

Kabozantynib (Cabometyx®) stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland Sp. z o.o.

al. Jana Pawła II 29

00-867 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ipsen Poland Sp. z o.o.



Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy	8
2 Metodyka	9
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych	12
2.4 Ocena jakości informacji	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	13
2.7 Metaanaliza sieciowa	14
2.7.1 Proces estymacji	14
3 Wyniki przeglądu systematycznego	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórných	18
3.1.1 Opracowania pierwotne	18
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	20
3.1.3 Opracowania wtórne	22
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	24
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	26
3.4 Ocena jakości informacji	33
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	35
4 Analiza wyników badań pierwotnych	37
4.1 Skuteczność leczenia - porównanie bezpośrednie	37
4.2 Skuteczność leczenia - porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej	39
■ [Redacted]	39
■ [Redacted]	41
■ [Redacted]	42
4.3 Profil bezpieczeństwa	45
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	51
5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	51
5.2 VigiAccess	52
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	54
7 Dyskusja i ograniczenia	55
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	55
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia	57
7.2.1 Ograniczenia analizy	57

7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	58
7.3	Wyniki innych analiz	59
7.4	Siła dowodów	60
8	Wnioski	61
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	62
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	62
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	67
	Identyfikacja opracowań wtórnych	70
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	74
	Badania pierwotne	74
	Badania efektywności praktycznej	78
	Opracowania wtórne	78
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	79
	Badania pierwotne	79
	Badania efektywności praktycznej	83
	Opracowania wtórne	83
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	85
	<i>clinicaltrials.gov</i>	85
	<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	86
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	87
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	94
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	97
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	100
Aneks 9.	Podsumowanie metody badań	101
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	105
Aneks 11.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR	107
Aneks 12.	Formularze ekstrakcji danych	112
Aneks 13.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	113
Aneks 14.	Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	115
Aneks 15.	Dane wejściowe do analizy sieciowej	117
Aneks 16.	Schematy sieci do metaanalizy	121
	Spis rysunków	127
	Spis tabel	128
	Bibliografia	131

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b. d.	brak danych
BEV	bevacizumab
CAB	kabozantynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>The European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IFN	interferon
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
N	liczba wszystkich chorych w danej grupie
n	liczba chorych, u których wystąpił punkt końcowy
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
HR	współczynnik ryzyka
p	istotność statystyczna
PAZ	pazopanib
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SOR	sorafenib
SUCRA	powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>
SUN	sunitinib
TEM	temsirolimus

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkwokomórkowym w porównaniu do sunitinibu, pazopanibu i temsirolimusu.

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. W oparciu o zidentyfikowane dowody przeprowadzono metaanalizę sieciową. Statystyki porównawcze przedstawiono jedynie w zakresie analizy skuteczności. Dane z zakresu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego analizowano oddzielnie dla trzech populacji: całej populacji, grupy umiarkowanego ryzyka oraz grupy niekorzystnego ryzyka wg kategorii rokowniczej MSKCC lub IMDC. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań pod względem raportowanego profilu bezpieczeństwa, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa i ograniczono analizę działań niepożądanych do zestawienia częstości ich występowania.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 25 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 12 badań klinicznych (CABOSUN, COMPARZ, PISCES, AVOREN, Rini 2008, Escudier 2009, Global ARCC, Motzer 2007, Stemberg 2010, SWITCH, TARGET, TORAVA).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu z sunitinibem (badanie CABOSUN) oraz porównania pośredniego kabozantynibu z pazopanibem, za pomocą wspólnego komparatora - sunitinibu (badania SWITCH, COMPARZ, PISCES). Niemożliwe było natomiast przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego kabozantynibu z temsirolimusem. Jedno zidentyfikowane badanie w zakresie temsirolimusu, dotyczyło jego porównania z interferonem-alfa. W celu porównania kabozantynibu ze wszystkimi komparatorami konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu, interferonu-alfa, interferonu alfa + bevacizumabu oraz placebo.

