	137	0,48 (0,37; 0,62)
Niekorzystna	54	39	52	40	0,67 (0,48; 1,04)
Wcześniej wykonany zabieg nefrektomii					
Nie	47	25	49	32	0,51 (0,30; 0,86)
Tak	283	155	279	182	0,51 (0,41; 0,64)
Stan sprawności wg ECOG					
0	226	114	216	137	0,46 (0,36; 0,59)
1	104	66	112	77	0,64 (0,46; 0,90)
Czas, jaki upłynął od momentu diagnozy choroby do randomizacji					
<1 rok	59	37	76	57	0,55 (0,36; 0,84)
≥1 rok	271	143	251	156	0,51 (0,41; 0,65)
Status MET guza					
Wysoki	51	26	50	36	0,41 (0,24; 0,68)
Niski	150	79	162	97	0,58 (0,43; 0,79)
Nieznany	129	75	116	81	0,50 (0,36; 0,68)
Liczba organów objętych przerzutami					
1	59	33	56	32	0,84 (0,52; 1,37)
2	101	52	77	48	0,60 (0,40; 0,89)
≥3	168	95	190	132	0,38 (0,29; 0,50)
Suma rozmiarów wszystkich zmian patologicznych					
< mediany	165	87	163	98	0,63 (0,47; 0,84)
≥ mediany	165	93	164	115	0,41 (0,31; 0,54)
Przerzuty do kości					
Nie	253	140	263	169	0,57 (0,45; 0,71)
Tak	77	40	65	45	0,33 (0,21; 0,51)
Przerzuty do narządów mięszowych					
Nie	89	44	83	47	0,64 (0,42; 0,97)
Tak	241	136	245	167	0,48 (0,38; 0,60)
Przerzuty do kości i do narządów mięszowych					
Nie	270	145	276	175	0,56 (0,45; 0,70)
Tak	60	35	52	39	0,26 (0,16; 0,43)
Liczba wcześniej stosowanych terapii VEGFR TKIs					
1	235	131	229	155	0,52 (0,41; 0,66)
≥2	95	49	99	59	0,51 (0,35; 0,74)
Czas trwania pierwszej terapii VEGFR TKI					

≤6 miesięcy	88	56	102	70	0,62 (0,44; 0,89)
>6 miesięcy	242	124	224	142	0,48 (0,38; 0,62)
Progresa po rozpoczęciu stosowania najnowszego VEGFR TKI					
<3 miesięcy	44	29	68	47	0,67 (0,42; 1,07)
≥3 miesięcy	283	148	259	166	0,50 (0,40; 0,62)
Wcześniejsze leczenie PD-1 lub PD-L1					
Nie	312	174	314	203	0,54 (0,44; 0,66)
Tak	18	6	14	11	0,22 (0,07; 0,65)
Pacjenci, u których stosowano wcześniej jedynie VEGFR TKI					
Sunitynib	135	74	132	97	0,43 (0,32; 0,59)
Pazopanib	88	51	83	49	0,67 (0,45; 0,99)

4.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu METEOR mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,4 miesiące w grupie kabozantynibu oraz 16,5 miesiące w grupie ewerolimusu. Terapia kabozantynibem jest skuteczniejsza w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii ewerolimusem, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), p=0,0003 (zostały spełnione założone kryteria istotności statystycznej, p≤0,0163) – patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Przeżycie całkowite – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie		Mediana OS (miesiące, 95% CI)		HR	
		Lek 1	Lek 2	HR (95% CI)	p
Kabozantynib vs ewerolimus					
METEOR		21,4 (18,7; nie do oszacowania)	16,5 (14,7; 18,8)	0,66 (0,53; 0,83)	0,0003
Aksytynib vs sorafenib					
AXIS	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,8; 1,17)	0,3744
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	0,4902
Qin 2015		Nie osiągnięto OS			
Mwolumab vs ewerolimus					
CheckMate 025		25,0 (21,8; nie do oszacowania)	19,6 (17,6; 23,1)	0,73 (0,57; 0,93)	0,002
Ewerolimus vs placebo					
RECORD-1	Bez uwzględnienia korekty <i>cross-over</i>	14,8	14,4	0,87 (0,65; 1,15)	0,162

	Z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i> (Korhonen 2012)	-	-	0,60 (0,22; 1,65)	-
Sorafenib vs placebo					
TARGET	Bez uwzględnienia korekty <i>cross-over</i>	17,8	15,2	0,88 (0,74; 1,04)	0,146
	Z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i>	17,8	14,3	0,78 (0,62; 0,97)	0,0287

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami: aksytynibem (w przypadku wszystkich analizowanych wariantów) oraz niwolumabem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 64–70% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 10. Iloraz ryzyka kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie całkowite.

Kabozantynib vs		HR (95% CI)
Aksytynib	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS, bez uwzględnienia korekty <i>cross-over</i> w badaniu RECORD-1 oraz TARGET	0,67 (0,43; 1,05)
	Wariant II – wszyscy pacjenci z badania AXIS, z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i> w badaniu RECORD-1 oraz TARGET	0,52 (0,18; 1,55)
	Wariant III – pacjenci po nie skutecznosci wczesniejszej terapii sunitynibem	0,65 (0,41; 1,04)
Niwolumab		0,90 (0,65; 1,26)

Tab. 11. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie całkowite.

Interwencja	Prawdopodobieństwo		
	Wariant I dla aksytynibu	Wariant II dla aksytynibu	Wariant III dla aksytynibu
Kabozantynib	0,703500	0,642750	0,703575
Ewerolimus	0,000000	0,000000	0,000000
Aksytynib	0,025400	0,078250	0,023200
Niwolumab	0,267225	0,242200	0,268075

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki dotyczące OS, uzyskane w poszczególnych podgrupach pacjentów. Poniższe zestawienie opracowano na podstawie danych z badania METEOR. W przypadku większości analizowanych podgrup terapia kabozantynibem okazała się skuteczniejsza w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii ewerolimusem (w żadnej z grup nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus).

Tab. 12. Przeżycie całkowite – analiza w poszczególnych podgrupach pacjentów.

Parametr	Kabozantynib		Ewerolimus		HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń n	N	Liczba zdarzeń n	
Ogólnie	330	140	328	180	0,66 (0,53; 0,83)
Wiek					
<65 lat	196	86	198	107	0,72 (0,54; 0,95)
≥65 lat	134	54	130	73	0,62 (0,44; 0,88)
Płeć					
Kobiety	77	37	86	53	0,74 (0,48; 1,12)
Mężczyźni	253	103	241	126	0,66 (0,51; 0,85)
Rasa					
Wszystkie rasy oprócz rasy białej	46	22	42	25	0,65 (0,37; 1,15)
Biała	269	110	263	143	0,65 (0,51; 0,83)
Grupa ryzyka wg MSKCC					
Korzystna	150	48	150	66	0,66 (0,46; 0,96)
Pośrednia	139	64	135	79	0,67 (0,48; 0,94)
Niekorzystna	41	28	43	35	0,65 (0,39; 1,07)
Grupa ryzyka wg IMDC					
Korzystna	66	14	62	17	0,70 (0,34; 1,41)
Pośrednia	210	89	214	121	0,65 (0,49; 0,85)
Niekorzystna	54	37	52	42	0,74 (0,48; 1,15)
Wcześniej wykonany zabieg nefrektomii					
Nie	47	24	49	32	0,75 (0,44; 1,27)
Tak	283	116	279	148	0,66 (0,52; 0,84)
Stan sprawności wg ECOG					
0	226	81	216	105	0,65 (0,49; 0,87)
1	104	59	112	75	0,72 (0,51; 1,02)
Czas, jaki upłynął od momentu diagnozy choroby do randomizacji					
<1 rok	59	35	76	52	0,89 (0,58; 1,37)
≥1 rok	271	105	251	127	0,66 (0,51; 0,85)
Status MET guza					
Wysoki	51	20	50	27	0,55 (0,31; 0,99)
Niski	150	63	162	87	0,72 (0,52; 1,00)
Nieznany	129	57	116	66	0,67 (0,47; 0,95)
Liczba organów objętych przerzutami					
1	59	18	56	24	0,72 (0,39; 1,34)
2	101	38	77	37	0,73 (0,47; 1,16)

≥3	168	84	190	117	0,65 (0,49; 0,86)
Suma rozmiarów wszystkich zmian patologicznych					
< mediany	165	57	163	72	0,76 (0,54; 1,08)
≥ mediany	165	83	164	107	0,60 (0,45; 0,80)
Przerzuty do kości					
Nie	253	105	263	137	0,71 (0,55; 0,91)
Tak	77	35	65	43	0,54 (0,34; 0,84)
Przerzuty do narządów miękkich					
Nie	89	32	83	40	0,70 (0,44; 1,12)
Tak	241	108	245	140	0,66 (0,52; 0,85)
Przerzuty do kości i do narządów miękkich					
Nie	270	111	276	140	0,73 (0,57; 0,93)
Tak	60	29	52	40	0,45 (0,28; 0,72)
Liczba wcześniej stosowanych terapii VEGFR TKI					
1	235	98	229	130	0,65 (0,50; 0,85)
≥2	95	42	99	50	0,73 (0,48; 1,10)
Czas trwania pierwszej terapii VEGFR TKI					
≤6 miesięcy	88	42	102	65	0,69 (0,47; 1,01)
>6 miesięcy	242	98	224	114	0,69 (0,52; 0,90)
Progresja po rozpoczęciu stosowania najnowszego VEGFR TKI					
<3 miesięcy	44	25	68	45	0,76 (0,47; 1,24)
≥3 miesięcy	283	113	259	134	0,68 (0,53; 0,88)
Wcześniejsze leczenie PD-1 lub PD-L1					
Nie	312	133	314	171	0,68 (0,54; 0,85)
Tak	18	7	14	9	0,56 (0,21; 1,52)
Pacjenci, u których stosowano wcześniej jedynie VEGFR TKI					
Sunitynib	135	59	132	80	0,66 (0,47; 0,93)
Pazopanib	88	34	83	42	0,66 (0,42; 1,04)

4.1.3 Odpowiedź na leczenie

4.1.3.1 Odpowiedź obiektywna

W badaniu METEOR odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib w porównaniu do grupy leczonej ewerolimusem, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71), $p < 0,0001$, RD=13,92 (95% CI: 9,40; 18,44), $p < 0,0001$ – patrz tabela poniżej. Ponadto, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi w grupie kabozantynibu wynosiła 1,91 miesiący (95% CI: 1,6; 11,0), natomiast w grupie ewerolimusu 2,14 miesiący (95% CI: 1,9; 9,2) (ChPL Cabometyx), co oznacza, że kabozantynib powoduje szybsze kurczenie guza.

Tab. 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)	
	Lek 1	Lek 2	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p		
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR	57/330 (17,3)	11/328 (3,4)	6,02 (3,09; 11,71)	<0,0001	13,92 (9,40; 18,44)	<0,0001	7,18 (5,42; 10,64)	
Aksytynib vs sorafenib								
AXIS*	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS	70/361 (19,4)	34/362 (9,4)	2,32 (1,50; 3,60)	0,0002	10,00 (4,93; 15,06)	0,0001	10,00 (6,64; 20,27)
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem (Ueda 2013)	22/194 (11,3)	15/195 (7,7)	1,53 (0,77; 3,06)	0,2228	3,65 (-2,17; 9,47)	0,2194	-
Qin 2015	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania Qin 2015	32**/135 (23,7)	7**/69 (10,1)	2,75 (1,15; 6,61)	0,0236	13,56 (3,45; 23,67)	0,0086	7,38 (4,22; 29,00)
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem	10**/67 (14,9)	2**/34 (5,9)	2,81 (0,58; 13,61)	0,2001	9,04 (-2,59; 20,68)	0,1276	-
Niwolumab vs ewerolimus								
CheckMate 025	103/410 (25,1%)	22/411 (5,4)	5,93 (3,66; 9,63)	<0,0001	19,77 (15,04; 24,50)	<0,0001	5,06 (4,08; 6,65)	
Ewerolimus vs placebo								
RECORD-1	5/277 (1,8%)	0/139 (0,0)	5,63 (0,31; 102,58)	0,2431	1,81 (-0,11; 3,72)	0,0643	-	
Sorafenib vs placebo								
TARGET	44/451 (9,8%)	8/452 (1,8)	6,00 (2,79; 12,90)	<0,0001	7,99 (4,99; 10,98)	<0,0001	12,52 (9,11; 20,04)	

* publikacja Rini 2011, w publikacji Motzer 2010 raportowano wyniki oceniane przez niezaślepienego badacza;

** wartości wyliczone na podstawie odsetka pacjentów.

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami: aksyty nibem (w przypadku wszystkich analizowanych wariantów) oraz niwolumabem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 48% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 14. Iloraz szans dla kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną.

Kabozantynib vs		OR (95% CI)
Aksyty nib	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015	53,81 (0,51; 490793,73)
	Wariant II – pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem	55,37 (0,63; 220897,05)
Niwolumab		1,00 (0,45; 2,33)

Tab. 15. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną.

Interwencja	Prawdopodobieństwo	
	Wariant I dla aksyty nibu	Wariant II dla aksyty nibu
Kabozantynib	0,483275	0,483925
Ewerolimus	0,000000	0,000000
Aksyty nib	0,045375	0,034900
Niwolumab	0,471350	0,480650

4.1.3.2 Odpowiedź całkowita

W badaniu METEOR, zarówno żaden z pacjentów z grupy kabozantynibu, jak i żaden z pacjentów z grupy ewerolimusu nie uzyskał odpowiedzi całkowitej – patrz tabela poniżej.

Tab. 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lek 1	Lek 2	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	0/330 (0,0)	0/328 (0,0)	-	-	-	-	-
Aksyty nib vs sorafenib							
AXIS	0/361 (0,0)	0/362 (0,0)	-	-	-	-	-
Qin 2015	0/135 (0,0)	0/69 (0,0)	-	-	-	-	-

Niwolumab vs ewerolimus							
CheckMate 025	4/410 (1,0)	2/411 (0,5)	2,01 (0,37; 11,06)	0,4201	0,49 (- 0,68; 1,65)	0,4108	-
Ewerolimus vs placebo							
RECORD-1	0/277 (0,0)	0/139 (0,0)	-	-	-	-	-
Sorafenib vs placebo							
TARGET	1/451 (0,2)	0/452 (0,0)	3,01 (0,12; 74,17)	0,4997	0,22 (- 0,39; 0,83)	0,4777	-

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami: aksytynibem (w przypadku wszystkich analizowanych wariantów) oraz niwolumabem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 10% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 17. Iloraz szans dla kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą.

Kabozantynib vs	OR (95% CI)
Ewerolimus	6,35 (0,0001; 579056,7)
Aksytynib	0,002 (0,0000000002; 5284,4)
Niwolumab	2,71 (0,00008; 241736,4)

Tab. 18. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą.

Interwencja	Prawdopodobieństwo
Kabozantynib	0,102100
Ewerolimus	0,023450
Aksytynib	0,608250
Niwolumab	0,123825

4.1.3.3 Odpowiedź częściowa

W badaniu METEOR odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib w porównaniu do grupy leczonej ewerolimusem, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71), $p < 0,0001$, RD=13,92 (95% CI: 9,40; 18,44), $p < 0,0001$ – patrz tabela poniżej.

Tab. 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie	n/N (%)	OR	RD	MNTB (95% CI)
---------	---------	----	----	---------------

	Lek 1	Lek 2	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	57/330 (17,3)	11/328 (3,4)	6,02 (3,09; 11,71)	<0,0001	13,92 (9,40; 18,44)	<0,0001	7,18 (5,42; 10,64)
Aksytynib vs sorafenib							
AXIS	70/361 (19,4)	34/362 (9,4)	2,32 (1,50; 3,60)	0,0002	10,00 (4,93; 15,06)	0,0001	10,00 (6,64; 20,27)
Qin 2015	32/135 (23,7)	7/69 (10,1)	2,75 (1,15; 6,61)	0,0236	13,56 (3,45; 23,67)	0,0086	7,38 (4,22; 29,00)
Niwolumab vs ewerolimus							
CheckMate 025	99/410 (24,1)	20/411 (4,9)	6,22 (3,76; 10,29)	<0,0001	19,28 (14,64; 23,92)	<0,0001	5,19 (4,18; 6,83)
Ewerolimus vs placebo							
RECORD-1	5/277 (1,8)	0/139 (0,0)	5,63 (0,31; 102,58)	0,2431	1,81 (- 0,11; 3,72)	0,0643	-
Sorafenib vs placebo							
TARGET	43/451 (9,5)	8/452 (1,8)	5,85 (2,72; 12,59)	<0,0001	7,76 (4,79; 10,74)	<0,0001	12,88 (9,32; 20,86)

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami: aksytynibem oraz niwolumabem nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie ocenianego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 44% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 20. Iloraz szans kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową.

Kabozantynib vs	OR (95% CI)
Aksytynib	46,90 (0,56; 157889,48)
Niwolumab	0,96 (0,42; 2,28)

Tab. 21. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową.

Interwencja	Prawdopodobieństwo
Kabozantynib	0,437625
Ewerolimus	0,000000
Aksytynib	0,044425

Niwolumab	0,517950
-----------	----------

4.1.3.4 Stabilizacja choroby

W badaniu METEOR, w zakresie odsetka pacjentów z chorobą stabilną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej ewerolimusem, OR=1,17 (95% CI: 0,85; 1,60), p=0,3420, RD=3,56 (95% CI: 3,78; 10,91), p=0,3415 – patrz tabela poniżej.

Tab. 22. Odsetek pacjentów z chorobą stabilną – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lek 1	Lek 2	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	216/330 (65,5)	203/328 (61,9)	1,17 (0,85; 1,60)	0,3420	3,56 (- 3,78; 10,91)	0,3415	-
Aksytnib vs sorafenib							
AXIS	180/361 (49,9)	197/362 (54,4)	0,83 (0,62; 1,12)	0,2201	-4,56 (- 11,83; 2,72)	0,2194	-
Qin 2015	64/135 (47,4)	34/69 (49,3)	0,93 (0,52; 1,66)	0,8006	-1,87 (- 16,36; 12,63)	0,8006	-
Niwolumab vs ewerolimus							
CheckMate 025	141/410 (34,4)	227/411 (55,2)	0,42 (0,32; 0,56)	<0,0001	-20,84 (- 27,49; - 14,19)	<0,0001	4,80 (3,64; 7,05)
Ewerolimus vs placebo							
RECORD-1	185/277 (66,8)	45/139 (32,4)	4,20 (2,72; 6,49)	<0,0001	34,41 (24,86; 43,97)	<0,0001	2,91 (2,27; 4,02)
Sorafenib vs placebo							
TARGET	333/451 (73,8)	239/452 (52,9)	2,52 (1,90; 3,33)	<0,0001	20,96 (14,83; 27,09)	<0,0001	4,77 (3,69; 6,75)

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę leczenia kabozantynibem względem terapii aksytnibem oraz niwolumabem w zakresie odsetka pacjentów z chorobą stabilną. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 82% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 23. Ilość z szans kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z chorobą stabilną.

Kabozantynib vs	OR (95% CI)
Aksytynib	2,28 (1,18; 4,47)
Niwolumab	2,74 (1,80; 4,18)

Tab. 24. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z chorobą stabilną.

Interwencja	Prawdopodobieństwo
Kabozantynib	0,818975
Ewerolimus	0,169650
Aksytynib	0,002450
Niwolumab	0,000000

4.1.3.5 Progresa choroby

W badaniu METEOR odsetek pacjentów z progresją choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib w porównaniu do grupy leczonej ewerolimusem, OR=0,39 (95% CI: 0,26; 0,58), $p < 0,0001$, RD=-14,41 (95% CI: (-20,38; -8,43), $p < 0,0001$ – patrz tabela poniżej.

Tab. 25. Odsetek pacjentów z progresją choroby – wyniki z poszczególnych badań.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Lek 1	Lek 2	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	41/330 (12,4%)	88/328 (26,8%)	0,39 (0,26; 0,58)	<0,0001	-14,41 (- 20,38; - 8,43)	<0,0001	6,94 (4,91; 11,86)
Aksytynib vs sorafenib							
AXIS	78/361 (21,6%)	76/362 (21,0%)	1,04 (0,73; 1,48)	0,8407	0,61 (- 5,36; 6,58)	0,8407	-
Qin 2015	24/135 (17,8%)	16/69 (23,2%)	0,72 (0,35; 1,46)	0,3583	-5,41 (- 17,27; 6,45)	0,3714	-
Niwolumab vs ewerolimus							
CheckMate 025	143/410 (34,9%)	114/411 (27,7%)	1,40 (1,04; 1,88)	0,0276	7,14 (0,81; 13,47)	0,0269	14,00 (7,43; 22,71)
Ewerolimus vs placebo							

RECORD-1 (Porta 2012)	57/277 (20,6%)	74/139 (53,2%)	0,23 (0,15; 0,35)	<0,0001	-32,66 (- 42,22; - 23,10)	<0,0001	3,06 (2,37; 4,33)
Sorafenib vs placebo							
TARGET	56/451 (12,4%)	167/452 (36,9%)	0,24 (0,17; 0,34)	<0,0001	-24,53 (- 29,92; - 19,14)	<0,0001	4,08 (3,34; 5,22)

W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę leczenia kabozantynibem względem terapii aksytynibem oraz niwolumabem w zakresie odsetka pacjentów z progresją choroby. Prawdopodobieństwo tego, że kabozantynib jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 99% – patrz tabele zamieszczone poniżej.

Tab. 26. Iloraz szans kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z progresją choroby.