Kabozantynib vs sunitinib (porównanie bezpośrednie)

Badanie CABOSUN było jedynym, zidentyfikowanym badaniem, w którym oceniano kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Porównanie kabozantynibu z sunitinibem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie następujących punktów końcowych, dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji:
 - cała populacja: mediana 8,6 miesięcy kabozantynib i 5,3 miesięcy sunitinib, HR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,74) - pierwszo rzędowy punkt końcowy,
 - grupa pośredniego ryzyka: HR = 0,52 (95% CI: 0,33; 0,82)
- odpowiedź obiektywna: 32,9% kabozantynib i 11,5% sunitinib, OR = 3,76 (95% CI: 1,63; 8,70);
- odpowiedź częściowa: 31,6% kabozantynib i 11,5% sunitinib, OR = 3,55 (95% CI: 1,53; 8,23);

- progresja choroby: 17,7% kabozantynib i 51,3 sunitynib, OR = 0,20 (95% CI: 0,10; 0,42).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kabozantynib względem grupy leczonej sunitynibem.

Kabozantynib vs pazopanib (porównanie pośrednie NMA)



Kabozantynib vs temsirolimus (metaanaliza)



Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Terapia kabozantynibem jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii sunitynibem, pazopanibem, temsirolimusem w zakresie przeżycia wolnego od progresji zarówno dla całej populacji, grupy pośredniego ryzyka (sunitynib) jak i grupy niekorzystnego ryzyka (temsirolimus). Porównanie kabozantynibu z komparatorami wykazało również istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie odpowiedzi obiektywnej oraz odpowiedzi częściowej na leczenie. Profile bezpieczeństwa kabozantynibu i sunitynibu pochodzące z badania CABOSUN były zgodne z wynikami wcześniejszych badań w tej populacji pacjentów (badania: METEOR, Motzer 2007). Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz odsetek zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia był podobny w obu ramionach i zgodny z wcześniejszymi badaniami dotyczącymi kabozantynibu i sunitynibu.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w porównaniu do sunitinibu, pazopanibu i temsirolimusu.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dojrośli, nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®).
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none">• Sunitinib;• Pazopanib;• Temsirolimus• Inne komparatory pozwalające na porównanie pośrednie.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• Przeżycie wolne od progresji;• Przeżycie całkowite;• Odpowiedź na leczenie. W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• Zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 23.07.2018.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli, nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki w komórkowym 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których stosowano wcześniej terapię dotyczącą leczenia raka nerki w komórkowego Badania na zdrowych osobnikach
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantinib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Temsirolimus Sunitinib Pazopanib Inne komparatory pozwalające na porównanie pośrednie 	<ul style="list-style-type: none"> Komparatory niepozwalające na porównanie pośrednie Dawkowanie zdefiniowanych komparatorów niezgodne z ChPL
Punkty końcowe	<p>Spełnienie minimum jednego z poniżej określonych punktów końcowych</p> <p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS - przeżycie wolne od progresji OS - przeżycie całkowite OR - odpowiedź obiektywna PR - odpowiedź częściowa CR - odpowiedź całkowita Choroba stabilna Choroba postępująca <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia Raportowanie wyników w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane z grupą kontrolną Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> Badania jednoramienne Opisy przypadków Odpowiedzi/komentarze na badania Badania pogłębione Badania retrospektywne Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne) Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji

* w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z temsirolimusem, pazopanibem oraz sorafenibem, w związku z czym konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu, interferonu alfa, interferonu alfa + bevacizumabu oraz placebo

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase) Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne) Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase) Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy Odpowiedzi na badania Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych¹. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji).

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

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

¹ <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dla porównania bezpośredniego szczegółowe dane ekstrahowano z badania porównującego interwencję z komparatorem do tabel zamieszczonych w opracowaniu. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (*Chi-Square Mantel-Haenszel*) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego raportowano w formie mediany i ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) i 95% przedziału ufności (95% CI).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu modelu efektów stałych, w praktyce równoważnego metodzie Buchera. Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.).