Kabozantynib vs	OR (95% CI)
Aksytynib	0,38 (0,18; 0,82)
Niwolumab	0,28 (0,17; 0,46)

Tab. 27. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z progresją choroby.

Interwencja	Prawdopodobieństwo
Kabozantynib	0,993000
Ewerolimus	0,000000
Aksytynib	0,006100
Niwolumab	0,000000

4.1.4 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia pacjentów z badania METEOR przedstawiono w raporcie CHMP (raport CHMP) – raport dostępny na stronie EMA (w zidentyfikowanych publikacjach do badania METEOR nie przedstawiono oceny jakości życia pacjentów z RCC stosujących kabozantynib bądź ewerolimus).

W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L (szczegółowy opis powyższych kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 15 oraz 16).

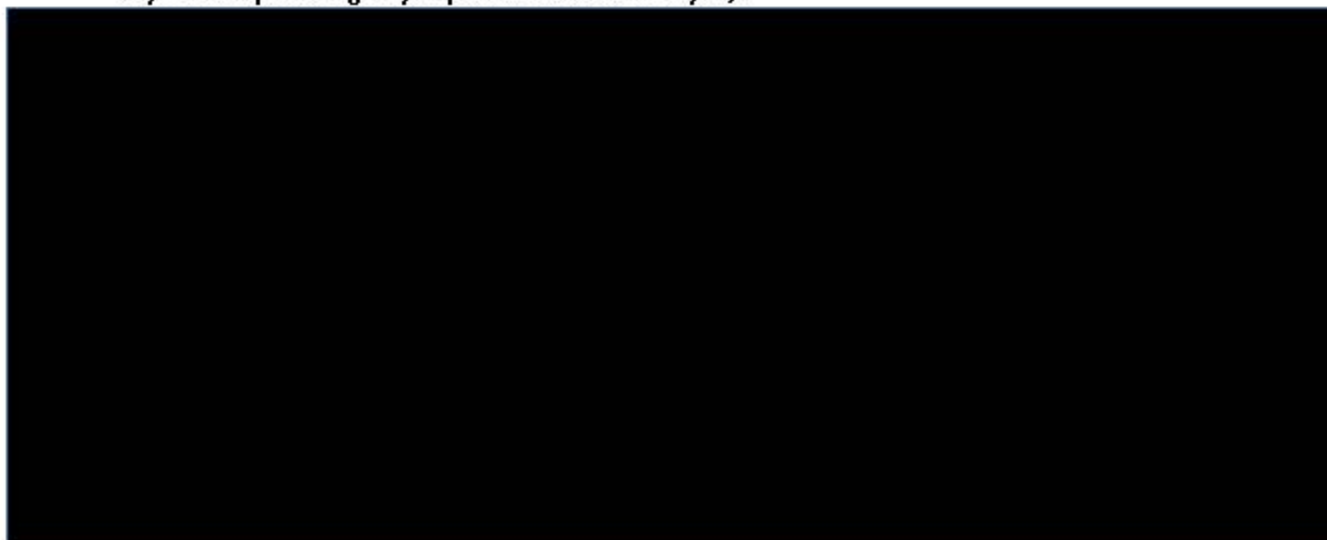
4.1.4.1 Kwestionariusz FKSI-19

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach kwestionariusza FKSI-19 (wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus).

W zakresie poszczególnych ocenianych elementów FKSI-19, pacjenci stosujący kabozantynib istotnie statystycznie rzadziej uskarżali się na zadyszki oraz kaszel. Natomiast pacjenci stosujący ewerolimus istotnie statystycznie rzadziej uskarżali się na biegunki, nudności, skutki uboczne stosowanego leczenia, wykazywali istotną statystycznie mniejszą utratę masy ciała oraz lepszy apetyt względem pacjentów stosujących kabozantynib.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku oraz w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tab. 28. Średnia zmiana w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19 względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).



Tab. 29. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza FKSI-19, średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej.

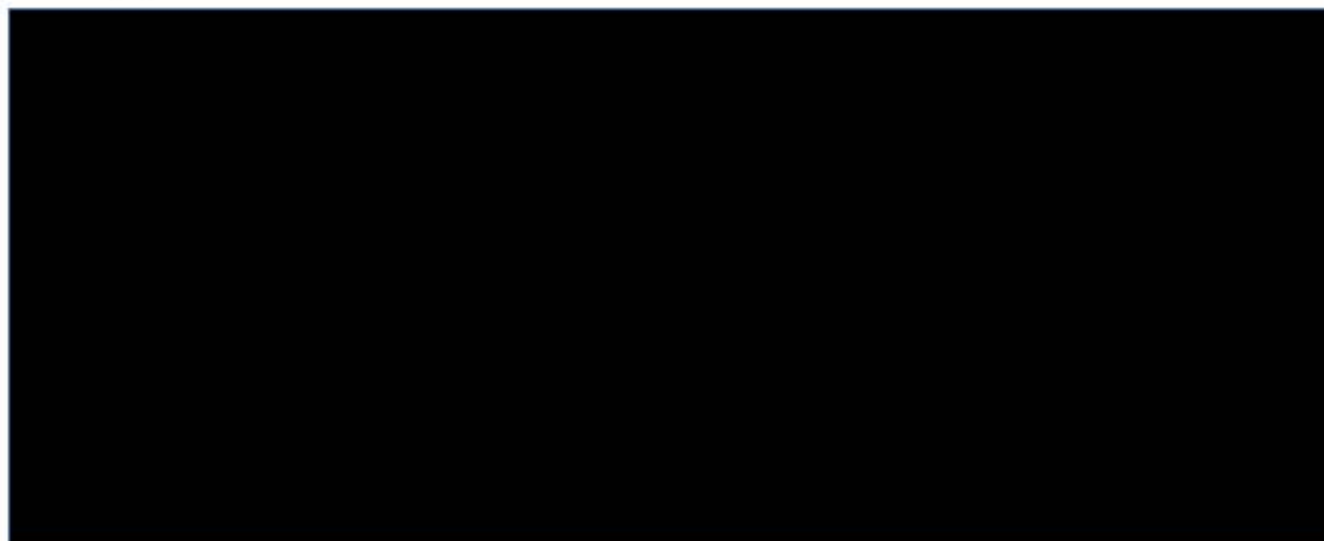
Parametr	Kabozantynib		Ewerolimus		WMD (95%CI)	p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Objawy związane z chorobą – aspekt fizyczny						
Ogólna ocena	319	-1,09 (6,29)	303	-1,39 (6,35)	0,29 (-0,70; 1,29)	0,5636
Brak energii	319	-0,24 (1,14)	303	-0,21 (1,12)	-0,04 (-0,21; 0,14)	0,6832
Ból	314	0,13 (1,15)	302	0,07 (1,08)	0,06 (-0,12; 0,23)	0,5191
Utrata masy ciała	314	-0,53 (1,15)	297	-0,3 (1,05)	-0,23 (-0,41; -0,06)	0,0094
Zmęczenie	317	-0,33 (1,16)	302	-0,31 (1,11)	-0,02 (-0,20; 0,16)	0,8266
Zadyszka	318	0,03 (0,99)	301	-0,27 (1,01)	0,30 (0,14; 0,46)	0,0002
Gorączka	314	0,06 (0,57)	298	-0,02 (0,66)	0,08 (-0,02; 0,17)	0,1227
Ból kości	317	0,05 (1,07)	301	0,06 (0,96)	-0,01 (-0,17; 0,15)	0,9221
Kaszel	318	0,24 (1)	303	-0,06 (1,11)	0,30 (0,13; 0,46)	0,0005
Ogólne osłabienie	318	-0,28 (1,08)	302	-0,27 (1,07)	-0,02 (-0,18; 0,15)	0,8527
Krew w moczu	318	0,01 (0,25)	300	0 (0,3)	0,01 (-0,04; 0,05)	0,7877

Właściwy apetyt	318	-0,17 (1,57)	300	0,18 (1,44)	-0,35 (-0,58; -0,11)	0,0042
Wysypianie się	315	0,02 (1,43)	299	-0,15 (1,43)	0,17 (-0,06; 0,40)	0,1414
Objawy związane z chorobą – aspekt emocjonalny						
Ogólna ocena	317	0,4 (1,25)	301	0,39 (1,1)	0,01 (-0,18; 0,19)	0,9580
Obawa o pogorszenie stanu zdrowia	317	0,4 (1,25)	301	0,39 (1,1)	0,01 (-0,18; 0,19)	0,9580
Skutki uboczne stosowanego leczenia						
Ogólna ocena	319	-2,42 (2,75)	302	-0,81 (2,02)	-1,60 (-1,98; -1,22)	<0,0001
Nudności	318	-0,24 (1,01)	301	0,07 (0,69)	-0,31 (-0,44; -0,17)	<0,0001
Biegunka	318	-1,28 (1,33)	302	-0,33 (0,84)	-0,95 (-1,13; -0,78)	<0,0001
Skutki uboczne stosowanego leczenia	296	-0,85 (1,4)	278	-0,52 (1,33)	-0,33 (-0,55; -0,10)	0,0041
Funkcjonowanie/dobre samopoczucie						
Ogólna ocena	317	-0,23 (3,23)	303	-0,17 (3,4)	-0,06 (-0,58; 0,46)	0,8191
Zdolność do podjęcia pracy	314	-0,15 (1,31)	299	-0,1 (1,41)	-0,05 (-0,27; 0,17)	0,6502
Zadowolenie z życia	316	-0,02 (1,21)	302	-0,01 (1,3)	0,00 (-0,20; 0,20)	0,9763
Zadowolenie z jakości życia	315	-0,04 (1,27)	303	-0,02 (1,25)	-0,02 (-0,22; 0,18)	0,8590
Ogólny wynik uzyskany w kwestionariuszu FKSI-19						
Ogólny wynik	319	-3,48 (9,8)	303	-2,21 (9,71)	-1,27 (-2,80; 0,26)	0,1054

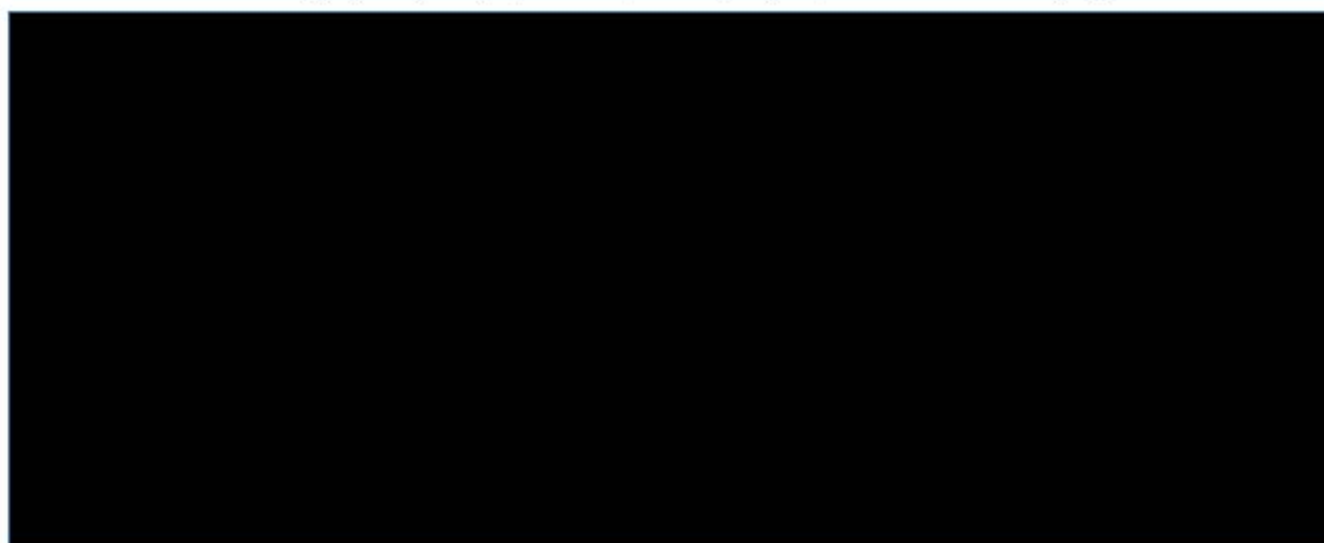
4.1.4.2 Kwestionariusz EQ-5D-5L

Na początku badania, średnia wartość Indexu EQ wynosiła 0,8200 dla pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 0,8270 dla pacjentów z grupy ewerolimusu. Index EQ oraz EQ VAS, oceniane w poszczególnych punktach czasowych, na ogół nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem – patrz rysunki zamieszczone poniżej.

Tab. 30. Średnia zmiana w zakresie Indexu EQ względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).



Tab. 31. Średnia zmiana w zakresie EQ VAS względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).



4.2 Bezpieczeństwo leczenia

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji.

Pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszej analizy, istniały różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych, w przypadku:

- badania METEOR, raportowano zdarzenia niepożądane 1–2 stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup, niezależnie od tego czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem oraz zdarzenia niepożądane 3., 4. i 5. stopnia nasilenia;

- badania AXIS, raportowano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup i były związane ze stosowanym leczeniem;
- badania Qin 2015, raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment emergent adverse events*, TEAE) dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów z obu badanych grup;
- badania CheckMate 025, raportowano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup i były związane ze stosowanym leczeniem;
- badania RECORD-1, raportowano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy ewerolimusu, niezależnie od tego, czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem;
- badania TARGET, raportowano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z obu badanych grup i były związane ze stosowanym leczeniem.

Pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiące) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiące) oraz względem pacjentów z badania CheckMate 025, stosujących niwolumab (5,5 miesiące):

- badanie METEOR, w momencie odcięcia danych (31.12.2015), mediana czasu ekspozycji na kabozantynib wynosiła 8,3 miesiące (IQR 4,2–14,6), natomiast mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 4,4 miesiące (IQR 1,9–8,6);
- badanie AXIS, mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 8,2 miesiące (zakres 0,1–33,4) w grupie pacjentów stosujących aksytynib oraz 5,2 miesiące (zakres 0,2–34,1) w grupie pacjentów stosujących sorafenib;
- badanie Qin 2015, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,1 miesiące w grupie pacjentów stosujących aksytynib oraz 7,0 miesiące w grupie pacjentów stosujących sorafenib;
- badanie CheckMate 025, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesiące (zakres <0,1–29,6) w grupie pacjentów stosujących niwolumab oraz 3,7 miesiące (zakres 0,2–25,7) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus;
- badanie RECORD-1, mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 dni (zakres 19–451) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21–195) w grupie pacjentów stosujących placebo;
- badanie TARGET, mediana czasu trwania wynosiła 23 tygodnie w grupie pacjentów stosujących sorafenib oraz 12 tygodni w grupie pacjentów stosujących placebo.

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (patrz punkty wymienione powyżej) odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

W zakresie bezpieczeństwa, w tabeli poniżej (Tab. 32) przedstawiono następujące punkty końcowe:

- poszczególne zdarzenia niepożądane dotyczące wszystkich stopni nasilenia oraz dotyczące jedynie 3. i 4. stopnia nasilenia.[†]

W przypadku badania METEOR, zdarzenia niepożądane dla wszystkich stopni nasilenia uzyskano poprzez zsumowanie zdarzeń niepożądanych 1–2. stopnia, 3. stopnia, 4. stopnia oraz 5. stopnia (zdarzenia 5. stopnia przedstawiono w suplemencie dołączonym do badania METEOR).[†]

4.2.1 Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należą: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%). W przypadku aksytynibu (badanie AXIS oraz Qin 2015) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należą: podwyższone AST (35%), podwyższone ALT (34%) oraz zmęczenie (34%), natomiast w przypadku niwolumabu (badanie CheckMate 025): zmęczenie (34%).

Tab. 32. Zdarzenia niepożądane.

Rodzaj analizowanego zdarzenia	Kabozantynib N=331		Ewerolimus N=322		Aksytynib N=494*		Niwolumab N=406	
	Wszystkie stopnie nasilenia	3.–4. stopień nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia	3.–4. stopień nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia	≥3. stopnia nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia	3.–4. stopień nasilenia
Zdarzenia niepożądane ogółem	331 (100,0)	235 (71,0)	321 (99,7)	193 (59,9)	-	-	319 (78,6)	76 (18,7)
Biegunka	249 (75,2)	43 (13,0)	92 (28,6)	7 (2,2)	169 (28,1)	44 (8,9)	50 (12,3)	5 (1,2)
Zmęczenie	195 (58,9)	36 (10,9)	154 (47,8)	24 (7,5)	169 (34,2)	41 (8,3)	134 (33,0)	10 (2,5)
Nudności	173 (52,3)	15 (4,5)	93 (28,9)	1 (0,3)	109/359 (30,4)	6/359 (1,7%)	57 (14,0)	1 (0,2)

* W przypadku badania AXIS oraz Qin 2015 raportowano łącznie zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia.

† W przypadku badania METEOR analizowano jedynie zdarzenia niepożądane przedstawione w głównej publikacji (Choueiri 2016), nie analizowano zdarzeń wymienionych w suplemencie dołączonym do badania, ze względu na niski odsetek pacjentów, u których wystąpiły (1–4%).

Zmniejszenie apetytu	156 (47,1)	10 (3,0)	114 (35,4)	3 (0,9)	153 (31,0)	16 (3,2)	48 (11,8)	2 (0,5)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	142 (42,9)	27 (8,2)	19 (5,9)	3 (0,9)	143 (28,9)	25 (5,1)	-	-
Wymioty	113 (34,1)	7 (2,1)	47 (14,6)	3 (0,9)	63/359 (17,5)	5/359 (1,4%)	-	-
Zmniejszenie masy ciała	114 (34,4)	9 (2,7)	42 (13,0)	0 (0,0)	120 (24,3)	19 (3,8)	-	-
Zaparcia	90 (27,2)	1 (0,3)	65 (20,2)	1 (0,3)	45/359 (12,5)	1/359 (0,3%)	-	-
Zaburzenia smaku	80 (24,2)	0 (0,0)	30 (9,3)	0 (0,0)	41/359 (11,4)	0/359 (0,0)	11 (2,7)	0 (0,0)
Niedoczynność tarczycy	76 (23,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	110 (22,3)	2 (0,4)	-	-
Nadciśnienie	122 (36,9)	49 (14,8)	26 (8,1)	12 (3,7)	216 (43,7)	86 (17,4)	-	-
Chrypka	70 (21,1)	2 (0,6)	16 (5,0)	0 (0,0)	128 (25,9)	1 (0,2)	-	-
Kaszel	68 (20,5)	1 (0,3)	110 (34,2)	3 (0,9)	22/135 (16,3)	0/135 (0,0)	36 (8,9)	0 (0,0)
Zapalenie jamy ustnej	73 (22,1)	8 (2,4)	78 (24,2)	7 (2,2)	55/359 (15,3)	5/359 (1,4%)	8 (2,0)	0 (0,0)
Zapalenie błon śluzowych	65 (19,6)	5 (1,5)	75 (23,3)	11 (3,4)	58/359 (16,2)	5/359 (1,4)	11 (2,7)	0 (0,0)
Duszności	66 (19,9)	10 (3,0)	96 (29,8)	14 (4,3)	-	-	30 (7,4)	3 (0,7)
Podwyższone AST	60 (18,1)	5 (1,5)	20 (6,2)	1 (0,3)	44/125 (35,2)	2/125 (1,6)	-	-
Ból pleców	62 (18,7)	8 (2,4)	48 (14,9)	7 (2,2)	-	-	-	-
Wysypka	54 (16,3)	2 (0,6)	94 (29,2)	2 (0,6)	67 (13,6)	1 (0,2)	41 (10,1)	2 (0,5)
Astenia	64 (19,3)	15 (4,5)	54 (16,8)	8 (2,5)	66/359 (18,4)	15/359 (4,2)	-	-
Ból brzucha	60 (18,1)	12 (3,6)	32 (9,9)	5 (1,6)	-	-	-	-
Podwyższone ALT	55 (16,6)	8 (2,4)	21 (6,5)	1 (0,3)	43/125 (34,4)	2/125 (1,6)	-	-
Ból kończyn	51 (15,4)	5 (1,5)	32 (9,9)	1 (0,3)	32/359 (8,9)	1/359 (0,3)	-	-
Skurcze mięśni	45 (13,6)	0 (0,0)	17 (5,3)	0 (0,0)	-	-	-	-
Ból stawów	44 (13,3)	1 (0,3)	50 (15,5)	4 (1,2)	36/359 (10,0)	3/359 (0,8%)	-	-
Ból głowy	44 (13,3)	1 (0,3)	43 (13,4)	1 (0,3)	39/359 (10,9)	3/359 (0,8%)	-	-
Anemia	61 (18,4)	19 (5,7)	126 (39,1)	53 (16,5)	-	-	32 (7,9)	7 (1,7)

Zawroty głowy	42 (12,7)	1 (0,3)	21 (6,5)	0 (0,0)	-	-	-	-
Niestrawność	41 (12,4)	1 (0,3)	15 (4,7)	0 (0,0)	-	-	-	-
Obrzęk obwodowy	39 (11,8)	0 (0,0)	76 (23,6)	6 (1,9)	-	-	17 (4,2)	0 (0,0)
Hipomagnezemia	54 (16,3)	16 (4,8)	5 (1,6)	0 (0,0)	-	-		
Sucha skóra	37 (11,2)	0 (0,0)	35 (10,9)	0 (0,0)	36/359 (10,0)	0/359 (0,0%)	-	-
Białkomocz	45 (13,6)	8 (2,4)	30 (9,3)	2 (0,6)	73 (14,8)	18 (3,6)	-	-
Wzdęcia	33 (10,0)	0 (0,0)	7 (2,2)	0 (0,0)	-	-	-	-
Bezsenność	32 (9,7)	0 (0,0)	33 (10,2)	1 (0,3)	-	-	-	-
Gorączka	34 (10,3)	3 (0,9)	59 (18,3)	2 (0,6)	9/135 (6,7)	1/135 (0,7)	-	-
Świąd	27 (8,2)	0 (0,0)	49 (15,2)	1 (0,3)	22/359 (6,1)	0/359 (0,0)	57 (14,0)	0 (0,0)
Podwyższone stężenie kreatyniny	18 (5,4)	1 (0,3)	38 (11,8)	0 (0,0)	49/125 (39,2)	1/125 (0,8)	-	-
Hipertriglicerydemia	21 (6,3)	4 (1,2)	41 (12,7)	10 (3,1)	-	-	5 (1,2)	0 (0,0)
Hiperglikemia	18 (5,4)	3 (0,9)	62 (19,3)	16 (5,0)	27/125 (21,6)	1/125 (0,8)	9 (2,2)	5 (1,2)
Krwawienie z nosa	14 (4,2)	0 (0,0)	46 (14,3)	0/53 (0,0)	-	-	3 (0,7)	0 (0,0)
Zgon związany z leczeniem	1 (0,3)**		2 (0,6)		-		0 (0,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	40 (12,1)		34 (10,6)		34 (6,9)		31 (7,6)	
Poważne zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia								
Ogółem	130 (39,3)		129 (40,1)		-		-	
Ból brzucha	9 (2,7)		3 (0,9)		-		-	
Wysięk opłucnowy	8 (2,4)		7 (2,2)		-		-	
Zapalenie płuc	7 (2,1)		13 (4,0)		-		-	
Zatorowość płucna	7 (2,1)		1 (0,3)		-		-	
Anemia	5 (1,5)		10 (3,1)		-		-	
Duszność	4 (1,2)		10 (3,1)		-		-	

* pacjenci z badania AXIS (359) oraz Qin 2015 (135); *** zakażenie *Aspergillus* i zachyłkowe zapalenie płuc.

5 Analiz efektywności praktycznej

W celu identyfikacji danych opisujących efektywność praktyczną kabozantynibu w terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) przeszukano rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), bibliograficzne bazy danych i rejestry badań (PubMed, Embase, The Cochrane Library), a także korzystano z wyszukiwarki internetowej (Google). Strategię przeszukiwania baz bibliograficznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Poszukiwano badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych z randomizacją (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych oraz baz danych i rejestrów pacjentów.

Nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego efektywność praktyczną kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów. W aneksie 3 przedstawiono szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych prac.

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 21.11.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	566
#2	Carcinoma, Renal Cell	1829
#3	Carcinomas, Renal Cell	119
#4	Renal Cell Carcinoma	1829
#5	Renal Cell Carcinomas	119
#6	Nephroid Carcinoma	0
#7	Nephroid Carcinomas	0
#8	Carcinomas, Nephroid	0
#9	Carcinoma, Nephroid	0
#10	Adenocarcinoma of Kidney	182
#11	Adenocarcinoma, Renal	238
#12	Adenocarcinomas, Renal	17
#13	Renal Cell Adenocarcinoma	154
#14	Renal Cell Adenocarcinomas	12
#15	Renal Cell Cancer	1945
#16	Renal Cell Cancers	321
#17	Cancer, Renal Cell	1945
#18	Cancers, Renal Cell	321
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma	508
#20	Clear Cell Renal Carcinoma	508
#21	Hypernephroma	7

#22	Hypernephromas	1
#23	Carcinoma, Hypemephroid	1
#24	Carcinomas, Hypernephroid	0
#25	Hypernephroid Carcinoma	1
#26	Hypemephroid Carcinomas	0
#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2715
#28	cabozantinib	57
#29	Cabometyx	0
#30	XL 184	24
#31	XL-184	3
#32	BMS 907351	3
#33	BMS907351	1
#34	BMS-907351	3
#35	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	80
#36	#27 AND #35	12

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań w bazie EMBASE, 21.11.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney carcinoma'/exp OR 'kidney carcinoma' AND [embase]/lim	50040
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib' AND [embase]/lim	1685
#3	#1 AND #2	261

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 21.11.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]	26585
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	26585
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma[Text Word]	34853
#5	Renal Cell Carcinomas[Text Word]	3335
#6	Nephroid Carcinoma[Text Word]	3
#7	Nephroid Carcinomas[Text Word]	0
#8	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#9	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#10	Adenocarcinoma of Kidney[Text Word]	16
#11	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	4

#12	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	34031
#13	Renal Cell Adenocarcinoma[Text Word]	103
#14	Renal Cell Adenocarcinomas[Text Word]	11
#15	Renal Cell Cancer[Text Word]	2617
#16	Renal Cell Cancers[Text Word]	180
#17	Cancer, Renal Cell[Text Word]	4
#18	Cancers, Renal Cell[Text Word]	32558
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma[Text Word]	2150
#20	Clear Cell Renal Carcinoma[Text Word]	483
#21	Hypernephroma[Text Word]	1251
#22	Hypernephromas[Text Word]	130
#23	Carcinoma, Hypemephroid[Text Word]	0
#24	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#25	Hypernephroid Carcinoma[Text Word]	71
#26	Hypernephroid Carcinomas[Text Word]	10
#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	43060
#28	cabozantinib [Supplementary Concept]	126
#29	cabozantinib[Text Word]	334
#30	Cabometyx[Text Word]	3
#31	XL*184[Text Word]	20
#32	BMS*907351[Text Word]	2
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	344
#34	#27 AND #33	55

6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1 Badanie jednoramienne

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa, poszukiwano dodatkowych badań dla kabozantynibu, stosowanego w ramach wnioskowanego wskazania. Zidentyfikowano jedno dodatkowe badanie jednoramienne, przeprowadzone w populacji pacjentów po nieskuteczności leczenia standardowymi schematami (88% po nieskuteczności leczenia terapii celowanej VEGF) – Choueiri 2014. W ramach niniejszego badania pacjenci otrzymywali kabozantynib w kapsułkach, w dawce 140 mg. W ChPL Cabometyx[®] (ChPL Cabometyx) podkreślono, że kabozantynib w tabletkach i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. W związku z powyższym, badanie Choueiri 2014 zostało wykluczone z niniejszej analizy (patrz aneks 3). W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano dodatkowych badań dla kabozantynibu, stosowanego w ramach wnioskowanej populacji pacjentów.

6.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 5 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cabometyx (do października 2016 r.).

Tab. 36. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 22.12.2016) (a drreports.eu).

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2
Infekcje i choroby pasożytnicze	2
Odchylenia w parametrach badań	1
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Choroby układu nerwowego	2
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1
Choroby naczyniowe	1
Łącznie	14

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR.

Do dnia 16/21.09.2016 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 15 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 badań klinicznych:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- badanie AXIS (aksytynib vs sorafenib);
- badanie Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib);
- badanie CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus);
- badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu z ewerolimusem (badanie METEOR) oraz porównania pośredniego kabozantynibu z niwolumabem, za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (badanie METEOR oraz CheckMate 025). Niemożliwe było natomiast przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem. Dwa zidentyfikowane badania w zakresie aksytynibu, dotyczyły jego porównania z sorafenibem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wykonano oddzielny przegląd badań opublikowanych dla sorafenibu.

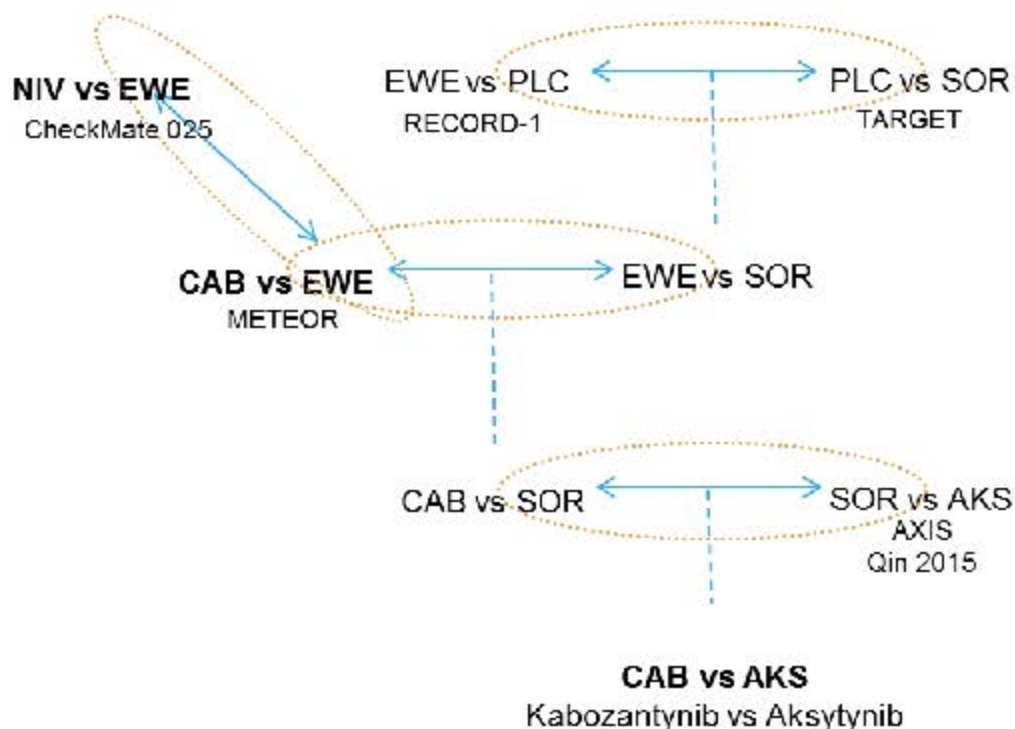
Podsumowując, w celu porównania kabozantynibu względem aksytynibu, do analizy włączono jedno dodatkowe badanie:

- badanie TARGET (sorafenib vs placebo).

W celu porównania kabozantynibu z aksytynibem konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo.

Dostępne badania i utworzoną przez nie sieć przedstawiono na rycinie poniżej.

Tab. 37. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.



Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne (Porta 2016).

Badania: METEOR, AXIS, Qin 2015, RECORD-1 oraz TARGET cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań METEOR, AXIS oraz Qin 2015 przyczyną jest otwarty charakter badań (brak zaślepienia). Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET nieznane ryzyko błędu systematycznego wiąże się z brakiem informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji. Badanie CheckMate 025 cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z brakiem zaślepienia oceny efektów.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Skuteczność leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu oraz niwolumabu. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kabozantynibu

Tab. 38. Wyniki analizy skuteczności kabozantynibu względem ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

Kabozantynib vs	Ewerolimus	Aksytynib	Niwolumab
Punkt końcowy			

HR (95% CI)				
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015	0,51 (0,41; 0,62)	0,56 (0,36; 0,88)	0,58 (0,45; 0,75)
	Wariant II – pacjenci po niesukteczności wcześniejszej terapii sunitynibem		0,54 (0,33; 0,85)	
Przeżycie całkowite	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS, bez uwzględnienia korekty <i>cross-over</i> w badaniu RECORD-1 oraz TARGET	0,66 (0,53; 0,83)	0,67 (0,43; 1,05)	0,90 (0,65; 1,26)
	Wariant II – wszyscy pacjenci z badania AXIS, z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i> w badaniu RECORD-1 oraz TARGET		0,52 (0,18; 1,55)	
	Wariant III – pacjenci po niesukteczności wcześniejszej terapii sunitynibem		0,65 (0,41; 1,04)	
OR (95% CI)				
Odpowiedź obiektywna	Wariant I – wszyscy pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015	6,02 (3,09; 11,71)	53,81 (0,51; 490793,73)	1,00 (0,45; 2;33)
	Wariant II – pacjenci po niesukteczności wcześniejszej terapii sunitynibem		55,37 (0,63; 220897,05)	
Odpowiedź całkowita		6,35 (0,0001; 579056,7)	0,002 (0,0000000002; 5284,4)	2,71 (0,00008; 241736,4)
Odpowiedź częściowa		6,02 (3,09; 11,71)	46,90 (0,56; 157889,48)	0,96 (0,42; 2,28)
Stabilizacja choroby		1,17 (0,85; 1,60)	2,28 (1,18; 4,47)	2,74 (1,80; 4,18)
Progresja choroby		0,39 (0,26; 0,58)	0,38 (0,18; 0,82)	0,28 (0,17; 0,46)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi		1,91 miesięcy (1,6; 11,0)	2,14 miesięcy (1,9; 9,2)	-

Bezpieczeństwo leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu oraz niwolumabu.

Tab. 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa kabozantynibu względem ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

Rodzaj analizowanego zdarzenia	Kabozantynib N=331		Ewerolimus N=322		Aksytynib N=494*		Niwolumab N=406	
	Wszystkie stopnie nasilenia	3.-4. stopień nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia	3.-4. stopień nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia	≥3 stopnia nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia	3.-4. stopień nasilenia
Zdarzenie niepożądane ogółem	331 (100,0)	235 (71,0)	321 (99,7)	193 (59,9)	-	-	319 (78,6)	76 (18,7)
Biegunka	249 (75,2)	43 (13,0)	92 (28,6)	7 (2,2)	169 (28,1)	44 (8,9)	50 (12,3)	5 (1,2)
Zmęczenie	195 (58,9)	36 (10,9)	154 (47,8)	24 (7,5)	169 (34,2)	41 (8,3)	134 (33,0)	10 (2,5)
Nudności	173 (52,3)	15 (4,5)	93 (28,9)	1 (0,3)	109/359 (30,4)	6/359 (1,7%)	57 (14,0)	1 (0,2)
Zmniejszenie apetytu	156 (47,1)	10 (3,0)	114 (35,4)	3 (0,9)	153 (31,0)	16 (3,2)	48 (11,8)	2 (0,5)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	142 (42,9)	27 (8,2)	19 (5,9)	3 (0,9)	143 (28,9)	25 (5,1)	-	-
Wymioty	113 (34,1)	7 (2,1)	47 (14,6)	3 (0,9)	63/359 (17,5)	5/359 (1,4%)	-	-
Zmniejszenie masy ciała	114 (34,4)	9 (2,7)	42 (13,0)	0 (0,0)	120 (24,3)	19 (3,8)	-	-
Zaparcia	90 (27,2)	1 (0,3)	65 (20,2)	1 (0,3)	45/359 (12,5)	1/359 (0,3%)	-	-
Zaburzenia smaku	80 (24,2)	0 (0,0)	30 (9,3)	0 (0,0)	41/359 (11,4)	0/359 (0,0)	11 (2,7)	0 (0,0)
Niedoczynność tarczycy	76 (23,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	110 (22,3)	2 (0,4)	-	-
Nadciśnienie	122 (36,9)	49 (14,8)	26 (8,1)	12 (3,7)	216 (43,7)	86 (17,4)	-	-
Chrypka	70 (21,1)	2 (0,6)	16 (5,0)	0 (0,0)	128 (25,9)	1 (0,2)	-	-
Kaszel	68 (20,5)	1 (0,3)	110 (34,2)	3 (0,9)	22/135 (16,3)	0/135 (0,0)	36 (8,9)	0 (0,0)
Zapalenie jamy ustnej	73 (22,1)	8 (2,4)	78 (24,2)	7 (2,2)	55/359 (15,3)	5/359 (1,4%)	8 (2,0)	0 (0,0)

Zapalenie błon śluzowych	65 (19,6)	5 (1,5)	75 (23,3)	11 (3,4)	58/359 (16,2)	5/359 (1,4)	11 (2,7)	0 (0,0)
Duszności	66 (19,9)	10 (3,0)	96 (29,8)	14 (4,3)	-	-	30 (7,4)	3 (0,7)
Podwyższone AST	60 (18,1)	5 (1,5)	20 (6,2)	1 (0,3)	44/125 (35,2)	2/125 (1,6)	-	-
Ból pleców	62 (18,7)	8 (2,4)	48 (14,9)	7 (2,2)	-	-	-	-
Wysypka	54 (16,3)	2 (0,6)	94 (29,2)	2 (0,6)	67 (13,6)	1 (0,2)	41 (10,1)	2 (0,5)
Astenia	64 (19,3)	15 (4,5)	54 (16,8)	8 (2,5)	66/359 (18,4)	15/359 (4,2)	-	-
Ból brzucha	60 (18,1)	12 (3,6)	32 (9,9)	5 (1,6)	-	-	-	-
Podwyższone ALT	55 (16,6)	8 (2,4)	21 (6,5)	1 (0,3)	43/125 (34,4)	2/125 (1,6)	-	-
Ból kończyn	51 (15,4)	5 (1,5)	32 (9,9)	1 (0,3)	32/359 (8,9)	1/359 (0,3)	-	-
Skurcze mięśni	45 (13,6)	0 (0,0)	17 (5,3)	0 (0,0)	-	-	-	-
Ból stawów	44 (13,3)	1 (0,3)	50 (15,5)	4 (1,2)	36/359 (10,0)	3/359 (0,8%)	-	-
Ból głowy	44 (13,3)	1 (0,3)	43 (13,4)	1 (0,3)	39/359 (10,9)	3/359 (0,8%)	-	-
Anemia	61 (18,4)	19 (5,7)	126 (39,1)	53 (16,5)	-	-	32 (7,9)	7 (1,7)
Zawroty głowy	42 (12,7)	1 (0,3)	21 (6,5)	0 (0,0)	-	-	-	-
Niestrawność	41 (12,4)	1 (0,3)	15 (4,7)	0 (0,0)	-	-	-	-
Obrzęk obwodowy	39 (11,8)	0 (0,0)	76 (23,6)	6 (1,9)	-	-	17 (4,2)	0 (0,0)
Hipomagnezemia	54 (16,3)	16 (4,8)	5 (1,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Sucha skóra	37 (11,2)	0 (0,0)	35 (10,9)	0 (0,0)	36/359 (10,0)	0/359 (0,0%)	-	-
Białkomocz	45 (13,6)	8 (2,4)	30 (9,3)	2 (0,6)	73 (14,8)	18 (3,6)	-	-
Wzdęcia	33 (10,0)	0 (0,0)	7 (2,2)	0 (0,0)	-	-	-	-
Bezsenność	32 (9,7)	0 (0,0)	33 (10,2)	1 (0,3)	-	-	-	-
Gorączka	34 (10,3)	3 (0,9)	59 (18,3)	2 (0,6)	9/135 (6,7)	1/135 (0,7)	-	-
Świąd	27 (8,2)	0 (0,0)	49 (15,2)	1 (0,3)	22/359 (6,1)	0/359 (0,)	57 (14,0)	0 (0,0)
Podwyższone stężenie kreatyniny	18 (5,4)	1 (0,3)	38 (11,8)	0 (0,0)	49/125 (39,2)	1/125 (0,8)	-	-
Hipertriglicydemia	21 (6,3)	4 (1,2)	41 (12,7)	10 (3,1)	-	-	5 (1,2)	0 (0,0)

Hiperglikemia	18 (5,4)	3 (0,9)	62 (19,3)	16 (5,0)	27/125 (21,6)	1/125 (0,8)	9 (2,2)	5 (1,2)
Krwawienie z nosa	14 (4,2)	0 (0,0)	46 (14,3)	0/53 (0,0)	-	-	3 (0,7)	0 (0,0)
Zgon związany z leczeniem	1 (0,3)**		2 (0,6)		-		0 (0,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	40 (12,1)		34 (10,6)		34 (6,9)		31 (7,6)	
Poważne zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia								
Ogółem	130 (39,3)		129 (40,1)		-		-	
Ból brzucha	9 (2,7)		3 (0,9)		-		-	
Wysięk opłucnowy	8 (2,4)		7 (2,2)		-		-	
Zapalenie płuc	7 (2,1)		13 (4,0)		-		-	
Zatorowość płucna	7 (2,1)		1 (0,3)		-		-	
Anemia	5 (1,5)		10 (3,1)		-		-	
Duszność	4 (1,2)		10 (3,1)		-		-	

* pacjenci z badania AXIS (359) oraz Qin 2015 (135); *** zakażenie *Aspergillus* i zachyłkowe zapalenie płuc.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Pośród zidentyfikowanych ograniczeń należy przede wszystkim wymienić:

- Ograniczenia analizy:
 - Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT (METEOR) porównujące kabozantynib z ewerolimusem. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio kabozantynib z aksytynibem bądź z niwolumabem. W przypadku porównania z niwolumabem, możliwe było wykonanie porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (wyniki wygenerowane z metaanalizy sieciowej). W celu porównania kabozantynibu z aksytynibem konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo. Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego/metaanalizy sieciowej obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 40. Heterogeniczność badań włączonych do analizy.