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

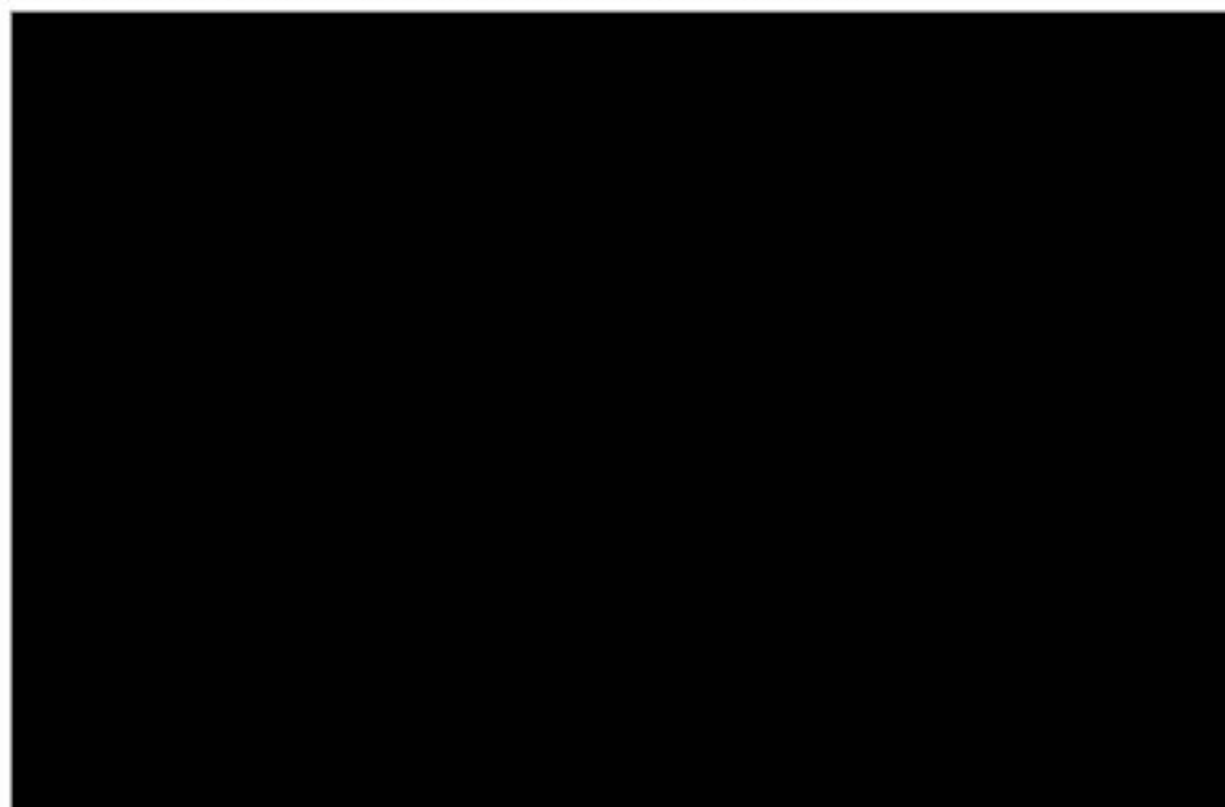
Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Z powodu zbyt dużej heterogeniczności analizowanych badań w zakresie oceny bezpieczeństwa odstępiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania

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

poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

2.7 Metaanaliza sieciowa

W niniejszej analizie zdecydowano się przeprowadzić porównanie kabozantynibu ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi za pomocą metaanalizy sieciowej. Dostępne badania i utworzoną przez nie sieć przedstawiono na rycinie poniżej. Sieci dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 16.



Rys. 1. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.

2.7.1 Proces estymacji



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

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

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

W toku przeszukiwania baz danych 1289 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, 49 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 25 prac pełnotekstowych, które opisywały 12 badań RCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu włączono następujące badania (dawkowanie dla ramion wg dawek zgodnych z założeniami badań, z możliwością zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych):