Heterogeniczność badań włączonych do analizy

Populacja	Badane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> ● pacjenci różnili się rodzajem wcześniej stosowanego leczenia systemowego: <ul style="list-style-type: none"> o do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, do badania CheckMate 024 oraz RECORD-1 – po nieskuteczności 1 lub 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, do badania AXIS oraz Qin 2015 – pacjentów po nieskuteczności terapii celowanych VEGF oraz po nieskuteczności terapii cytokinami, natomiast pacjenci z badania TARGET nie stosowali wcześniej żadnej terapii celowanej VEGF; do badania włączano pacjentów po progresji leczenia systemowego I linii, które obejmowało m.in.: cytokiny, interferon, interleukiny; o w przypadku badania METEOR, CheckMate 025 oraz RECORD-1 kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR (ewerolimus, temsyrolimus), natomiast pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015 mogli stosować temsyrolimus; ● badania METEOR, AXIS, CheckMate 025, RECORD-1, TARGET należą do badań międzynarodowych, rekrutowano do nich pacjentów z różnych ośrodków na całym świecie. Badanie Qin 2015, zostało przeprowadzone jedynie wśród pacjentów z Azji; analiza przeprowadzona w podgrupie pacjentów z Japonii (biorących udział w badaniu AXIS, publikacja Ueda 2013) wykazała, że wyniki uzyskiwane w populacji azjatyckiej są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w populacji ogólnej (zarówno pod względem oceny skuteczności leczenia, jak i oceny profilu bezpieczeństwa); wyjątek stanowiły następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie oraz niedoczynność tarczycy, które były częściej raportowane u pacjentów z Japonii, stosujących aksytynib, względem populacji ogólnej; w związku z powyższym, wyniki uzyskiwane w grupie pacjentów z Azji, nie powinny negatywnie wpłynąć na ogólny wynik analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> ● w przypadku badań: METEOR oraz CheckMate 025, do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi zastosowano kryteria RECIST wersja 1.1, natomiast w pozostałych badaniach wykorzystano wersję 1.0; według wyników badania Krajewski 2015, którego celem było porównanie RECIST 1.1 z RECIST 1.0 w populacji pacjentów z RCC, stosujących terapię celowaną VEGF, stwierdzono, że wyniki oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 i RECIST 1.0 były ogólnie zgodne, z mniejszą liczbą zmian docelowych według RECIST 1.1, jednak nie miało to wpływu na ocenę czasu do progresji; ● różnice w definicji stabilnej choroby: w badaniu RECORD-1 stabilną chorobę zdefiniowano jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 56 dni; w badaniu TARGET jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 28 dni; w badaniu AXIS oraz Qin 2015 wyodrębniono dwa przedziały czasowe dotyczące stabilizacji choroby: chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie ≥ 20 tygodni lub < 20 tygodni; ● różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> o badania METEOR, raportowano zdarzenia niepożądane 1–2 stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup, niezależnie od tego czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem oraz zdarzenia niepożądane 3., 4. i 5. stopnia nasilenia; o badania AXIS, raportowano zdarzenia dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup i były związane ze stosowanym leczeniem; o badania Qin 2015, raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment emergent adverse events</i>, TEAE) dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów z obu badanych grup; o badania CheckMate 025, raportowano zdarzenia dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup i były związane ze stosowanym leczeniem;

	<p>o badania RECORD-1, raportowano zdarzenia dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy ewerolimusu, niezależnie od tego, czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem;</p> <p>o badania TARGET, raportowano zdarzenia dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z obu badanych grup i były związane ze stosowanym leczeniem.</p>
--	--

- o Brak jest możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń i w związku z tym konieczne było przyjęcie wartości z publikacji w przypadku wyników przedstawionych poprzez iloraz ryzyka (HR). Ograniczenie to jest typowe dla prac, w których wykorzystuje się tę miarę efektu i nie powinno mieć żadnego wpływu na wnioski analizy.
- o Brak możliwości przedstawienia statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa, ze względu na fakt heterogeniczności włączonych badań:
 - różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych (patrz tabela powyżej);
 - pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiące) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiące) oraz względem pacjentów z badania CheckMate 025, stosujących niwolumab (5,5 miesiące).
- Ograniczenia dostępnych danych:
 - o Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania METEOR (ale również innych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy) w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Powyższe ograniczenie jest związane przede wszystkim z niewielką liczbą badań oceniających kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów (rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych). W związku z powyższym, niemożliwe jest spełnienie wymagań minimalnych dotyczących kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku:
 - do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po nieskuteczności 1 wcześniejszej terapii antyangiogennej; większość pacjentów z badania METEOR stosowała wcześniej jeden schemat terapii antyangiogennej (71% z grupy kabozantynibu i 70% pacjentów z grupy ewerolimusu);

- do badania METEOR kwalifikowano zarówno pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii, jak i bez wykonanego zabiegu nefrektomii, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii; większość pacjentów z badania METEOR miała wykonany zabieg nefrektomii (86% z grupy kabozantynibu i 85% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci ze stanem sprawności 80–100%;
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów z korzystną, pośrednią bądź niekorzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z korzystnym bądź pośrednim rokowaniem; większość pacjentów z badania METEOR miała korzystne bądź pośrednie rokowanie wg MSKCC (87% z grupy kabozantynibu i 87% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - w przypadku badania METEOR kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR, w tym temsyrolimusu; zgodnie z ostatnim obwieszczeniem (25.10.2016) temsyrolimus wszedł do refundacji w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC, zatem będzie mógł być stosowany w I linii leczenia, potencjalnie przed kabozantynibem; w związku z powyższym dla pacjentów leczonych w I linii temsyrolimusem, a następnie kabozantynibem brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa takiego schematu leczenia;
 - w badaniu METEOR, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki ewerolimusu do 5 mg, a następnie do 2,5 mg, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym, dopuszczona jest redukcja dawki ewerolimusu jedynie do 5 mg.
- o Większość badań włączonych do niniejszej analizy (METEOR, AXIS, Qin 2015 oraz CheckMate 025) miała charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), co może rzutować przede wszystkim na pomiar jakości życia pacjentów. W przypadku większości wyżej wymienionych badań, punkty końcowe oceniane były przez niezależny komitet do spraw radiologii, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników. Wyjątek stanowi badanie CheckMate 025, w którym wszystkie wyniki były oceniane jedynie przez niezależnego badacza, dlatego też powyższe badanie zostało sklasyfikowane jako badanie z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.
 - o Badanie Qin 2015 (podobnie jak badanie METEOR oraz CheckMate 025) jest badaniem będącym aktualnie w toku, nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego. Również HR wyliczone w badaniu CheckMate 025 dla przeżycia całkowitego jest niepewne – HR=0,73 (0,57; 0,93), p=0,002, ponieważ analiza została przerwana przy dość znacznej niedojrzałości danych (badania przerywane wcześniej mają tendencję do

zawyżania efektów leczenia) (AWA Niwolumab). W przypadku badania METEOR wykonano drugą analizę w zakresie OS, która obejmowała 320 zgonów, co stanowiło 78% zgonów planowanych w ostatecznej analizie OS (408 zgonów w ostatecznej analizie).

- o W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET, pacjenci z grupy stosującej placebo, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy ewerolimusu/sorafenibu, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ *cross-over*;
- o Niemożliwe było przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem oraz niwolumabem w zakresie oceny jakości życia. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z badania METEOR wyodrębniono z raportu CHMP (raport CHMP) dostępnego na stronie EMA (w publikacjach zidentyfikowanych do badania METEOR nie zawarto oceny jakości życia pacjentów z RCC stosujących kabozantynib bądź ewerolimus). W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FKSI-15, FKSI-DSR (podskala kwestionariusza FKSI), EQ-5D-3L bądź EORTC QLQ-C30. Ze względu na różnice w wykorzystanych kwestionariuszach w badaniu METEOR względem pozostałych badań oraz sposób raportowania jakości życia w raporcie CHMP (wyniki przedstawione na wykresach dla różnych przedziałów czasowych), niemożliwe było porównanie kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi (aksytynib, niwolumab) pod względem jakości życia;
- o Nie wszystkie oceniane punkty końcowe przedstawione były w głównych publikacjach zidentyfikowanych do badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W przypadku badania RECORD-1, w głównej publikacji (Motzer 2010) autorzy nie przedstawili wyników w zakresie progresji choroby (niniejszy punkt zawarto w publikacji Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku [≥ 65 . roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1]), w której oprócz wyników przedstawionych dla wyszczególnionych subpopulacji pacjentów, zawarto również wyniki uzyskane w populacji całkowitej.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych (PubMed, The Cochrane Library, Embase) zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – Porta 2016 oraz nie zidentyfikowano żadnego raportu HTA, dotyczącego oceny kabozantynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Niewielka liczba opracowań wtórnych, w których autorzy uwzględnili badanie dotyczące kabozantynibu, stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, może wynikać z faktu, że wyniki badania METEOR zostały opublikowane stosunkowo niedawno (pierwsza publikacja dotycząca badania METEOR pochodzi z listopada 2015 roku).

Autorzy opracowania Porta 2016 uwzględnili w swoim przeglądzie m.in. następujące badania (oprócz badań wymienionych poniżej, w Porta 2016 uwzględniono również inne badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy):

- METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- AXIS (aksyty nib vs sorafenib);
- CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus);
- RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Autorzy Porta 2016 nie wykonali syntezy ilościowej wyników badań pierwotnych. Przedstawili jedynie w formie tabelarycznej oraz w sposób opisowy wyniki raportowane w poszczególnych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie. Na podstawie wyników badania METEOR można wywnioskować, że kabozantynib przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia bez progresji względem ewerolimusu (wynik istotny statystycznie na korzyść kabozantynibu), co pokrywa się z wynikami uzyskanymi w szczególnej części niniejszej analizy. Brak wykonanej syntezy ilościowej wyników w opracowaniu Porta 2016 uniemożliwia porównanie kabozantynibu względem pozostałych interwencji, tj. niwolumabu, aksyty nibu i ewerolimusu.

7.4 Siła dowodów

Kabozantynib vs ewerolimus

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii kabozantynibem względem ewerolimusu wskazuje na relatywnie wysoką siłę dowodów – prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 658 pacjentów, w tym 330 leczonych kabozantynibem. Badanie METEOR cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego, przyczyną jest brak zaślepienia. Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko.

Kabozantynib vs aksyty nib

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii kabozantynibem względem aksyty nibu wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. W celu porównania kabozantynibu względem aksyty nibu, konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej, za pomocą dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo, co obniża siłę dowodów płynących z powyższego zestawienia. Metaanalizę sieciową przeprowadzono na podstawie danych z badania METEOR (patrz opis powyżej), AXIS, Qin 2015, RECORD-1 oraz TARGET. Badania, AXIS, Qin 2015, RECORD-1 oraz TARGET cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań AXIS oraz Qin 2015 przyczyną jest otwarty charakter badań (brak zaślepienia). Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET nieznane ryzyko błędu systematycznego wiąże się z brakiem informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji.

Kabozantynib vs niwolumab

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii kabozantynibem względem niwolumabu wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym porównano by bezpośrednio kabozantynib z niwolumabem. W celu porównania kabozantynibu względem niwolumabu, konieczne było wykonanie porównania pośredniego (wyniki wygenerowane z metaanalizy sieciowej), poprzez wspólny komparator – ewerolimus, co obniża siłę dowodów płynących z powyższego zestawienia. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie danych z badania METEOR (patrz opis powyżej) oraz danych z badania CheckMate 025. Badanie CheckMate 025 cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z brakiem zaślepienia oceny efektów, co również przyczynia się do obniżenia siły dowodów.

7.5 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego przeglądu piśmiennictwa odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 15 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 badań klinicznych:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- badanie AXIS (aksytynib vs sorafenib);
- badanie Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib);
- badanie CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus);
- badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu z ewerolimusem (badanie METEOR) oraz porównania pośredniego kabozantynibu z niwolumabem za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (badanie METEOR oraz CheckMate 025). Niemożliwe było natomiast przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem. Dwa zidentyfikowane badania dla aksytynibu, stanowiły jego porównanie z sorafenibem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej wykonano oddzielny przegląd badań opublikowanych dla sorafenibu. Podsumowując, do analizy włączono jedno dodatkowe badanie:

- badanie TARGET (sorafenib vs placebo).

W celu porównania kabozantynibu z aksytynibem konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo.

Własne statystyki przedstawiono jedynie w zakresie analizy skuteczności. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań pod względem raportowanego profilu bezpieczeństwa, przejawiającą się jako:

- różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych;

- fakt, iż pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas; zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiący) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiący) oraz względem pacjentów z badania CheckMate 025, stosujących niwolumab (5,5 miesiący);

w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa.

Kabozantynib vs ewerolimus (porównanie bezpośrednie)

Badanie METEOR było jedynym zidentyfikowanym badaniem, w którym oceniano kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Jego głównym celem było wykazanie wyższości kabozantynibu nad ewerolimusem w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Bezpośrednie porównanie kabozantynibu z ewerolimusem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji: mediana 7,4 miesiący kabozantynib i 3,9 miesiący ewerolimus, HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,62) – pierwszorzędowy punkt końcowy,
- przeżycie całkowite: mediana 21,4 miesiący kabozantynib i 16,5 miesiący ewerolimus, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), w 24. miesiącu prawie połowa pacjentów z grupy kabozantynibu pozostała przy życiu (48% vs 31% pacjentów z grupy ewerolimusu);
- odpowiedź częściowa: 17,3% kabozantynib i 3,4% ewerolimus, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71);
- odpowiedź obiektywna (suma odpowiedzi częściowej i całkowitej): 17,3% kabozantynib i 3,4% ewerolimus, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71);
- progresja choroby: 12,4% kabozantynib i 26,8% ewerolimus, OR=0,39 (95% CI: 0,26; 0,58).

Również analiza przeprowadzona w wyszczególnionych podgrupach pacjentów, wykazała przewagę kabozantynibu względem ewerolimusu. W przypadku większości analizowanych podgrup terapia kabozantynibem okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia w porównaniu do terapii ewerolimusem (w żadnej z grup nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus).

Ponadto, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi w grupie kabozantynibu wynosiła 1,91 miesiący (95% CI: 1,6; 11,0), natomiast w grupie ewerolimusu 2,14 miesiący (95% CI: 1,9; 9,2), co oznacza, że kabozantynib powoduje szybsze kurczenie guza. W przypadku pozostałych punktów końcowych (odpowiedź całkowita, stabilizacja choroby) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej ewerolimusem.

Dodatkowo w przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimusem analizowano również punkty końcowe związane z jakością życia. Wyniki dotyczące jakości życia wyodrębniono z raportu CHMP (raport CHMP). W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach kwestionariusza FKSI-19 (wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus). Również Index EQ

oraz EQ VAS, oceniane w poszczególnych punktach czasowych, na ogół nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należą: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%). Dane z badania METEOR wykazały, że kabozantynib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badanych grupach, przy czym czas ekspozycji pacjentów na kabozantynib był dłuższy (różnica 3,9 miesięcy) względem czasu ekspozycji pacjentów na ewerolimus.

Kabozantynib vs aksytynib (porównanie pośrednie)

W celu porównania kabozantynibu z aksytynibem konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo. Metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wiarygodność wniosków płynących z metaanalizy sieciowej obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy. Jednak, ze względu na to, iż aksytynib stanowi technologię opcjonalną dla kabozantynibu (jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego we wnioskowanej populacji pacjentów) oraz był on rekomendowany jako technologia opcjonalna przez analityków agencji w analizie weryfikacyjnej niwolumabu (niwolumab był wnioskowany m.in. w populacji pacjentów po nieskuteczności wcześniejszego leczenia antyangiogennego [AWA niwolumab]), w ramach niniejszej analizy nie odstąpiono od porównania kabozantynibu z aksytynibem.

Do badań AXIS oraz Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib) włączano pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem bądź cytokinami. Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy, populację docelową stanowią pacjenci po nieskuteczności uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w tym pacjenci po nieskuteczności sunitynibu. W związku z powyższym, dla porównania kabozantynibu z aksytynibem, dodatkowo analizowano wyniki uzyskane jedynie w podgrupie pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem.

Porównanie kabozantynibu z aksytynibem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji:
 - o wariant I: wszyscy pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015: HR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,88);
 - o wariant II: pacjenci po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem: HR=0,54 (95% CI: 0,33; 0,85);
- stabilizacja choroby: OR=2,28 (95% CI: 1,18; 4,47);
- progresja choroby: OR=0,38 (95% CI: 0,18; 0,82).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (przeżycie całkowite, odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej aksytynibem, chociaż HR oszacowane dla OS faworyzowało kabozantynib (HR=0,67 [0,43; 1,05]).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należą: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz

nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%). Dane z badania METEOR wykazały, że kabozantynib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badanych grupach, przy czym czas ekspozycji pacjentów na kabozantynib był dłuższy (różnica 3,9 miesiący) względem czasu ekspozycji pacjentów na ewerolimus.

Kabozantynib vs niwolumab (porównanie pośrednie)

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym porównano bezpośrednio kabozantynib z niwolumabem. W celu porównania kabozantynibu względem niwolumabu, konieczne było wykonanie porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator ewerolimus (wyniki wygenerowano z metaanalizy sieciowej).

Porównanie kabozantynibu z niwolumabem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji: HR=0,58 (95% CI: 0,45; 0,75);
- stabilizacja choroby: OR=2,74 (95% CI: 1,80; 4,18);
- progresja choroby: OR=0,28 (95% CI: 0,17; 0,46).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (przeżycie całkowite, odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej niwolumabem, chociaż HR oszacowane dla OS faworyzowało kabozantynib (HR=0,90 (0,65; 1,26)).

W przypadku niwolumabu (badanie CheckMate 025) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia) należy zmęczenie (34%).

Cabometyx® (kabozantynib) jest nową, doustną terapią, wskazaną do stosowania w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Obecnie, jest on pierwszym oraz jedynym preparatem stosowanym w II linii leczenia RCC, dla którego uzyskano wyniki istotne statystycznie w zakresie trzech głównych punktów końcowych: OS, PFS oraz ORR względem standardowego leczenia.

Podsumowując, badanie METEOR wykazało, że Cabometyx® oferuje niespotykaną dotąd skuteczność, w grupie pacjentów reprezentujących populację z rzeczywistej praktyki klinicznej tj. w grupie pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego. Wyniki istotne statystycznie na korzyść kabozantynibu (Cabometyx®), dowodzą o jego wyższości względem stosowanego do tej pory standardowego schematu leczenia – ewerolimusu. Najnowsze europejskie (EAU, ESMO) oraz amerykańskie (NCCN) wytyczne z 2016 roku, zostały zaktualizowane o wnioski płynące z badania METEOR. W wytycznych NCCN oraz ESMO podkreślono, że kabozantynib (Cabometyx®), powinien być stosowany w pierwszej kolejności względem ewerolimusu oraz aksytynibu. Natomiast, w przypadku gdy dostępne są oba schematy leczenia tj. kabozantynib oraz niwolumab, rekomendowana jest którakolwiek z wyżej wymienionych substancji czynnych (wytyczne ESMO) [rekomendacja I, A]. W wytycznych *European Association of Urology* (EAU) podkreślono z kolei, że kabozantynib powinien być

lekiem z wyboru u pacjentów z mRCC, u których nastąpiła progresja po jednej lub dwóch liniach terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) [rekomendacja stopnia A].

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu do aksytynibu, niwolumabu i ewerolimusu. Skuteczność terapii kabozantynibem jest wyższa w stosunku do obecnie refundowanych ewerolimusu oraz aksytynibu, a także w stosunku do będącego aktualnie przedmiotem postępowania refundacyjnego niwolumabu.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Strategia wyszukiwania badań dla interwencji i komparatorów

Identyfikacja badań pierwotnych

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 16.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	561
#2	Carcinoma, Renal Cell	1759
#3	Carcinomas, Renal Cell	114
#4	Renal Cell Carcinoma	1759
#5	Renal Cell Carcinomas	114
#6	Nephroid Carcinoma	0
#7	Nephroid Carcinomas	0
#8	Carcinomas, Nephroid	0
#9	Carcinoma, Nephroid	0
#10	Adenocarcinoma Of Kidney	172
#11	Adenocarcinoma, Renal	233
#12	Adenocarcinomas, Renal	16
#13	Renal Cell Adenocarcinoma	150
#14	Renal Cell Adenocarcinomas	12
#15	Renal Cell Cancer	1868
#16	Renal Cell Cancers	308
#17	Cancer, Renal Cell	1868
#18	Cancers, Renal Cell	308
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma	485
#20	Clear Cell Renal Carcinoma	485
#21	Hypernephroma	7
#22	Hypernephromas	1
#23	Carcinoma, Hypernephroid	1
#24	Carcinomas, Hypemephroid	0
#25	Hypernephroid Carcinoma	1
#26	Hypemephroid Carcinomas	0

#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2606
#28	cabozantinib	49
#29	Cabometyx	0
#30	XL 184	22
#31	XL-184	2
#32	BMS 907351	2
#33	BMS907351	0
#34	BMS-907351	2
#35	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	71
#36	axitinib	101
#37	Inlyta	4
#38	AG 013736	13
#39	AG013736	0
#40	AG-013736	13
#41	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	102
#42	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	412
#43	Everolimus	1552
#44	Afinitor	18
#45	SDZ RAD	7
#46	SDZ-RAD	7
#47	RAD 001	114
#48	RAD001	48
#49	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	1665
#50	nivolumab	80
#51	MDX-1106	3
#52	ONO-4538	3
#53	BMS-936558	6
#54	Opdivo	11
#55	#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	83
#56	#35 OR #41 OR #49 OR #55	1901
#57	#27 AND #56	214

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 21.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney carcinoma'/exp OR 'kidney carcinoma' AND [embase]/lim	49502
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib' AND [embase]/lim	1625
#3	'axitinib'/exp OR 'axitinib' AND [embase]/lim	2954

#4	'everolimus'/exp OR 'everolimus' AND [embase]/lim	19827
#5	'nivolumab'/exp OR 'nivolumab' AND [embase]/lim	2457
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	25023
#7	#1 AND #6	3073
#8	#7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	213

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 16.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]	26356
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	26357
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma[Text Word]	34464
#5	Renal Cell Carcinomas[Text Word]	3335
#6	Nephroid Carcinoma[Text Word]	3
#7	Nephroid Carcinomas[Text Word]	0
#8	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#9	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#10	Adenocarcinoma Of Kidney[Text Word]	16
#11	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	4
#12	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	33770
#13	Renal Cell Adenocarcinoma[Text Word]	103
#14	Renal Cell Adenocarcinomas[Text Word]	11
#15	Renal Cell Cancer[Text Word]	2589
#16	Renal Cell Cancers[Text Word]	179
#17	Cancer, Renal Cell[Text Word]	4
#18	Cancers, Renal Cell[Text Word]	32266
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma[Text Word]	2093
#20	Clear Cell Renal Carcinoma[Text Word]	480
#21	Hypernephroma[Text Word]	1251
#22	Hypernephromas[Text Word]	130
#23	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#24	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#25	Hypernephroid Carcinoma[Text Word]	71
#26	Hypernephroid Carcinomas[Text Word]	10
#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	42630

#28	cabozantinib [Supplementary Concept]	115
#29	cabozantinib[Text Word]	310
#30	Cabometyx[Text Word]	2
#31	XL*184[Text Word]	20
#32	BMS*907351[Text Word]	2
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	320
#34	axitinib [Supplementary Concept]	273
#35	axitinib[Text Word]	575
#36	Inlyta[Text Word]	10
#37	AG*013736[Text Word]	40
#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	581
#39	Everolimus[Text Word]	4822
#40	Afinitor[Text Word]	44
#41	SDZ*RAD[Text Word]	66
#42	RAD*001[Text Word]	29
#43	#39 OR #40 OR #41 OR #42	4847
#44	nivolumab [Supplementary Concept]	193
#45	nivolumab[Text Word]	699
#46	MDX-1106[Text Word]	3
#47	ONO-4538[Text Word]	6
#48	BMS-936558[Text Word]	21
#49	Opdivo[Text Word]	20
#50	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	707
#51	#33 OR #38 OR #43 OR #50	6241
#52	randomized controlled trial[pt]	419238
#53	controlled clinical trial[pt]	505140
#54	randomized[tiab]	387465
#55	placebo[tiab]	178496
#56	clinical trials as topic[mesh:noexp]	176810
#57	randomly[tiab]	258719
#58	trial[ti]	156455
#59	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58	1050157
#60	(animals [mh] NOT humans [mh])	4252574
#61	#59 NOT #60	968080
#62	#27 AND #51 AND #61	268

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 44. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 16.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	561
#2	Carcinoma, Renal Cell	1759
#3	Carcinomas, Renal Cell	114
#4	Renal Cell Carcinoma	1759
#5	Renal Cell Carcinomas	114
#6	Nephroid Carcinoma	0
#7	Nephroid Carcinomas	0
#8	Carcinomas, Nephroid	0
#9	Carcinoma, Nephroid	0
#10	Adenocarcinoma Of Kidney	172
#11	Adenocarcinoma, Renal	233
#12	Adenocarcinomas, Renal	16
#13	Renal Cell Adenocarcinoma	150
#14	Renal Cell Adenocarcinomas	12
#15	Renal Cell Cancer	1868
#16	Renal Cell Cancers	308
#17	Cancer, Renal Cell	1868
#18	Cancers, Renal Cell	308
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma	485
#20	Clear Cell Renal Carcinoma	485
#21	Hypernephroma	7
#22	Hypernephromas	1
#23	Carcinoma, Hypernephroid	1
#24	Carcinomas, Hypemephroid	0
#25	Hypernephroid Carcinoma	1
#26	Hypemephroid Carcinomas	0
#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2606
#28	cabozantinib	49
#29	Cabometyx	0
#30	XL 184	22
#31	XL-184	2
#32	BMS 907351	2
#33	BMS907351	0
#34	BMS-907351	2
#35	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	71
#36	#27 AND #35	9

Tab. 45. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EM-BASE, 21.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney carcinoma'/exp OR 'kidney carcinoma' AND [embase]/lim	49502
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib' AND [embase]/lim	1625
#3	#1 AND #2	242
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	11

Tab. 46. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 16.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]	26356
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	26357
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma[Text Word]	34464
#5	Renal Cell Carcinomas[Text Word]	3335
#6	Nephroid Carcinoma[Text Word]	3
#7	Nephroid Carcinomas[Text Word]	0
#8	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#9	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#10	Adenocarcinoma Of Kidney[Text Word]	16
#11	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	4
#12	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	33770
#13	Renal Cell Adenocarcinoma[Text Word]	103
#14	Renal Cell Adenocarcinomas[Text Word]	11
#15	Renal Cell Cancer[Text Word]	2589
#16	Renal Cell Cancers[Text Word]	179
#17	Cancer, Renal Cell[Text Word]	4
#18	Cancers, Renal Cell[Text Word]	32266
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma[Text Word]	2093
#20	Clear Cell Renal Carcinoma[Text Word]	480
#21	Hypernephroma[Text Word]	1251
#22	Hypernephromas[Text Word]	130
#23	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#24	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#25	Hypernephroid Carcinoma[Text Word]	71
#26	Hypernephroid Carcinomas[Text Word]	10

#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	42630
#28	cabozantinib [Supplementary Concept]	115
#29	cabozantinib[Text Word]	310
#30	Cabometyx[Text Word]	2
#31	XL*184[Text Word]	20
#32	BMS*907351[Text Word]	2
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	320
#34	#27 AND #33	45
#35	#34 Filters: Review, Systematic Review, Meta-Analysis	10

Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu w bazie Cochrane Library, 16.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	561
#2	Carcinoma, Renal Cell	1759
#3	Carcinomas, Renal Cell	114
#4	Renal Cell Carcinoma	1759
#5	Renal Cell Carcinomas	114
#6	Nephroid Carcinoma	0
#7	Nephroid Carcinomas	0
#8	Carcinomas, Nephroid	0
#9	Carcinoma, Nephroid	0
#10	Adenocarcinoma Of Kidney	172
#11	Adenocarcinoma, Renal	233
#12	Adenocarcinomas, Renal	16
#13	Renal Cell Adenocarcinoma	150
#14	Renal Cell Adenocarcinomas	12
#15	Renal Cell Cancer	1868
#16	Renal Cell Cancers	308
#17	Cancer, Renal Cell	1868
#18	Cancers, Renal Cell	308
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma	485
#20	Clear Cell Renal Carcinoma	485
#21	Hypernephroma	7
#22	Hypernephromas	1

#23	Carcinoma, Hypernephroid	1
#24	Carcinomas, Hypemephroid	0
#25	Hypernephroid Carcinoma	1
#26	Hypemephroid Carcinomas	0
#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2606
#28	sorafenib	597
#29	BAY 545-9085	0
#30	BAY-545-9085	0
#31	BAY 43-9006	19
#32	Nexavar	17
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	605
#34	#27 AND #33	209

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu w bazie EMBASE, 21.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney carcinoma'/exp OR 'kidney carcinoma' AND [embase]/lim	49502
#2	'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' AND [embase]/lim	20377
#3	#1 AND #2	4367
#4	#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	444

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu w bazie Medline (PubMed), 16.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]	26356
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	26357
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma[Text Word]	34464
#5	Renal Cell Carcinomas[Text Word]	3335
#6	Nephroid Carcinoma[Text Word]	3
#7	Nephroid Carcinomas[Text Word]	0
#8	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#9	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#10	Adenocarcinoma Of Kidney[Text Word]	16
#11	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	4

#12	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	33770
#13	Renal Cell Adenocarcinoma[Text Word]	103
#14	Renal Cell Adenocarcinomas[Text Word]	11
#15	Renal Cell Cancer[Text Word]	2589
#16	Renal Cell Cancers[Text Word]	179
#17	Cancer, Renal Cell[Text Word]	4
#18	Cancers, Renal Cell[Text Word]	32266
#19	Clear Cell Renal Cell Carcinoma[Text Word]	2093
#20	Clear Cell Renal Carcinoma[Text Word]	480
#21	Hypernephroma[Text Word]	1251
#22	Hypernephromas[Text Word]	130
#23	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#24	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#25	Hypernephroid Carcinoma[Text Word]	71
#26	Hypernephroid Carcinomas[Text Word]	10
#27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	42630
#28	sorafenib [Supplementary Concept]	3236
#29	sorafenib[Text Word]	5703
#30	BAY*545*9085[Text Word]	0
#31	BAY 43-9006[Text Word]	131
#32	Nexavar[Text Word]	138
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5733
#34	randomized controlled trial[pt]	419238
#35	controlled clinical trial[pt]	505140
#36	randomize d[tiab]	387465
#37	placebo[tiab]	178496
#38	clinical trials as topic[mesh:noexp]	176810
#39	randomly[tiab]	258719
#40	trial[ti]	156455
#41	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	1050157
#42	(animals [mh] NOT humans [mh])	4252574
#43	#41 NOT #42	968080
#44	#27 AND #33 AND #43	356

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

Kabozantynib

METEOR

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-27.

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1814-23.

Aksytynib

AXIS

Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):552-62.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.

Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zalewski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer.* 2014 Jun 10;110(12):2821-8.

Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, Tarazi J, Chen C, Kim S, Ozono S, Naito S, Akaza H. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jun;43(6):616-28.

Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30;108(8):1571-8.

Qin 2015

Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J, Ren X, Huang Y, Tarazi J, Tang J, Chen C, Kim S, Ye D. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. *Onco Targets Ther.* 2015 Jun 8;8:1363-73.

Nivolumab

CheckMate 025

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tzkodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauder TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803-13.

Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):994-1003.

Everolimus

RECORD-1

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, Lebwohl D, Haas T. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. *J Biopharm Stat.* 2012;22(6):1258-71.

Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):826-33.

Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, Kay A, Cella D. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist.* 2011;16(5):632-40.

Sorafenib

TARGET

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hoflana G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski

RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.

Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B; Sorafenib TARGETs Clinical Trial Group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007 Jun;30(3):220-7.

Opracowania wtórne

Porta C, Giglione P, Paglino C. Targeted therapy for renal cell carcinoma: focus on 2nd and 3rd line. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(5):643-55.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Prace wykluczone z przeglądu badań dotyczących kabozantynibu, everolimusu, aksytynibu, niwolumabu		
Blesius 2013	Blesius A, Beuselinck B, Chevreau C, Ravaud A, Rolland F, Oudard S, Escudier B. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. Clin Genitourin Cancer. 2013 Jun;11(2):128-33.	Badanie retrospektywne przeprowadzone w grupie pacjentów włączonych do badania RECORD-1 we francuskich ośrodkach badawczych, którzy po niepowodzeniu terapii ewerolimusem zostali poddani ponownemu leczeniu VEGF (sunitynib, sorafenib, dowitynib). W Blesius 2013 analizowano grupę 36 pacjentów.
Bono 2016	Bono P, Oudard S, Bodrogi I, Hutson TE, Escudier B(5), Machiels JP, Thompson JA, Figlin RA, Ravaud A, Basaran M, Porta C, Bracarda S, Brechenmacher T, Lin C, Voi M, Grunwald V, Motzer RJ. Outcomes in Patients With Metastatic Renal cell Carcinoma Who Develop Everolimus-Related Hyperglycemia and Hypercholesterolemia: Combined Subgroup Analyses of the RECORD-1 and REACT Trials. Clin Genitourin Cancer. 2016 Apr 27. pii: S1558-7673(16)30101-X.	Analiza wybranej podgrupy pacjentów z badania RECORD-1 oraz REACT (badanie REACT jest badaniem nierandomizowanym, niekontrolowanym, wszyscy pacjenci otrzymywali ewerolimus), wyniki analizowane jedynie dla pacjentów przyjmujących ewerolimus.
Bracarda 2012	Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V, Ravaud A, Motzer R, Kim D, Anak O, Panneerselvam A, Escudier B. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1475-80.	Analiza retrospektywna przeprowadzona w grupie pacjentów z badania RECORD-1, którzy przerwali uprzednią terapię VEGFR z powodu wystąpienia toksyczności – grupa 58 pacjentów (w publikacji Bracarda 2012 przedstawiono również zdarzenia niepożądane raportowane w całej populacji biorącej udział w badaniu RECORD-1. Zdarzenia przedstawiono w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie. Wszystkie zdarzenia oraz wyniki w zakresie skuteczności leczenia wymienione w publikacji Bracarda 2012

		zawarto również w głównej publikacji Motzer 2010).
Calvo 2012	Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. <i>Eur J Cancer</i> . 2012 Feb;48(3):333-9.	Analiza pacjentów z badania RECORD-1, podzielonych w zależności od rodzaju wcześniej stosowanej terapii (sunitynib vs sorafenib).
Choueiri 2014	Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, Kaelin WG, Dutcher JP. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. <i>Annals of Oncology</i> (2014) 25:8 (1603-1608) Article Number: mdu184. Date of Publication: August 2014.	Badanie jednoramienne, I fazy, wszyscy pacjenci otrzymywali kabozantynib. W badaniu stosowano dawkę kabozantynibu niezgodną z informacjami zawartymi we wnioskowanym programie lekowym – pacjenci otrzymywali kabozantynib w kapsułkach w dawce 140 mg/dobę (dawkowanie w ramach wnioskowanego programu lekowego – 60 mg/dobę, kabozantynib podawany w tabletkach). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Cabometyx [®] , kabozantynib w tabletkach i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie.
Escudier 2015	Escudier B, Rini BI, Motzer RJ, Tarazi J, Kim S, Huang X, Rosbrook B, English PA, Loomis AK, Williams JA. Genotype Correlations With Blood Pressure and Efficacy From a Randomized Phase III Trial of Second-Line Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2015 Aug;13(4):328-337	Analiza retrospektywna pacjentów z badania AXIS mająca na celu sprawdzenie związku pomiędzy zjawiskiem polimorfizmu pojedynczego nukleotydu a uzyskanymi wynikami. W Escudier 2015 analizowano wyniki uzyskane w grupie 305 pacjentów, dla których dostępne były dane kliniczne dotyczące genotypu.
Hainsworth 2013	Hainsworth JD, Waterhouse DM, Penley WC, Shipley DL, Thompson DS, Webb CD, Anthony Greco F. Sorafenib and everolimus in advanced clear cell renal carcinoma: a phase I/II trial of the SCRI Oncology Research Consortium. <i>Cancer Invest</i> . 2013 Jun;31(5):323-9.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane, wszyscy pacjenci otrzymywali ewerolimus + sorafenib.

Lamuraglia 2015	Lamuraglia M, Raslan S, Elaidi R, Oudard S, Escudier B, Slimane K, Penna RR, Wagner M, Lucidarme O. mTOR-inhibitor treatment of metastatic renal cell carcinoma: contribution of Choi and modified Choi criteria assessed in 2D or 3D to evaluate tumor response. <i>Eur Radiol.</i> 2016 Jan;26(1):278-85.	Badanie retrospektywne przeprowadzone w grupie pacjentów włączonych do badania RECORD-1 w ośmiu francuskich ośrodkach badawczych. W Lamuraglia 2015 analizowano wyniki uzyskane w grupie 48 pacjentów z ośrodków we Francji, u których wykonano TK z kontrastem i którzy przyjmowali ewerolimus.
Motzer 2014a	Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Baybek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 Sep 1;32(25):2765-72.	Badanie miało charakter naprzemienny (najpierw pacjenci otrzymywali I linię leczenia, następnie II linię leczenia), randomizację przeprowadzono jedynie w przypadku I linii leczenia. Brak wyników PFS oraz OS tylko dla II linii leczenia. Ponadto, do badania włączano również pacjentów z RCC o typie niejasnokomórkowym (stanowili oni około 13-15% całej populacji).
Motzer 2015	Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnierak J, Maroto JP(9), Mellado B(10), Melichar B(11), Tomasek J, Kremer A, Kim HJ, Wood K, Dutcus C, Larkin J. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Nov;16(15):1473-82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.	Niewłaściwy komparator (porównanie ewerolimusu z lenwatinibem, jedynie zidentyfikowane badanie, w którym oceniano lenwatinib stosowany we wnioskowanej populacji (w przypadku innych komparatorów [bądź interwencji] uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z lenwatinibem).
Motzer 2016	Motzer RJ, Alyasova A, Ye D, Karpenko A, Li H, Alekseev B, Xie L, Kurteva G, Kowalyszyn R, Karyakin O, Neron Y, Cosgriff T, Collins L, Brechenmacher T, Lin C, Morgan L, Yang L. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). <i>Ann Oncol.</i> 2016 Mar;27(3):441-8.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane, wszyscy pacjenci otrzymywali ewerolimus.
Oudard 2012	Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneeselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. <i>Eur J Cancer.</i> 2012 Jul;48(10):1512-8.	Analiza retrospektywna, przeprowadzona w wybranej grupie pacjentów z badania RECORD-1 (196 pacjentów przyjmujących ewerolimus oraz 92 pacjentów przyjmujących

		placebo), której celem była optymalizacja prognozy odpowiedzi u pacjentów leczonych ewerolimusem.
Pal 2015	Pal S, Azad A, Bhatia S, Drabkin H, Costello B, Sarantopoulos J, Kanavaras R, Lauer R, Starodub A, Hauke R, Sweeney CJ, Hahn NM, Sonpavde G, Richey S, Breen T, Kremmidiotis G, Leske A, Doolin E, Bibby DC, Simpson J, Iglesias J, Hutson T. A Phase I/II Trial of BNC105P with Everolimus in Metastatic Renal cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2015 Aug 1; 21(15):3420-7.	Niewłaściwy komparator (porównanie ewerolimusu z BNC105P, jedyne zidentyfikowane badanie, w którym oceniano BNC105P stosowany we wnioskowanej populacji (w przypadku innych komparatorów [bądź interwencji] uwzględnionych w analizie, nie zidentyfikowano badań porównujących je z BNC105P). Ponadto, ewerolimus stosowany przez pacjentów w obu badanych grupach.
Powles 2016	Powles T, Wheeler M, Din O, Geldart T, Boleti E, Stockdale A, Sundar S, Robinson A, Ahmed I, Wimalasingham A, Burke W, Sarker SJ, Hussain S, Ralph C. A Randomised Phase 2 Study of AZD2014 Versus Everolimus in Patients with VEGF-Refractory Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol. 2016 Mar; 69(3): 450-6.	Niewłaściwy komparator (porównanie ewerolimusu z AZD2014, jedyne zidentyfikowane badanie, w którym oceniano AZD2014, stosowany we wnioskowanej populacji (w przypadku innych komparatorów [bądź interwencji] uwzględnionych w analizie, nie zidentyfikowano badań porównujących je z AZD2014).
Powles 2016	Powles T, Lackner MR, Oudard S, Escudier B, Ralph C, Brown JE, Hawkins RE, Castellano D, Rini BI, Staehler MD, Ravaud A, Lin W, O'Keefe B, Wang Y, Lu S, Spoerke JM, Huw LY, Byrtek M, Zhu R, Ware JA, Motzer RJ. Randomized Open-Label Phase II Trial of Apatolisib (GDC-0980), a Novel Inhibitor of the PI3K/Mammalian Target of Rapamycin Pathway, Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2016 May 10; 34(14):1660-8.	Niewłaściwy komparator (porównanie ewerolimusu z apitolisibem, jedyne zidentyfikowane badanie, w którym oceniano apitolisib stosowany we wnioskowanej populacji (w przypadku innych komparatorów [bądź interwencji] uwzględnionych w analizie, nie zidentyfikowano badań porównujących je z apitolisibem).
Rini 2014	Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, Aruda LS, Cisar L, Roberts WG, Kim S, Motzer RJ. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. Target Oncol. 2015 Mar; 10(1): 45-53.	Analiza retrospektywna pacjentów z badania AXIS przeprowadzona w populacji pacjentów z nadciśnieniem.
Stein 2012	Stein A, Bellmunt J, Escudier B, Kim D, Stergiopoulos SG, Mietlowski W, Motzer RJ; RECORD-1 Trial Study Group. Survival	Analiza retrospektywna przeprowadzona w grupie

	prediction in everolimus-treated patients with metastatic renal cell carcinoma incorporating tumor burden response in the RECORD-1 trial. <i>Eur Urol.</i> 2013 Dec;64(6):994-1002.	pacjentów przyjmujących ewerolimus, którym wykonano co najmniej dwie oceny guza.
Tsukamoto 2011	Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2011 Jan;41(1):17-24.	Analiza przeprowadzona w grupie pacjentów zrekrutowanych w Japonii. Brak dodatkowych wyników względem głównej publikacji (Motzer 2010).
White 2010	White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, Uemura H, Kpamegan E, Kay A, Robson M, Ravaud A, Motzer RJ. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2010 Aug 1;182(3):396-403.	Poszerzona analiza w zakresie nie zakaźnego zapalenia płuc występującego po leczeniu ewerolimusem na podstawie pacjentów z badania RECORD-1.
Prace wykluczone z przeglądu badań dotyczących sorafenibu		
Antoun 2010	Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Feb 20;28(6):1054-60.	Analiza grupy pacjentów z badania TARGET, zrekrutowanych w dwóch ośrodkach badawczych: <i>Institut Gustave Roussy</i> (Villejuif, France) i <i>Cross Cancer Institute</i> (Edmonton, Canada), N=80 – liczba pacjentów uwzględnionych w analizie).
Autier 2008	Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. <i>Arch Dermatol.</i> 2008 Jul;144(7):886-92.	Badanie Autier 2008 stanowiło badanie cząstkowe do badania TARGET. W niniejszym badaniu oceniano jedynie parametry dermatologiczne. Badanie zostało przeprowadzone w grupie 85 pacjentów zrekrutowanych w ośrodku <i>Gustave Roussy Institute</i> .
Bellmunt 2007	Bellmunt J, González-Larriba JL, Climent MA, López-Vivanco G, Urruticoechea L, Albanell J. Sorafenib TARGET trial results in Spanish patients. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2007 Oct;9(10):671-3.	Analiza pacjentów z badania TARGET zrekrutowanych w Hiszpanii (15 pacjentów).
Boers-Sondereren 2015	Boers-Sondereren MJ, Desar IM, Fütterer JJ, Mulder SF, De Geus-Oei LF, Mulders PF, Van Der Graaf WT, Oyen WJ, Van Herpen CM. Biological Effects After Discontinuation of VEGFR Inhibitors in Metastatic Renal Cell Cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2015 Oct;35(10):5601-6.	Brak dostępu do publikacji.
Choueiri 2013	Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). <i>Urol Oncol.</i> 2013 Nov;31(8):1788-93.	Analiza retrospektywna wybranej grupy pacjentów z badania TARGET (133 pacjentów, dla których dostępne były próbki tkanek