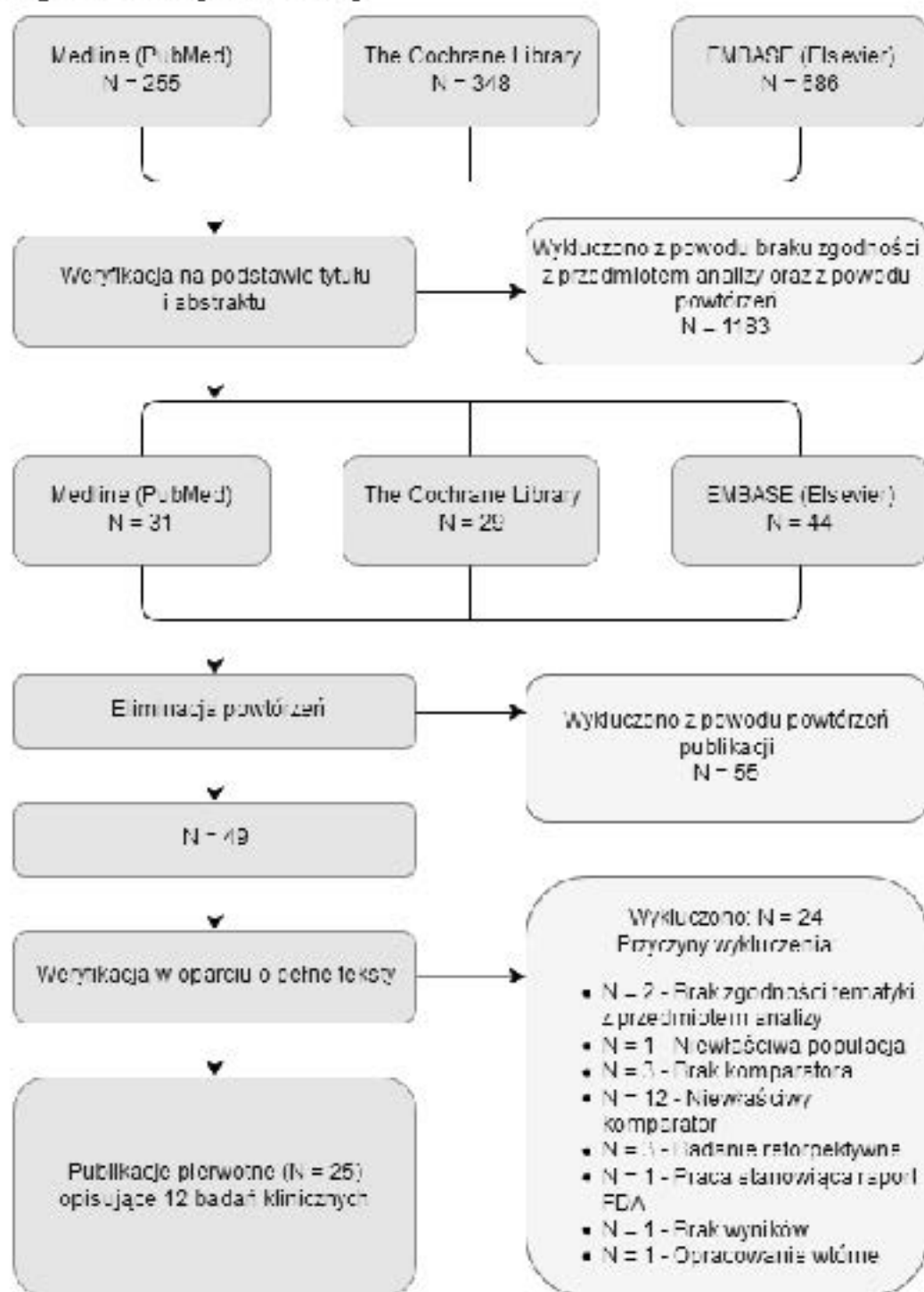
- Badanie CABOSUN - [Choueiri 2017]
 - CAB – 60 mg/dzień
 - SUN – 50 mg/dzień
- Badanie COMPARZ [Motzer 2013]
 - PAZ – 800 mg/dzień
 - SUN – 50 mg/dzień
- Badanie Motzer 2007, Motzer 2009
 - SUN – 50 mg/dzień
 - INF alfa – 9 mln IU 3x/tydzień
- Stenberg 2010 [VEG105192]
 - PAZ – 800 mg/dzień
 - Placebo
- Escudier 2009
 - SOR – 400 mg 2 x dziennie
 - INF alfa – 9 mln IU 3x/tydzień

- AVOREN [Escudier 2007]
 - BEV – 10 mg/kg co 2 tyg. + INF alfa – 9 mln IU 3 x/tydzień
 - INF alfa – 9 mln IU 3 x/tydzień
- TORAVA [Negrier 2011]
 - TEM – 25 mg tyg. + BEV – 10 mg/kg co 2 tyg.
 - SUN – 50 mg/dzień
 - BEV – 10 mg/kg co 2 tyg. + INF alfa – 9 mln IU 3 x/tydzień
- Global ARCC [Hudes 2007]
 - TEM – 25 mg tyg.
 - INF alfa – 3 mln IU, zwiększone do 18 mln IU 3x/tydzień
 - INF – 6 mln IU 3x/tydzień + TEM – 15 mg tyg.
- SWITCH [Eichelberg 2015]
 - SUN – 50 mg dziennie następnie SOR – 400 mg 2 x dziennie
 - SOR-SUN
- TARGET [Negrier 2010]
 - SOR – 400 mg dwa x dziennie
 - Placebo
- PISCES [Escudier 2014]
 - SUN – 50 mg dziennie następnie PAZ – 800 mg/dzień
 - PAZ-SUN
- RINI 2008
 - BEV – 10 mg/kg co 2 tyg. + INF alfa – 9 mln IU 3 x/tydzień
 - INF alfa – 9 mln IU 3 x/tydzień

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

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

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



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

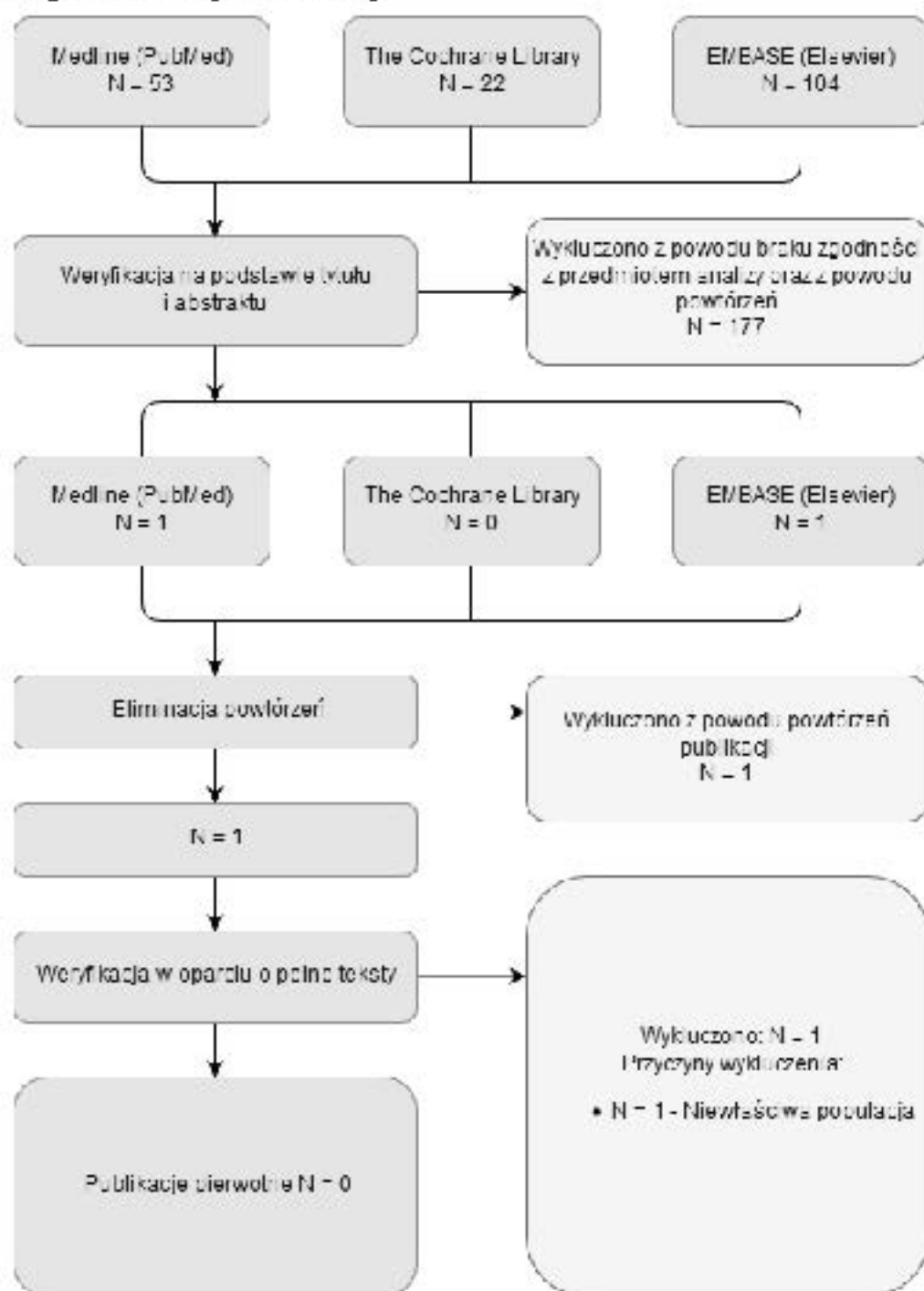
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 179 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, jeden pełen tekst został poddany szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