		nowotworowych zatopionych w parafinie).
Eichelberg 2015	Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M14, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWIT CH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. Eur Urol. 2015 Nov;68(5):837-47.	Badanie miało charakter naprzemienny (najpierw pacjenci otrzymywali I linię leczenia, następnie II linię leczenia), randomizację przeprowadzono jedynie w przypadku I linii leczenia. Charakterystyka demograficzna przedstawiona jest jedynie dla pacjentów stosujących I linię leczenia.
Eisen 2008	Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B; TARGET Study Group. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Oct 15;100(20):1454-63.	Analiza retrospektywna pacjentów z badania TARGET, stratyfikacja wyników względem wieku pacjentów: wyniki przedstawione dla grupy pacjentów w wieku < 70 lat oraz grupy pacjentów w wieku ≥ 70 lat.
Fournier 2010	Fournier LS, Oudard S, Thiam R, Trinquart L, Banu E, Medioni J, Balvay D, Chatellier G, Frija G, Cuenod CA. Metastatic renal carcinoma: evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT. Radiology. 2010 Aug;256(2):511-8.	Badanie Fournier 2010 przeprowadzono w grupie pacjentów, którzy uczestniczyli w dwóch wcześniejszych badaniach: w badaniu TARGET (sorafenib w II linii vs placebo) oraz w badaniu sunitynibu stosowanego w I linii vs interferon. Pacjenci stosujący sorafenib oraz pacjenci stosujący sunitynib, byli analizowani łącznie.
Haas 2015	Haas NB, Manola J, Ky B, Flaherty KT, Uzzo RG, Kane CJ, Jewett M, Wood L, Wood CG, Atkins MB, Dutcher JJ, Wilding G, DiPaola RS. Effects of Adjuvant Sorafenib and Sunitinib on Cardiac Function in Renal Cell Carcinoma Patients without Overt Metastases: Results from ASSURE, ECOG 2805. Clin Cancer Res. 2015 Sep 15;21(18):4048-54.	Niewłaściwa populacja (do badania włączano pacjentów nie stosujących wcześniej żadnej terapii raka nerkowokomórkowego).
Haas 2016	Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, Jewett M, Dutcher JP, Atkins MB, Pins M, Wilding G, Cella D, Wagner L, Matin S, Kuzel TM, Sexton WJ, Wong YN, Choueiri TK, Pili R, Puzanov I, Kohli M, Stadler W, Carducci M, Coomes R, DiPaola RS. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2016 May 14;387(10032):2008-16.	Niewłaściwa populacja (do badania włączano pacjentów nie stosujących wcześniej żadnej terapii raka nerkowokomórkowego).
Hahn 2008	Hahn OM, Yang C, Medved M, Karczmarski G, Kistner E, Karrison T, Manchen E, Mitchell M, Ratain MJ, Stadler WM. Dynamic	Jedna z grup pacjentów stosowała niewłaściwą po-

	contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Oct 1;26(28):4572-8.	czątkową dawkę sorafenibu – 200 mg 2x na dobę (zmniejszenie dawki do 200 mg 2x na dobę zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym dopuszczone jest w przypadku wystąpienia podejrzanych działań niepożądanych). Charakterystyka demograficzna pacjentów przedstawiona dla wszystkich grup łącznie (łącznie pacjenci stosujący placebo, i sorafenib w dawce 200 mg 2x na dobę i 400 mg 2x na dobę). Brak wyników dla PFS, OS, ORR, bezpieczeństwa. Pierwszorzędnym punktem końcowym analizowanym w Hahn 2008 była zmiana wielkości początkowej współczynnika K^{trans} (<i>volume transfer constant of contrast agent</i>) względem pomiaru wykonanego w 4. tygodniu.
Hutson 2007	Hutson TE. Safety and tolerability of sorafenib in clear-cell renal cell carcinoma: a Phase III overview. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2007 Sep;7(9):1193-202.	W publikacji Hutson 2007 odwołano się do bezpieczeństwa raportowanego w badaniu TARGET (publikacja Escudier 2007), natomiast w ramach niniejszej analizy ekstrahowano dane dotyczące bezpieczeństwa sorafenibu z najnowszej publikacji dotyczącej badania TARGET – Escudier 2009.
Hutson 2010	Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, Anderson S, Bukowski R, Eisen T, Escudier B; Sorafenib TARGET Clinical Trial Group. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. <i>Eur J Cancer.</i> 2010 Sep;46(13):2432-40.	Analiza retrospektywna wybranej grupy pacjentów z badania TARGET (pacjenci, którzy otrzymywali sorafenib >1 roku).
Hutson 2014	Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjamason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 Mar 10;32(8):760-7.	Niewłaściwy komparator (porównanie sorafenibu z temsirolimusem jedyne zidentyfikowane badanie, w którym oceniano temsirolimus stosowany we wnioskowanej populacji

		(w przypadku innych komparatorów [bądź interwencji] uwzględnionych w analizie, nie zidentyfikowano badań porównujących je z temsirolimusem).
Jain 2006	Jain L, Venitz J, Figg WD. Randomized discontinuation trial of sorafenib (BAY 43-9006). <i>Cancer Biol Ther.</i> 2006 Oct;5(10):1270-2. Epub 2006 Oct 16.	Publikacja do badania Rattain 2016, które zostało wykluczone z analizy (przyczynę wykluczenia przedstawiono poniżej).
Lamuraglia 2006	Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclère J, Roche A, Lassau N. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. <i>Eur J Cancer.</i> 2006 Oct;42(15):2472-9. Epub 2006 Sep 11.	Badanie pilotażowe, przeprowadzone w grupie 30 pacjentów biorących udział w badaniu TARGET, którego celem była ocena zastosowania USG Dopplera z kontrastem jako czynnika prognostycznego odpowiedzi guza, PFS, OS.
Massard 2010	Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. <i>Ann Oncol.</i> 2010 May;21(5):1027-31.	Analiza retrospektywna wybranej grupy pacjentów z badania TARGET (pacjenci z dwóch ośrodków: ośrodek we Francji oraz ośrodek w Warszawie), w której oceniano częstość występowania przerzutów do mózgu.
Motzer 2014	Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Stemberg CN, Szczylik C, Zonierek J, Kollmannsberger C, Rha SY, Bjamason GA, Melichar B, De Giorgi U, Grünwald V, Davis ID, Lee JL, Esteban E, Urbanowitz G, Cai C, Squires M, Marker M, Shi MM, Escudier B. Dabrafenib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Mar;15(3):286-96.	Niewłaściwy komparator (porównanie sorafenibu z dowitynibem, jedyne zidentyfikowane badanie, w którym oceniano dowitynib stosowany we wnioskowanej populacji (w przypadku innych komparatorów [bądź interwencji] uwzględnionych w analizie, nie zidentyfikowano badań porównujących je z dowitynibem).
Negrier 2010	Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, Anderson S, Cihon F, Lewis J, Escudier B, Bukowski R. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. <i>Med Oncol.</i> 2010 Sep;27(3):899-906.	Analiza <i>post-hoc</i> pacjentów z badania TARGET, porównanie pacjentów stosujących terapię cytokinami przed randomizacją do badania oraz pacjentów naiwnych na cytokiny (pacjenci naiwni stosowali analogi pirymidyny, alkaloidy barwinka Vinca, progesteron).

Peña 2010	Peña C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. Clin Cancer Res. 2010 Oct 1;16(19):4853-63.	Analiza przeprowadzona w grupie pacjentów z badania TARGET, dla których dostępne były dane wejściowe dotyczące poziomu poszczególnych biomarkerów (VEGF [N=712], sVEGFR-2 [N=713], CAIX [n=128], TIMP-1 [N=123], Ras p21 [N=125]). Głównym celem analizy Peña 2010 była identyfikacja biomarkerów prognostycznych lub wskaźników odpowiedzi.
Prescrire 2007	[No authors listed] Sorafenib: new drug. Second-line treatment of kidney cancer: better evaluated than sunitinib. Prescrire Int. 2007 Aug;16(90):141-3.	Brak dostępu do publikacji.
Ratain 2006	Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2505-12. Epub 2006 Apr 24.	Przez pierwsze 12 tygodni pacjenci otrzymywali tylko sorafenib, randomizacja została wykonana po 12 tygodniach na podstawie oceny wielkości guza, większość wyników przedstawiona dla wszystkich pacjentów łącznie (pacjenci otrzymujący sorafenib przez 12 pierwszych tygodni + pacjenci z okresu randomizacji). Tylko PFS podane dla okresu randomizacji, PFS raportowane jedynie w postaci mediany czasu, brak HR.

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Albiges 2015	Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, Lam T, Motzer R, Mulders P, Porta C, Powles T, Sternberg C, Bex A. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. European Urology (2015) 67:1 (100-110).	W przeglądzie wspomniano jedynie o badaniu METEOR. Ze względu na brak opublikowanych wyników badania METEOR w momencie wykonywania przeglądu Albiges 2015, zostało ono jedynie wymienione jako trwające badanie III fazy.

Buti 2016	Buti S, Leonetti A, Dallatomasina A, Bersanelli M. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. <i>Core Evid.</i> 2016 Sep 1;11:23-36.	Przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego, brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Dorff 2014	Dorff TB, Pal SK, Quinn DI. Novel tyrosine kinase inhibitors for renal cell carcinoma. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2014 Jan; 7(1):67-73.	Przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego, brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Ghatalia 2015	Je Y, Ghatalia P, Nguyen P.L, Trinh Q.-D, Choueiri T.K, Sonpavde G. Fatigue with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with malignancies: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 95 (2015) 251–263.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Ghatalia 2015a	Ghatalia P, Morgan C.J, Choueiri T.K, Rocha P, Naik G, Sonpavde G. Pancreatitis with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> (2015) 94:1 (136-145).	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Ghatalia 2015b	Ghatalia P, Je Y, Mouallem N.E, Nguyen P.L, Trinh Q.-D, Sonpavde G, Choueiri T.K. Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> (2015) 93:3 (257-276).	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Grassi 2016	Grassi P, Verzoni E, Ratta R, Mennitto A, de Braud F, Procopio G. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma: design, development, and potential place in the therapy. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2016 Jul 5;10:2167-72.	Przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego, brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Hong 2014	Hong S, Fang W, Liang W, Yan Y, Zhou T, Qin T, Wu X, Ma Y, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Hou X, Huang Y, Zhao H, Zhang L, Chen Y. Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of 41 randomized controlled trials. <i>Oncotargets and Therapy</i> (2014) 7 (1851-1867).	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Ma 2015	Ma Q, Gu L.-Y, Ren Y.-Y, Zeng L.-L, Gong T, Zhong D.-S. Increased risk of severe infections in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis. <i>Oncotargets and Therapy</i> (2015) 8 (2361-2374).	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Malouf 2016	Malouf GG, Flippot R, Khayat D. Therapeutic Strategies for Patients With Metastatic Renal cell carcinoma in Whom First-Line Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Directed Therapies Fail. <i>J Oncol Pract.</i> 2016 May;12(5):412-20.	Przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego, brak informacji o przeszukanych bazach danych.

Qi 2014	Qi W.-X, Sun Y.-J, Tang L.-N, Shen Z, Yao Y. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> (2014) 89:3 (394-403).	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Roy 2015	Roy S, Narang BK, Rastogi SK, Rawal RK. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: cabozantinib. <i>Anticancer Agents Med Chem</i> . 2015;15(1):37-47.	Brak dostępu do publikacji.
Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu badań pierwotnych		
Coppin 2008	Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008 (2), John Wiley & Sons.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Coppin 2011	Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. <i>BJU Int</i> . 2011 Nov;108(10):1556-63.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Dranitsaris 2013	Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2013 Nov;139(11):1917-26.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Klot 2016	VON Klot CA, Merseburger AS, Kuczyk MA. Novel therapeutic options for second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2016 Jun;4(6):903-908. Epub 2016 Apr 8.	Przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego, brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Larkin 2012	Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ Sr, Foley G, Mitchell S, Kroes M, Chen C. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2013 Jan;14(1):27-39.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Leung 2011	Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. <i>Clin Ther</i> . 2011 Jun;33(6):708-16.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Mills 2009	Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> . 2009 Jan 27;9:34.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowa-

		nego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.
Tan 2015	Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. <i>Exp Ther Med</i> . 2015 Jun;9(6): 2275-2280. Epub 2015 Apr 15.	W przeglądzie nie uwzględniono badań dla kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowo-komórkowym.

Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu – efektywność praktyczna.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Yuan 2015	Yuan A, Kurtz SL, Barysaukas CM, Pilotte AP, Wagner AJ, Treister NS 6. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. <i>Oral Oncol</i> . 2015 Nov;51(11):1026-33.	Żaden z pacjentów z RCC nie otrzymał kabozantynibu.

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania METEOR – jedyne go zidentyfikowanego badania RCT oceniającego wnioskowaną interwencję. Kryteria opracowano na podstawie informacji przedstawionych w głównej publikacji do badania METEOR (Choueiri 2015) oraz na podstawie informacji zawartych w protokole badania (Protokół METEOR).

Tab. 53. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania METEOR.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
METEOR (kabozantinib vs ewerolimus)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania; dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-α, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bevacyzumab, anty-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia); stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego, w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych w ciągu 10 dni przed randomizacją (całkowity poziom neutrofilii $\geq 1500/m^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/m^3$, poziom hemoglobiny ≥ 9 g/dl, AST i ALT $< 3 \times$ ULN, całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ ULN (w przypadku pacjentów z chorobą Gilberta ≤ 3 mg/dl), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2 \times$ ULN (lub wyliczony [równanie Cockcroft- 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie ewerolimusu lub jakiegokolwiek innego inhibitora TORC1/PI3K/AKT (np. temsirolimusu) lub kabozantinibu; stosowanie któregośkolwiek z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją; stosowanie któregośkolwiek z przeciwciał przeciwnowotworowych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; radioterapia stosowana w celu leczenia przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub każda inna radioterapia zewnętrzna w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Systemowe leczenie z wykorzystaniem radionuklidów w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; pacjenci z klinicznie istotnymi powikłaniami po uprzednio zastosowanej radioterapii nie kwalifikują się do badania; przerzuty do mózgu z wyjątkiem skutecznie leczonych radioterapią i/lub metodami chirurgicznymi, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy (przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją); w czasie randomizacji pacjenci nie powinni stosować terapii kortykosteroidami; jednoczesne leczenie przeciwkrzepliwymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, stosowanymi w dawkach terapeutycznych (np. warfaryna, bezpośrednie inhibitory trombiny, inhibitory czynnika Xa) lub inhibitorami płytek krwi (np. klopido-grel); dozwolone jest stosowanie niskich dawek aspiryny w celu kardioprotekcji, niskich dawek warfaryny (< 1 mg/dzień)

	<p>Gault] klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min), poziom trójglicerydów w surowicy krwi (badanie na czczo) $\leq 2,5 \times$ ULN, całkowity cholesterol ≤ 300 mg/dl, HbA1c $\leq 8\%$, stosunek białka do kreatyniny w moczu ≤ 1 mg/mg ($\leq 113,2$ mg/mmol) kreatyniny lub białko w próbce moczu pozyskanej ze zbiórki dobowej < 1 g;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie. 	<p>oraz niskich dawek heparyn niskocząsteczkowych; heparyny niskocząsteczkowe stosowane w dawkach terapeutycznych dozwolone są u pacjentów bez przerzutów do mózgu, którzy stosowali stabilną dawkę heparyn niskocząsteczkowych przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją oraz którzy nie mieli żadnych powikłań zakrzepowo–zatorowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem wziewnych lub stosowanych miejscowo kortykosteroidów lub kortykosteroidów stosowanych w dziennej dawce równej ≤ 10 mg prednizonu, jeżeli podawano je w przypadku chorób innych niż rak nerkowokomórkowy); chorzy z przerzutami do mózgu, wymagającymi systemowego leczenia kortykosteroidami, nie kwalifikują się do badania; • pacjenci z niekontrolowanymi, współistniejącymi lub nie dawno przebytymi chorobami, takimi jak: <ul style="list-style-type: none"> o zaburzenia układu sercowo–naczyniowego (objawy zastoinowej niewydolności serca, nie stabilna dławica piersiowa, poważne zaburzenia rytmu serca; niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe > 100 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe > 150 mm Hg, pomimo optymalnego leczenia przeciwnadciśnieniowego); udar (włączając przemieszczający atak niedokrwienny), zawał mięśnia sercowego lub inne zdarzenia niedokrwienne, lub zdarzenia zakrzepowo–zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją); o zaburzenia układu pokarmowego, w tym te związane z wysokim ryzykiem powstawania perforacji lub przetoki (guzy obejmujące przewód pokarmowy, aktywna choroba wrzodowa, choroby zapalne jelit, zapalenie uchyłków, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych lub objawowe zapalenie wyrostka robaczkowego, ostre zapalenie trzustki lub ostra niedrożność przewodu żółciowego lub trzustki; przetoka powłok brzusznych, perforacja przewodu pokarmowego, niedrożność jelit lub wewnętrzny brzuszny
--	---	---

		<p>ropień w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją (całkowite wyleczenie ropnia w jamie brzusznej musi zostać potwierdzone przed randomizacją);</p> <p>o istotny klinicznie krwimocz, krwawe wymioty lub krwioplucie >2,5 ml czerwonych krwinek lub inne istotne krwawienie (np. krwotok płucny) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;</p> <p>o kawitacyjne uszkodzenie płuc;</p> <p>o zmiany obejmujące główne naczynia krwionośne zlokalizowane w płucach;</p> <p>o pozostałe, istotne klinicznie zaburzenia (aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ze spół nabytego niedoboru odporności (AIDS), przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C; poważne, niegojące się rany/wrzody/złamania kości; ze spół złego wchłaniania; niewyrównana/objawowa niedoczynność tarczycy; umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby; wymagana hemodializa lub dializa otrzewnowa; przeszczepione narządy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zabiegi chirurgiczne (np. chirurgia przewodu pokarmowego, usuwanie lub biopsja przerzutów w mózgu) w ciągu trzech miesięcy przed randomizacją; rany związane z poważnym zabiegiem chirurgicznym muszą zagoić się 1 miesiąc przed randomizacją, natomiast w przypadku mniejszych zabiegów chirurgicznych (np. usunięcie zęba) – co najmniej 10 dni przed randomizacją; • skorygowany odstęp QT >500 msec w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją; • kobiety ciężarne lub karmiące piersią; • niezdolność do połykania tabletek lub kapsułek; • zidentyfikowana alergia lub nadwrażliwość na składniki badanego leku; • diagnoza innego nowotworu złośliwego w ciągu 2 lat przed randomizacją, z wyjątkiem powierzchniowych nowotworów skóry lub miejscowych, niskiej klasy gu-
--	--	---

		zów uważanych za wyleczone i niewymagających stosowania leczenia systemowego.
--	--	---

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; HbA1c – hemoglobina glikowana; ULN – górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*).

Źródło: Choueiri 2015, Protokół METEOR

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z pozostałych badań (AXIS, CheckMate 025, RECORD-1, TARGET) uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.

Tab. 54. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z pozostałych badań uwzględnionych w analizie.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
AXIS (aksyty nib vs sorafenib)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg RECIST 1.0; progresja choroby po leczeniu systemowym I linii (sunitynib, bewacyzumab + interferon-α, temsyrolimus, cytokiny); co najmniej 2 tygodnie od zakończenia leczenia I linii (co najmniej 4 tygodnie od zakończenia leczenia bewacyzumabem i interferonem-α); stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa inna niż rak nerkowokomórkowy; stosowanie lub przewidywane zapotrzebowanie na izoenzym (CYP)3A4 cytochromu P450, induktory CYP3A4 lub CYP1A2; rozpoznane zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS); przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał serca, niekontrolowana dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy; zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
Qin 2015 (aksyty nib vs sorafenib)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg RECIST 1.0; progresja choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym I linii (sunitynib lub cytokiny); prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych; stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; co najmniej 2 tygodnie od zakończenia wcześniejszego leczenia systemowego, radioterapii lub zabiegu chirurgicznego; 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie lub przewidywane zapotrzebowanie na izoenzym (CYP)3A4/5 cytochromu P450, induktory CYP3A4/5 lub CYP1A2; leczenie przeciwkrzepliwie z pomocą doustnych antagonistów witaminy K; zaburzenia napadowe lub obecność przerzutów do mózgu; kompresja rdzenia kręgowego lub karcynomatoza opon mózgowych; zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica, pomostowanie

	<ul style="list-style-type: none"> • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • dozwolone stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych; • dozwolona wcześniejsza terapia interferonem i/lub interleukiną, w przypadku wystąpienia nawrotu (>6 miesięcy) po otrzymaniu ostatniej dawki. 	<p>tętnic wieńcowych lub obwodowych, objawy zastoinowej niewydolności serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • rozpoznane zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytygo niedoboru odporności (AIDS); • choroba nowotworowa inna niż rak nerkowokomórkowy; • ciąża; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako ciśnienie krwi >140/90 mm Hg).
CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • histologicznie potwierdzony zaawansowany lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; • choroba mierzalna wg RECIST 1.1; • pacjenci leczeni wcześniej 1 lub 2 schematami terapii antyangiogennej; dozwolone wcześniejsze leczenie cytokinami (interleukina-2, interferon-α), chemioterapia cytotoksyczna; przed włączeniem do badania, pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 3 schematy leczenia systemowego; • potwierdzona progresja choroby po ostatnim otrzymanym schemacie leczenia (w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania); • stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego. 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR; • stan wymagający stosowania glikokortykoidów (odpowiednik >10 mg prednizonu na dobę).
RECORD-1 (ewerolimus vs placebo)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; • progresja choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; • dopuszczalne leczenie bewacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem-α; • choroba mierzalna wg RECIST; • stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR (temsyrolimus); • nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa, objawy niewydolności serca, przebyte ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca.
TARGET (sorafenib vs placebo)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • histologicznie potwierdzony jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy z przerzutami; 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu; • wcześniejsza ekspozycja na terapię anty-VEGF.