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



3.1.3 Opracowania wtórne

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

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwania baz danych 179 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, 11 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace (pełnotekstowe), które dotyczyły zastosowania kabozantynibu w analizowanej populacji.

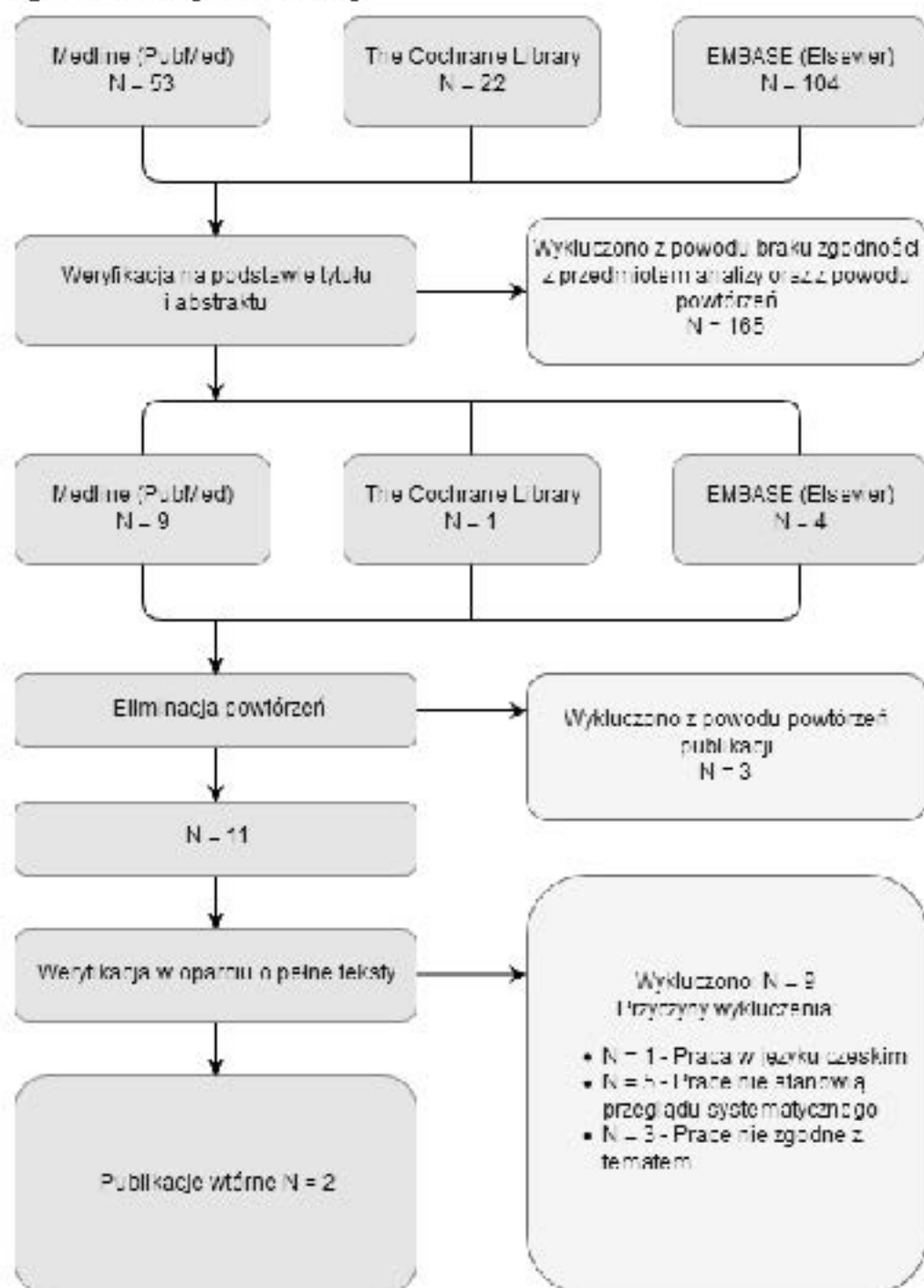
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Schmidt 2018
- Wallis 2018

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

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo kabozantynibu w leczeniu raka

nerkowokomórkowego, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Bada nie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Waltis 2018	Publikacja nie była finansowana przez żadną jednostkę. Nie odnotowano konfliktu interesów.	Cel Porównanie efektywności i bezpieczeństwa systemowego, używanego w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego. Przeszukane bazy Medline, EMBASE, Web of Science, Scopus Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Badania indeksowane do 23 października 2017r.	Populacja pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym uprzednio nieleczeni Interwencja Nie ograniczono wyszukiwania ze względu na stosowaną interwencję. Ogółem do badania włączono komparatory stosowane w pierwszej linii leczenia raka nerkowokomórkowego Metodyka Do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim dotyczące badań RCT, które porównywały 2 terapie raka nerkowokomórkowego. Data publikacji nie była kryterium selekcji. Abstrakty z istotnych wydań medycznych np. 2018 American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancer Symposium również brano pod uwagę w selekcji. Badania obserwacyjne, edytoriale, komentarze, przeglądy były wyłączone z opracowania. Odrzucono badanie, gdzie pacjenci otrzymali uprzednio terapię systemową.	Włączono badania Atkins 2017, CABOSUN, ROFETAR, SWITCH, aheckMate 214, Hutson 2018, Motzer 2018, COMPARZ, IMmotion151, CROSS-J-RCC Wyniki W metaanalizie siedmiej uwzględniono 10 badań. Dla 10 FFS (10 badań, 4 819 pacjentów) jest wysokie prawdopodobieństwo (SU CRA 91%), że kabozantinib jest najskuteczniejszym lekiem z analizowanych. Dla OS (5 badań, 3 379 pacjentów) istnieje 48% szansa, że nivolumab wskojarzeniu z ipilimumabem są preferowaną terapią raka nerkowokomórkowego. Otrzymało również 67% prawdopodobieństwo, że nivolumab + ipilimumab jest najlepiej tolerowanym reżymem leczenia pod kątem zdarzeń niepożądanych. Wnioski Kabozantinib + nivolumab wskojarzeniu z ipilimumabem są prawdopodobnie najlepszymi terapiami w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego, jednakże bezpośrednie badania porównawcze są potrzebne. Wyniki mogą stać się wskazówką dla lekarzy i pacjentów w celu podjęcia decyzji o najlepszym leczeniu.
Schmidt	Analytica Laser otrzymało finansowanie ze strony Ipsen Pharma SAS	Cel Niebezpośrednie zestawienie efektywności kabozantinibu i standardowego leczenia z pierwszej linii leczenia zarzewnego raka nerkowokomórkowego. Przeszukane bazy Medline, Embase, Cochrane Library, National Institute of Health's (NIH) Clinical Trials Registry	Populacja Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym zarzewnym rakiem nerkowokomórkowym Interwencja Kabozantinib (moro terapia) Sunitinib (moro terapia) Pazopanib (moro terapia) Interferon alfa (moro terapia) Interleukina-2 (moro terapia) Sorafenib (moro terapia) Bevacizumab wskojarzeniu z IFN Temsirolimus (moro terapia)	Włączono badania CABOSUN CESAR SWITCH FACES CROSS-J-RCC Hirotsu 2018 TM0-1 COMPARZ TORAWA TARGET Stemberg 2010 Escudier 2009 Motzer 2007 Rini 2008 AVOREN GlobalARCC