	<ul style="list-style-type: none"> • progresja podczas leczenia systemowego I linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy; • stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; • korzystne lub pośrednie rokowanie wg klasyfikacji MSKCC; • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby, trzustki i nerek; • czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny <1,5 razy górna granica normy. 	
--	---	--

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Źródło: Rini 2011 (AXIS), Motzer 2015 (CheckMate 025), Motzer 2008 (RECORD-1), Escudier 2007 (TARGET)

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Tab. 55. Wyjściowe dane demograficzne.

Kod badania	Analizowana grupa	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]		Kategoria rokownicza wg MSKCC [n (%)]			Liczba wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF [n (%)]		Rodzaj wcześniej stosowanego leczenia systemowego [n (%)]	Liczba pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii [n (%)]	Liczba pacjentów poddanych wcześniej radioterapii [n (%)]
				0	1	Ko-rzystna	Po-średnia	Nieko-rzystna	1	≥2			
METEOR	Kabozantynib N= 330	63 (56–68)*	253 (77)	226 (68)	104 (32)	150 (45)	139 (42)	41 (12)	235 (71)	95 (29)	sunitynib: 210 (64) pazopanib: 144 (44) aktytynib: 52 (16) sorafenib: 21 (6) bewacyzumab: 5 (2) interleukina-2: 20 (6) interferon-α: 19 (6) niwolumab***: 17 (5)	283 (86)	110 (33)
	Ewerolimus N= 328	62 (55–68)*	241 (73)	217 (66)	111 (34)	150 (46)	135 (41)	43 (13)	229 (70)	99 (30)	sunitynib: 205 (62) pazopanib: 136 (41) aktytynib: 55 (17) sorafenib: 31 (9) bewacyzumab: 11 (3) interleukina-2: 29 (9) interferon-α: 24 (7) niwolumab: 14 (4)	279 (85)	108 (33)

AXIST†	Aksytynib N=361	61 (20–82)	265 (73)	195 (54)	162 (45)	100 (28)	134 (37)	118 (33)	194 (54)† †	0 (0)	sunitynib: 194 (54) cytokiny: 126 (35) bewacyzumab: 29 (8) temsylolimus: 12 (3)	327 (91) †††	75 (21) †††
	Sorafenib N=362	61 (22–80)	258 (71)	200 (55)	160 (44)	101 (28)	130 (36)	120 (33)	195 (54)† †	0 (0)	sunitynib: 195 (54) cytokiny: 125 (35) bewacyzumab: 30 (8) temsylolimus: 12 (3)	331 (91) †††	73 (20) †††
Qin 2015‡	Aksytynib N=135	56 (18–91)	94 (69,6)	82 (60,7)	52 (38,5)	47 (34,8)	54 (40,0)	34 (25,2)	67 (49,6) ‡‡	0 (0)	sunitynib: 67 (49,6) cytokiny: 68 (50,4)	115 (85,2)	b.d.
	Sorafenib N=69	56 (22–82)	49 (71,0)	42 (60,9)	27 (39,1)	23 (33,3)	30 (43,5)	16 (23,2)	34 (49,3) ‡‡	0 (0)	sunitynib: 34 (49,3) cytokiny: 35 (50,7)	62 (89,9)	b.d.
Check- Mate 025ll	Niwolumab N=410	62 (23–88)	315 (77)	b.d.	b.d.	145 (35)	201 (49)	64 (16)	294 (72)	116 (28) ll	sunitynib: 246 (60) pazopanib: 119 (29) aksytynib: 51 (12)	364 (89)	b.d.
	Eweroli- mus N=411	62 (18–86)	304 (74)	b.d.	b.d.	148 (36)	203 (49)	60 (15)	297 (72)	114 (28) ll	sunitynib: 242 (59) pazopanib: 131 (32) aksytynib: 50 (12)	359 (87)	b.d.
RECORD- 1	Eweroli- mus+ BSC N=277	61 (27–85)	216 (78)	b.d.	b.d.	81 (29)	156 (56)	40 (14)	205 (74)	72 (26)	sunitynib: 124 (45) sorafenib: 81 (29) sunitynib + sorafenib: 72 (26) immunoterapia: 179 (65) chemioterapia: 37 (13) terapia homonami: 5 (2)	269 (97)	85 (31)

											inna: 15 (5)		
	Placebo + BSC N=139	60 (29–79)	106 (76)	b.d.	b.d.	39 (28)	79 (57)	21 (15)	103 (74)	36 (26)	sunitynib: 60 (43) sorafenib: 43 (31) sunitynib + sorafenib: 36 (26) immunoterapia: 93 (67) chemioterapia: 22 (16) terapia hormonami: 5 (4) inna: 4 (3)	133 (96)	38 (27)
TARGET^	Sorafenib N=451	58 (19–86)	315 (70)	219 (49)	223 (49)	233 (52)	218 (48)	0 (0)	451 (100) ^^	0 (0)	cytokiny: 374 (83) interleukina-2: 191 (42) interferon: 307 (68) interleukina-2 + inter- feron: 124 (27)	422 (94)	124 (27)
	Placebo N=452	59 (29–84)	340 (75)	210 (46)	236 (52)	228 (50)	223 (49)	0 (0)	452 (100) ^^	0 (0)	cytokiny: 368 (81) interleukina-2: 189 (42) interferon: 314 (69) interleukina-2 + inter- feron: 135 (30)	421 (93)	108 (24)

b. d. – brak danych; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*, zakres od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, 1 wskazuje na łagodne objawy, natomiast wyższe numery wskazują na rosnący stopień niepełnosprawności; MSKCC – kategoria rokownicza *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* określona na podstawie trzech czynników (niedokrwistość, hiperkalcemia, stopień sprawności wg ECOG), korzystne rokowanie – wynik 0, pośrednie rokowanie – wynik 1, niekorzystne rokowanie – wynik 2–3.

* mediana (przedział międzykwartylowy); ** jeden pacjent w grupie kabozantynibu otrzymał uprzednio leczenie atezolizumabem;

† jeden pacjent z grupy aksytynibu miał stopień sprawności wg ECOG >1, 9 pacjentów z grupy aksytynibu i 11 pacjentów z grupy sorafenibu nie miało spre cyzowanej kategorii rokowniczej wg MSKCC; †† wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania otrzymali jedną terapię systemową I linii (sunitynib, bewacyzumab + interferon- α , temsyrolimus lub cytokiny); ††† dane pochodzące z publikacji Ueda 2013;

‡ jeden pacjent z grupy aksytynibu miał stopień sprawności wg ECOG >1; ‡‡ wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania otrzymali jedną terapię systemową sunitynibem lub cytokinami;

|| w przypadku CheckMate 025 do badania kwalifikowano pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 lub 2 schematy leczenia; w kolumnie dotyczącej rodzajów wcześniej stosowanego leczenia systemowego wymieniono substancje, które były stosowane przez ponad 10% wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

^ 7 pacjentów z grupy sorafenibu i 4 pacjentów z grupy placebo miało stopień sprawności wg ECOG=2; dodatkowo 2 pacjentów z grupy sorafenibu oraz 2 pacjentów z grupy placebo nie miało spre cyzowanego stopnia sprawności wg ECOG oraz 1 pacjent z grupy placebo nie miał spre cyzowanej kategorii rokowniczej wg MSKCC; ^^ pacjenci z badania TARGET nie stosowali wcześniej żadnej terapii celowanej VEGF. Do badania włączano pacjentów po progresji leczenia systemowego I linii, które obejmowało m.in.: cytokiny, interferon, interleukiny.

Źródło: Choueiri 2016 (METEOR), Rini 2011 oraz Ueda 2013 (AXIS), Motzer 2015 (CheckMate 025), Motzer 2010 (RECORD-1), Escudier 2007 (TARGET)

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 56. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	METEOR		AXIS		Qin 2015		Check Mate 025 ^A		RECORD-1		TARGET	
	KAB	EWE	AKS	SOR	AKS	SOR	NIW	EWE	EWE + BSC	PLA + BSC	SOR	PLA
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	330	328	361	362	135	69	410	411	277	139	451	452
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	331	322	359	355	135	69	406	397	274	137	451	451
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	330	328	361	362	135	69	410	411	277	139	451	452
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	331	322	359	355	135	69	406	397	274	137	451	451
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	257	297	318	325	85	49	339	369	202	133	282	338
Przyczyny nieukończenia [n (%)]*												
Progresja choroby	159 (62)	190 (64)	240 (75)	226 (70)	53 (62)	35 (71)	285 (84)	273 (74)	137 (68)	124 (93)	232 (82)	292 (86)
Działania niepożądane	40 (16)	34 (11)	27 (8)	45 (14)	7 (8)	2 (4)	35 (10) ^^ 9 (3) ^^^	53 (14) ^^ 14 (4) ^^^	36 (18)	2 (2)	18 (6)	17 (5)
Pogorszenie stanu klinicznego	35 (14)	52 (18)	12 (4)**	8 (2)**	1 (1)**	1 (2)**	-	-	-	-	-	-
Wycofanie zgody	8 (3)	13 (4)	13 (4)***	12 (4)***	5 (6)***	5 (10)***	5 (1)	14 (4)	13 (6)	2 (2)	7 (2)	11 (3)

Zgon	-	-	17 (5)	17 (5)	13 (15)	5 (10)	-	-	7 (3)	4 (3)	14 (5)	8 (2)
Naruszenie protokołu	-	-	4 (1)	3 (1)	2 (2)	1 (2)	-	-	2 (1)	1 (1)	-	-
Pacjenci straceni z obserwacji	-	-	1 (<1)	3 (1)	1 (1)	0 (0)	-	-	4 (2)	0 (0)	-	-
Inne	15 (6)	8 (3)	4 (1)	11 (4)	3 (4)	0 (0)	5 (1)	11 (3)	3 (1)	0 (0)	11 (4)	10 (3)

KAB – kabozantynib; EWE – ewerolimus; AKS – aksytynib; SOR – sorafenib; NIW – niwolumab; PLA – placebo; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące;

* przedstawione jako liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z danej przyczyny/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie; ** ogólne pogorszenie stanu zdrowia;

*** odmowa leczenia z innych powodów niż wystąpienie zdarzeń niepożądanych;

^ w przypadku badania CheckMate 025 nie zgadza się ogólna liczba pacjentów, którzy przerwali badanie (369) w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus, podczas gdy suma poszczególnych pacjentów, którzy przerwali badanie z konkretnej przyczyny wynosi 365; ^^ przerwanie badania z powodu wystąpienia toksyczności związanej z badanym lekiem; ^^ ^ przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z badanym lekiem;

‡ 452 w publikacji Escudier 2009.

Źródło: Choueiri 2016 (METEOR), Motzer 2013 (AXIS), suplement do Motzer 2015 (CheckMate 025), Motzer 2010 (RECORD-1), Escudier 2007 (TARGET)

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w analizowanych badaniach

Tab. 57. Punkty końcowe uwzględnione w analizowanych badaniach.

Punkt końcowy	METEOR	AXIS	Qin 2015	Check Mate 025	RECORD-1	TARGET
Przeżycie wolne od progresji – PFS (czas od randomizacji do potwierdzenia progresji [przez niezależny komitet do spraw radiologicznych] bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny)	+	+	+	+	+	+
	(punkt pierwszorzędowy)	(punkt pierwszorzędowy)	(punkt pierwszorzędowy)	(progresja choroby oceniana przez badacza)	(punkt pierwszorzędowy)	
Przeżycie całkowite – OS	+	+	+	+	+	+
				(punkt pierwszorzędowy)		(punkt pierwszorzędowy)
Obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR	+	+	+	+	+	+
Czas trwania odpowiedzi	-	+	+	+	-	+
Czas do nasilenia objawów choroby (pogorszenia stanu zdrowia pacjenta) – złożony punkt końcowy (czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby)	-	+**	+**	-	+	+
						(publikacja Bukowski 2011)
Związek pomiędzy przeżyciem całkowitym a	-	-	-	+	-	-

ekspresją receptorów PD-L1 w tkance guza						
Bezpieczeństwo leczenia: zdarzenia niepożądane	+	+	+	+	+	+
Jakość życia	-*	+	+	+	+	+
		(publikacja Cella 2013)		(publikacja Cella 2016)	(publikacja Beaumont 2011)	(publikacja Bukowski 2011)

* jakość życia pacjentów z badania METEOR zawarto w raporcie CHMP; ** nasilenie objawów choroby zdefiniowano jako 2 kolejne zmniejszone wyniki kwestionariusza FKSI-15 o co najmniej 5 pkt. w porównaniu z wynikiem początkowym (lub ≥ 3 punkty kwestionariusza FKSI-DRS).

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 58. Podsumowanie metodyki badań.

Badanie	METEOR	AXIS	Qjn 2015
Metoda badania	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III.	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III.	Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III przeprowadzone w populacji pacjentów z Azji.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (173 ośrodki w 26 krajach).	Badanie wieloośrodkowe (175 ośrodków w 22 krajach).	Badanie wieloośrodkowe (30 ośrodków w 7 krajach).
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	658/658/653	723/723/714	204/204/204
Czas obserwacji	<p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa (data odcięcia 31.12.2015) wynosiła 18,7 miesięcy (IQR 16,1–21,1) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 18,8 miesięcy (IQR 16,0–21,2) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku PFS i ORR (data odcięcia 22.05.2015) wynosiła 11,4 miesięcy (IQR 8,8–13,7) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 11,5 miesięcy (IQR 8,6–13,9) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>W momencie odcięcia danych (31.12.2015 – data odcięcia dla przeżycia całkowitego), mediana czasu ekspozycji na kabozantynib wynosiła 8,3 miesięcy (IQR 4,2–14,6), natomiast</p>	<p>Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 8,2 miesięcy (zakres 0,1–33,4) w grupie pacjentów stosujących aktytynib oraz 5,2 miesięcy (zakres 0,2–34,1) w grupie pacjentów stosujących sorafenib (źródło: publikacja Motzer 2013, z której wykorzystano dane dotyczące analizy OS).</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 31.08.2010) wynosiła 6,4 miesięcy (zakres 0,03–22) w grupie pacjentów stosujących aktytynib oraz 5,0 miesięcy (zakres 0,03–20) w grupie pacjentów stosujących sorafenib (źródło: publikacja Rini 2011, z której wykorzystano dane dotyczące analizy PFS oraz ORR).</p>	<p>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,1 miesięcy w grupie pacjentów stosujących aktytynib oraz 7,0 miesięcy w grupie pacjentów stosujących sorafenib.</p> <p>Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 02.2017 (informacja podana na stronie clinicaltrials.gov [NCT00920816]).</p>

	<p>mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 4,4 miesiące (IQR 1,9–8,6).</p> <p>Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 02.2017 (informacja podana na stronie clinicaltrials.gov [NCT01865747]).</p>		
Populacja	<p>Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym oraz progresją choroby, po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF.</p>	<p>Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym oraz progresją choroby po leczeniu systemowym I linii (sunitynib, bewacyzumab + interferon-α, temsyrolimus, cytokiny).</p>	<p>Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym oraz progresją choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym I linii (sunitynib lub cytokiny).</p>
Porównywane interwencje	<p>Kabozantynib stosowany w dawce 60 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg), N=330.</p> <p>Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg), N=328.</p>	<p>Aksytynib stosowany w dawce 5 mg 2 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 3 mg 2 x dziennie, a następnie do 2 mg 2 x dziennie. W przypadku pacjentów, u których przez 2 kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > 2. stopnia dopuszczono zwiększenie dawki do 7 mg 2 x dziennie (z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg), a następnie do 10 mg 2 x dziennie), N=361.</p> <p>Sorafenib stosowany w dawce 400 mg 2 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 400 mg 1 x dziennie, a następnie do 400 mg co drugi dzień), N=362.</p>	<p>Aksytynib stosowany w dawce 5 mg 2 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 3 mg 2 x dziennie, a następnie do 2 mg 2 x dziennie. W przypadku pacjentów, u których przez 2 kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > 2. stopnia, dopuszczono zwiększenie dawki do 7 mg 2 x dziennie (z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg), a następnie do 10 mg 2 x dziennie), N=135.</p> <p>Sorafenib stosowany w dawce 400 mg 2 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 400 mg 1 x dziennie, a następnie do 400 mg co drugi dzień), N=69.</p>
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.	Opisany.	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.	Opisane.	Opisane.

Uzasadnienie liczebności próby	Tak.	Tak.	Tak.
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Exelixis.	Opisany. Badanie finansowane przez Pfizer.	Opisany. Badanie finansowane przez Pfizer.
Analiza ITT	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=658. Bezpieczeństwo: nie, analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=653.	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=723. Bezpieczeństwo: nie, analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=714.	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=204. Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=204 (w przypadku badania Qin 2015, wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku).
Hipoteza	Superiority.	Superiority.	Brak danych.

Tab. 59. Podsumowanie metodyki badań c.d.

Badanie	CheckMate 025	RECORD-1	TARGET
Metoda badania	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III.	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie fazy III, kontrolowane placebo, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby.	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie fazy III, kontrolowane placebo, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (146 ośrodków w 24 krajach).	Badanie wieloośrodkowe (86 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie, Japonii, USA).	Badanie wieloośrodkowe (117 ośrodków w 19 krajach).
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	821/821/803	416/416/411	903/903/902

Czas obserwacji	Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesięcy (zakres <0,1–29,6) w grupie pacjentów stosujących niwolumab oraz 3,7 miesięcy (zakres 0,2–25,7) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus. Minimalny okres obserwacji wyniósł 14 miesięcy. Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 08.2017 (informacja podana na stronie clinicaltrials.gov [NCT01668784]).	Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 (zakres 19–451) dni w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21–195) w grupie pacjentów stosujących placebo (źródło: publikacja Motzer 2010).	Mediana czasu trwania wynosiła 23 tygodnie w grupie pacjentów stosujących sorafenib oraz 12 tygodni w grupie pacjentów stosujących placebo. Średni okres obserwacji wyniósł 6,6 miesięcy dla obu badanych grup.
Populacja	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym z progresją choroby po ostatnim otrzymanym schemacie leczenia.	Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym oraz progresją choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami oraz progresją choroby podczas leczenia systemowego I linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy.
Porównywane interwencje	Niwolumab stosowany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 60 min (w przypadku niwolumabu modyfikacja dawki była zabroniona), N=410. Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg 1 x dziennie (w przypadku ewerolimusu dopuszczono modyfikację dawki), N=411.	Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg 1 x dziennie w skojarzeniu z BSC (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg), N=277. Placebo w skojarzeniu z BSC, N=139. W przypadku wystąpienia progresji choroby, pacjenci przyjmujący placebo mogli przejść do grupy ewerolimusu (grupa niezaślepienia).	Sorafenib stosowany w dawce 400 mg 2 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 400 mg 1 x dziennie, a następnie do 400 mg co drugi dzień), N=451. Placebo, N=452. Pacjenci przyjmujący placebo mogli przejść do grupy sorafenibu.
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.	Opisany.	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.	Opisane.	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak.	Tak.	Tak.

Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Bristol-Myers Squibb.	Opisany. Badanie finansowane przez Novartis.	Opisany. Badanie finansowane przez Pfizer.
Analiza ITT	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=821. Bezpieczeństwo: nie, analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=803.	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=416. Bezpieczeństwo: nie, analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=711.	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=903. Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=902 (w przypadku publikacji Escudeir 2009 N=903).
Hipoteza	Superiority.	Superiority.	Superiority.

Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
METEOR	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
AXIS	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Qin 2015	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
CheckMate 025	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie
RECORD-1	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
TARGET	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane

Legenda:

- Randomizacja:
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji:
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów:

- o badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Zaślepienie oceny efektów:
 - o opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Niekompletne dane zaadresowane:
 - o przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Selektywne raportowanie:
 - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Ogólna jakość:
 - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu;
-

- o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

Aneks 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR

Tab. 61. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź Porta 2016
<p>1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i>?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje na temat wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</p>	Nie.
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</p>	Nie (w publikacji nie podano wprost, czy kilku badaczy dokonywało selekcji badań/ekstrakcji danych, jednak wymienionych jest kilku autorów przeglądu, co może sugerować, że kilka osób uczestniczyło w procesie selekcji badań).
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, tzw. szara literatura liczy się jako uzupełniająca strategią).</p>	Nie (autorzy przeszukali tylko o jedną bazę danych – Medline, oraz dodatkowo przejrzyli materiały z konferencji onkologicznych oraz urologicznych).
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. szarej literatury lub literatury nieopublikowanej, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SINGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za</p>	Tak (autorzy przeprowadzili przegląd materiałów z konferencji onkologicznych oraz urologicznych).

<p>szarą literaturę. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno szarą, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali szarej/nieopublikowanej literatury.</p>	
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu, mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera, należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</p>	<p>Nie (brak informacji dot. badań wykluczonych, badania włączone wymienione w tekście).</p>
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli; przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje odnośnie innych schorzeń). Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</p>	<p>Nie (nie przedstawiono danych dot. charakterystyki pacjentów).</p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</p>	<p>Nie.</p>
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>	<p>Nie dotyczy (autorzy nie ocenili jakości badań włączonych do przeglądu).</p>
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli o heterogeniczności lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</p>	<p>Nie dotyczy (autorzy nie wykonali metaanalizy wyników).</p>
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)? Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</p>	<p>Nie.</p>
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p>	<p>Nie (autorzy opisali konflikt interesów, jednak nie przedstawili).</p>

Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.	źródeł finansowania dla przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu).
Podsumowanie wyników	1/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” – należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” – należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania, lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>	

* tłumaczenie własne, nie odnaleziono oficjalnego dokumentu z tłumaczeniem skali AMSTAR na język polski.

Aneks 11. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

Przejrzano dwa rejestry badań klinicznych: ClinicalTrials.gov i Clinicaltrialsregister.eu. Poszukiwano badań RCT. Podczas przeszukiwania posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *cabozantinib*, *axitinib*, *nivolumab*, *everolimus*, *sorafenib*, *renal cel carcinoma*. Pod uwagę wzięto jedynie badania zakończone (badania definitywnie zakończone lub badania z zakończoną rekrutacją pacjentów). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeszukiwania rejestru ClinicalTrials.gov.

Tab. 62. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NTC	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Status badania	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
Kabozantynib						
NCT01865747	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	Kabozantynib	Ewerolimus	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 02.2017	Brak wyników	Choueiri 2015
Aksytynib						
NCT00678392	Axitinib (AG-013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial	Aksytynib	Sorafenib	Zakończone	Tak	Grünwald 2015 Escudier 2014 Ueda 2013 Motzer 2013 Cella 2013 Rini 2011
NCT00920816	AG-013736 (Axitinib) For The Treatment Of Metastatic Renal Cell Cancer	Aksytynib	Sorafenib	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana	Tak	Hutson 2013

				data zakończenia badania – 02.2017		
Niwolumab						
NCT01668784	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Niwolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects With Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy	Niwolumab	Ewerolimus	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania – 09.2017	Tak	Motzer 2015
Ewerolimus*						
NCT00410124	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed on VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor	Ewerolimus + BSC	Placebo + BSC	Zakończone	Tak	Stein 2012 Stein 2012a Oudard 2012 Porta 2012 Calvo 2011 White 2012 Motzer 2008
NCT01239342	A Randomized Phase 2 Study of MK-2206 in Comparison With Everolimus in Refractory Renal Cell Carcinoma	Akt Inhibitor MK2206	Ewerolimus	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona)	Brak wyników	Brak
NCT01442090	A Phase II, Open-Label, Randomized Study of GDC-0980 Versus Everolimus in Patients With	GDC-0980	Ewerolimus	Zakończone	Brak wyników	Brak

	Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed on or Following VEGF-Targeted Therapy					
NCT00903175	An Open-label, Multicenter Phase II Study to Compare the Efficacy and Safety of RAD001 as First-line Followed by Second-line Sunitinib Versus Sunitinib as First-line Followed by Second-line RAD001 in the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.	Ewerolimus	Sunitynib	Zakończone	Tak	Motzer 2014a
Sorafenib						
NCT00073307	A Phase III Randomized Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer	Sorafenib	Placebo	Zakończone	Tak	Antoun 2009 Bellmunt 2010 Massard 2010 Negrier 2010 Pena 2010 Escudier 2009 Eisen 2008 Bukowski 2007 Escudier 2007 Kane 2006 Lamuraglia 2006
NCT01223027	An Open-label, Randomized, Multi-center, Phase III Study to Compare the	Dowitynib	Sorafenib	Zakończone	Tak	Motzer 2014

	Safety and Efficacy of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of Anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR Inhibitor) Therapies					
NCT00474786	A Randomized Trial Of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy	Temsirolimus	Sorafenib	Zakończone	Tak	Brak
NCT00732914	A Phase III Randomized Sequential Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Sunitinib Versus Sunitinib Followed by Sorafenib in the Treatment of First-Line Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma	Sorafenib	Sunitinib	Zakończone	Brak	Eichelberg 2015 Calvani 2011

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); * w przypadku ewerolimusu zidentyfikowano jeszcze jedno badanie przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów – NCT01793636, niniejsze badanie zostało zatrzymane ze względu na gorszą skuteczność badanego leku (AZD2014) w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeszukiwania rejestru Clinicaltrialsregister.eu.

Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie Clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie clinicaltrialsregister.eu
Kabozantynib				
XL184-308	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	Kabozantynib	Everolimus	Brak wyników
Aksytynib				
A4061032	Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial	Aksytynib	Sorafenib	Brak wyników
A4061051	AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC)	Aksytynib	Sorafenib	Brak wyników
Niwolumab				
CA209-025	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy	Niwolumab	Everolimus	Brak wyników
Everolimus				
CRAD001C2240	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney which has progressed on VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor therapy	Everolimus + BSC	Placebo + BSC	Tak
C31005	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advanced or	MLN0128 MLN0128+MLN1117	Everolimus	Brak wyników

	Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma That Has Progressed on Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy			
PIM4973g	A phase II, open-label, randomized study of GDC-0980 versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma who have progressed on or following VEGF-targeted therapy	GDC-0980	Ewerolimus	Tak
CRAD001L2202	An open-label, multicenter phase II study to compare the efficacy and safety of RAD001 as first-line followed by second-line sunitinib versus sunitinib as first-line followed by second-line RAD001 in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma	Ewerolimus	Sunitynib	Brak wyników
008424QM*	An open label randomized phase II study comparing AZD2014 versus everolimus in patients with advanced metastatic renal cancer and progression on vegf targeted therapy	AZD2014	Ewerolimus	Tak
Sorafenib				
CTKI258A2302	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies	TKI258 (Dowitynib)	Sorafenib	Tak
AV-951-15-303	A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced Renal Cell Carcinoma	Chlorowodorek tywozanibu	Sorafenib	Nie
16037	Phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed	Sorafenib	Pazopanib	Nie

	by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the treatment of advanced / metastatic renal cell carcinoma (SWITCH 2)			
09072008-13772	A phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by sunitinib versus sunitinib followed by sorafenib in the treatment of first-line advanced / metastatic renal cell carcinoma	Sorafenib	Sunitinib	Nie
B1771003(3066K1-404-WW)	A Randomized Trial of Temsirolimus versus Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy	Temsirolimus	Sorafenib	Tak

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); * badanie oznaczone na clinicaltrials.gov jako zatrzymane ze względu na gorszą skuteczność badanego leku (AZD2014) w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (na stronie Clinicaltrialsregister.eu, wiadomość o zatrzymaniu niniejszego badania podano w sekcji dotyczącej wyników).

Aneks 12. Kryteria RECIST

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

Tab. 64. Kryteria RECIST 1.1.

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

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

Źródło: Płuzański 2014

Aneks 13. Skala ECOG

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

Tab. 65. Skala ECOG.

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

Aneks 14. Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon (skala Karnofsky'ego).

Tab. 66. Skala Karnofsky'ego.

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, w pełni aktywny, sprawność normalna, bez dolegliwości, bez objawów choroby.
90	Zdolny do normalnej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.
80	Stan niemal pełnej aktywności, ale utrzymanie aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.
70	Zdolny do samodzielnego życia i samoobsługi, nie jest zdolny do normalnej aktywności i pracy.
60	Wykonuje codzienne czynności, jest zdolny do prawie samodzielnego życia. Sporadycznie, okresowo wymaga pomocy i/lub opieki.
50	Wymaga znacznej i częstej pomocy i interwencji medycznych.
40	Niesprawny, wymaga ciągłej pomocy i specjalistycznej opieki.
30	W znacznym stopniu niesprawny, często wskazana hospitalizacja, ale bez bezpośredniego zagrożenia życia.
20	Ciężko chory, niezbędna hospitalizacja, wymaga intensywnego leczenia wspierającego.
10	Stan gwałtownego pogarszania się zdrowia i narastania zagrożenia życia.
0	Zgon.

Aneks 15. Kwestionariusz FKSI-19

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19* (FKSI-19) służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Kwestionariusz ten składa się z 19 pytań, spośród których każde jest skalą 5-cio punktową (zakres: 0-4 pkt). Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia (kwestionariusz FKSI-19).

Tab. 67. Kwestionariusz FKSI-19.*

Zagadnienie		Odpowiedź				
		Ani trochę	Trochę (ang. <i>a little bit</i>)	Nieco (ang. <i>somewhat</i>)	Sporo	Bardzo
Objawy związane z chorobą – aspekt fizyczny	Nie mam energii	0	1	2	3	4
	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
	Czuję się zmęczony	0	1	2	3	4
	Mam zadyszki	0	1	2	3	4
	Miewam gorączki (epizody wysokiej temperatury ciała)	0	1	2	3	4
	Odczuwam bóle kości	0	1	2	3	4
	Mam kaszel	0	1	2	3	4
	Czuję się osłabiony	0	1	2	3	4
	Miewam krew w moczu	0	1	2	3	4
	Mam dobry apetyt	0	1	2	3	4
Śpię dobrze	0	1	2	3	4	
Objawy związane z chorobą – aspekt emocjonalny	Obawiam się, że mój stan może się pogorszyć	0	1	2	3	4
Skutki uboczne stosowanego leczenia	Mam nudności	0	1	2	3	4
	Mam biegunkę	0	1	2	3	4

	Odczuwam skutki uboczne stosowanego leczenia	0	1	2	3	4
Funkcjonowanie/dobre samopoczucie	Jestem zdolny do pracy (w tym pracy w domu)	0	1	2	3	4
	Jestem w stanie cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
	W chwili obecnej jestem zadowolony z jakości mojego życia	0	1	2	3	4

*tłumaczenie własne.

Aneks 16. Kwestionariusz EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D stosowany jest u osób powyżej 12. roku życia. Jego ideą jest analiza stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii (Kłak 2012):

- troska o siebie;
- sprawność fizyczna;
- codzienna aktywność (praca; obowiązki domowe; nauka; wypoczynek; rodzina);
- lęk/depresja;
- ból/dyskomfort.

Składa się on z dwóch części. Pierwsza opiera się na wyżej wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQ Index), natomiast druga zawiera skalę VAS, na której respondent ocenia swój stan zdrowia (EQ-VAS). EQ Index zawiera wartości w przedziale od 0 do 1, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L, respondent może oceniać każdy z analizowanych wymiarów na jednym z pięciu poziomów.

Aneks 17. Kategorie rokownicze według MSKCC

Wybór optymalnej metody leczenia raka nerkowokomórkowego powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera), który uwzględnia 5 czynników klinicznych (stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 1,5 x górnej granicy normy, niedokrwistość, korygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy) (PTOK 2013).

Tab. 68. Kategorie rokownicze według MSKCC.

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania [%]	Mediana czasu do progresji [mies.]	Mediana czasu przeżycia [mies.]
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1–2	62	5	14
Niekorzystna	3–5	20	2,5	5

Aneks 18. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®).

EMA

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

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

FDA/MedWatch

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

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®).

MHRA

Na stronie internetowej MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®).

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 254 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem kabozantynibu (do września 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit (ADR Reports).

Aneks 19. Formularz ekstrakcji danych

LP	Badanie	Populacja	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Mediana (miesiące, 95% CI)		HR	
Interwencja	Kontrola	HR (95% CI)	p

n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
Interwencja	Kontrola	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	

Spis rysunków

Rys. 1. Metaanaliza sieciowa.	16
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla kabozantynibu, aksytynibu, niwolumabu, ewerolimusu) – diagram QUORUM.	23
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla sorafenibu) – diagram QUORUM.	24

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych.....	13
Tab. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram QUORUM.....	25
Tab. 4. Opracowania wtórne.	26
Tab. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby – wyniki z poszczególnych badań.	37
Tab. 6. Iloraz ryzyka dla kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie wolne od progresji.....	38
Tab. 7. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji.....	38
Tab. 8. Przeżycie wolne od progresji – analiza w poszczególnych podgrupach pacjentów.	38
Tab. 9. Przeżycie całkowite – wyniki z poszczególnych badań.	40
Tab. 10. Iloraz ryzyka kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie całkowite.	41
Tab. 11. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie całkowite.....	41
Tab. 12. Przeżycie całkowite – analiza w poszczególnych podgrupach pacjentów.	42
Tab. 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną – wyniki z poszczególnych badań.	44
Tab. 14. Iloraz szans dla kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną.	45
Tab. 15. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną.....	45
Tab. 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą – wyniki z poszczególnych badań.	45
Tab. 17. Iloraz szans dla kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą.....	46
Tab. 18. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą.	46
Tab. 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową – wyniki z poszczególnych badań.	46
Tab. 20. Iloraz szans kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową.....	47
Tab. 21. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową.	47
Tab. 22. Odsetek pacjentów z chorobą stabilną – wyniki z poszczególnych badań.....	48
Tab. 23. Iloraz szans kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z chorobą stabilną.	49
Tab. 24. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z chorobą stabilną.	49

Tab. 25. Odsetek pacjentów z progresją choroby – wyniki z poszczególnych badań.	49
Tab. 26. Iloraz szans kabozantynibu względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z progresją choroby.	50
Tab. 27. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z progresją choroby.	50
Tab. 28. Średnia zmiana w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19 względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).	51
Tab. 29. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza FKSI-19, średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej.	51
Tab. 30. Średnia zmiana w zakresie Indexu EQ względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).	53
Tab. 31. Średnia zmiana w zakresie EQ VAS względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).	53
Tab. 32. Zdarzenia niepożądane.	55
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 21.11.2016.	58
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań w bazie EMBASE, 21.11.2016.	59
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 21.11.2016.	59
Tab. 36. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 22.12.2016) (adrreports.eu).	61
Tab. 37. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.	63
Tab. 38. Wyniki analizy skuteczności kabozantynibu względem ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.	63
Tab. 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa kabozantynibu względem ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.	65
Tab. 40. Heterogeniczność badań włączonych do analizy.	67
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 16.09.2016.	78
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 21.09.2016.	79
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 16.09.2016.	80
Tab. 44. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 16.09.2016.	81
Tab. 45. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 21.09.2016.	83
Tab. 46. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 16.09.2016.	83
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu w bazie Cochrane Library, 16.09.2016.	84
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu w bazie EMBASE, 21.09.2016.	85
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dla sorafenibu w bazie Medline (PubMed), 16.09.2016.	85
Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania pierwotne.	90

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	98
Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu – efektywność praktyczna.	101
Tab. 53. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania METEOR.	102
Tab. 54. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z pozostałych badań uwzględnionych w analizie.	105
Tab. 55. Wyjściowe dane demograficzne.	108
Tab. 56. Przyczyny nieukończenia badania.	112
Tab. 57. Punkty końcowe uwzględnione w analizowanych badaniach.	114
Tab. 58. Podsumowanie metodyki badań.	116
Tab. 59. Podsumowanie metodyki badań c.d.	118
Tab. 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	121
Tab. 61. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.	124
Tab. 62. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	127
Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie Clinicaltrialsregister.eu.	130
Tab. 64. Kryteria RECIST 1.1.	134
Tab. 65. Skala ECOG.	136
Tab. 66. Skala Karnofsky'ego.	137
Tab. 67. Kwestionariusz FKSI-19.*.	138
Tab. 68. Kategorie rokownicze według MSKCC.	141

Bibliografia

- ADR Reports** http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html, dostęp online: 2016.10.26.
- adrreports.eu** <http://www.adrreports.eu/en/search.html>, dostęp online: 2016.10.26.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016.
- AWA Niwolumab** Analiza weryfikacyjna preparatu Opdivo®, dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>, dostęp: 2016.11.18.
- B.10. program lekowy** Program lekowy. Leczenia raka nerki (ICD-10 C64). Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.10.-nowy-od-01.2016.docx>, dostęp: 2016.10.26.
- Calvani 2011** Calvani N, Morelli F, Leo S, Orlando L, Lombardi L, Gnoni A, Cinefra M, Maiello E, Lorusso V, Cinieri S. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? *Med Oncol.* 2012 Sep;29(3):1908-13.
- Calvo 2012** Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer.* 2012 Feb;48(3):333-9.
- Cella 2013** Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30;108(8):1571-8.
- Choueiri 2015** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2016.10.26.
- Cochrane Handbook** <http://handbook.cochrane.org/>, dostęp: 2016.10.21.
- Eichelberg 2015** Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schimmacher-Memmel S, Staehler M, Paharik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol.* 2015 Nov;68(5):837-47.
- EMA Cabometyx** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2016.10.26.
- Escudier 2014** Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zaleski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer.* 2014 Jun 10;110(12):2821-8.

- FDA Cometriq** <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm505857.htm>, dostęp online: 2016.10.26.
- G-BA 2017** Rekomendacja G-BA, Dostęp online: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>, dostęp: 2017.01.02.
- Grünwald 2015** Grünwald V, McKay RR, Krajewski KM, Kalanovic D, Lin X, Perkins JJ, Simantov R, Choueiri TK. Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):952-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.036. Epub 2015 Jan 7.
- Hutson 2013** Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, Rosbrook B, Chen C, Kim S, Vogelzang NJ. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1287-94.
- Klak 2012** Klak A., Mińko M., Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(4): 632-638.
- Krajewski 2015** Krajewski KM, Nishino M, Ramaiya NH, Choueiri TK. RECIST 1.1 compared with RECIST 1.0 in patients with advanced renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Mar;204(3):W282-8.
- Kwestionariusz FKSI-19** <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>, dostęp: 2016.11.04.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Motzer 2008** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- Motzer 2013** Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):552-62.
- Motzer 2014** Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Stemberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, Kollmannsberger C, Rha SY, Bjarnason GA, Melichar B, De Giorgi U, Grünwald V, Davis ID, Lee JL, Esteban E, Urbanowitz G, Cai C, Squires M, Marker M, Shi MM, Escudier B. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):286-96.
- Motzer 2014a** Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Baybek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2765-72. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911. Epub 2014 Jul 21.
- Motzer 2015** Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tsykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25.
- NCT00920816** Badanie Qin 2015: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00920816>, dostęp: 2016.10.20.

NCT01668784	Badanie CheckMate 025: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784 , dostęp: 2016.10.20.
NCT01865747	Badanie METEOR: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865747 , dostęp: 2016.10.20.
NHSC 2015	Cabozantinib (Cometriq) for metastatic renal cell carcinoma –second line, Dostęp online: http://www.hsr.ac.uk/topics/cabozantinib-cometriq-for-metastatic-renal-cell-carcinoma-second-line/ , dostęp online: 2016.10.26.
NICE 2017	Cabozantinib for treating renal cell carcinoma [ID931], dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10075 , dostęp: 2016.10.26.
Oudard 2012	Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneerselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. <i>Eur J Cancer</i> . 2012 Jul;48(10):1512-8.
Plużański 2014	Plużański A. Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2014, volume 64, number 4, 331–335.
Porta 2012	Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. <i>Eur Urol</i> . 2012 Apr;61(4):826-33.
Porta 2016	Porta C, Gigliore P, Paglino C. Targeted therapy for renal cell carcinoma: focus on 2nd and 3rd line. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2016;17(5):643-55.
Protokół ME-TEOR	Clinical Study Protocol. A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Dostęp online: http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1510016&viewType=Popup&viewClass=Suppl , 2016.10.12.
PTOK 2013	Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta, PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Nowotwory układu moczowo-płciowego. <i>Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.</i>
raport CHMP	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WCOB01ac058001d124 , dostęp: 2016.11.04.
Rini 2011	Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
skala AMSTAR	http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php , dostęp: 2016.10.21.
Skala ECOG	http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodacog/ , dostęp: 2016.10.27.
Skala Karnofsky’ego	http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-karnofskyego/ , dostęp: 2016.10.27.
SMC 2017	Rekomendacja SMC, Dostęp online: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/cabozantinib_Cabometyx , dostęp: 2017.01.02.
Stein 2012	Stein A, Bellmunt J, Escudier B, Kim D, Stergiopoulos SG, Mietlowski W, Motzer RJ; RECORD-1 Trial Study Group. Survival prediction in everolimus-treated patients with metastatic renal cell carcinoma incorporating tumor burden response in the RECORD-1 trial. <i>Eur Urol</i> . 2013 Dec;64(6):994-1002.

- Stein 2012a** Stein A, Wang W, Carter AA, Chiparus O, Hollaender N, Kim H, Motzer RJ, Sarr C. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial. *BMC Cancer*. 2012 Jul 23;12:311.
- Ueda 2013** Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, Tarazi J, Chen C, Kim S, Ozono S, Naito S, Akaza H. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jun;43(6):616-28.
- White 2010** White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, Uemura H, Kpamegan E, Kay A, Robson M, Ravaud A, Motzer RJ. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):396-403.