Badań	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Wyszukiwanie wykonano w czerwcu 2017 r.	Tivocari b (monoterapia) Komparator Istota z powyższych terapii Najlepsza opieka wspomagająca Flaoebo Metodyka Storzyszczono z raportu zgłoszonego w NICE przez producenta pazopari bu. Raport porównywał PAZ, BEV + IFN, IFN, IL-2, SUH, 50 Ri TEM w okresie 1980-2009. Dodatkowo wyszukiwanie obejmowało zidentyfikowanie badań między 2009 a 2017. Dla CABi TIV (nie będących częścią raportu pazopari bu) wyszukiwanie obejmowało cały okres od 1980 do 2017. Docelowymi wynikami były OS i PFS. Włączono RCT i listy raportujące RCT. Włączono badania w języku angielskim, francuskim, niemieckim, włoskim i hiszpańskim.	PERCY Quattro Bocardo 1998 Study of Groupe Français d'Immunothérapie Wynik Trzyścieś badań zostało zidentyfikowanych jako spełniające warunki włączenia do NMA. Ogólna populacja była heterogenna pod względem ryzyka, niektóre badania obejmowały pacjentów korzystnym ryzykiem. W przypadku pacjentów o umiarkowanym ryzyku HR (95% przedział ufności) dla PFS wynosił 0,52 (0,33; 0,82); 0,46 (0,26; 0,80); 0,20 (0,12; 0,36); 0,37 (0,20; 0,68) dla CAB versus SUH, 50 Ri, IFN, BEV + IFN. Dla pacjentów z niekorzystnym ryzykiem metaanaliza siedziowa również pokazała istotną wyższość ka boza ntyri bu w przypadku PFS. HR wynosił 0,31 (0,11; 0,90); 0,22 (0,06; 0,87); 0,16 (0,04; 0,64), a rd 0,20 (0,05; 0,88) dla CAB versus SUH, TEM, IFN, BEV + IFN. Wniosek Wyniki pokazują, że ka boza ntyri b jest najskuteczniejszą terapią dla analizowanego parametru PFS w przypadku umiarkowanego i niekorzystnego ryzyka w porównaniu do komparatorów. Populacja ogólna zawierała pacjentów z korzystnym ryzykiem, wyniki były zgodne w analizach podgrup.

CAB - ka boza ntyri b, BEVA - bevacizumab, IFN - interferon a, IL - interleukina, PAZ - pazopari b, 50 Ri - sorafenib, SUH - sunitinib, TEAA - temsirolimus, TIV - tivocari b, NMA - ang. Network Meta Analysis, metaanaliza siedziowa, PFS - ang. progression-free survival, przeżycie wolne od progresji, HR - ang. hazard ratio, współczynnik ryzyka, RCT - ang. randomised controlled trial, randomizowane badanie kontrolowane, OS - ang. overall survival, przeżycie ogólne

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 12 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badań	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: CAB vs SUH Źródło finansowania: raport nr. U10CA180621 i U10CA180682. Ka boza ntyri b został zapewniony przez Exelixis	Badań 2. fazy: Badań prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wielośrodkowe, równoległe	Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat Pacjenci z zaawansowanym nowakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym nowakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasrokórkowym Grupa pośredniego lub wysokiego ryzyka według kryteriów IMDC Brak ważniejszego leczenia systemowego Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie wartości od 0 do 2 oraz prawidłowa czynność nereków i szpiku kostnego (brak niekontrolowanej poważnej choroby)	Reżym zarządowy: PFS Pozostałe: OS ORR Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja ^^	Punkty końcowe
	<p>Intervencja: Kabocantynib doustnie 60 mg/dzień jednorazowo</p> <p>Komparator: Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tygodnie przerwy</p> <p>Czas obserwacji: Data odciążenia danych dla FFS 11 kwietnia 2016r. [Chouin 2017]</p> <p>Obserwacje pacjentów do 6 miesięcy przez 5 lat po zakończeniu leczenia [dane z strony clinicaltrials.gov NCT01835183]</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Kryteria wykluczenia: Brak 3-miesięcznego stanu stabilnej choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu</p> <p>Liczba pacjentów: N=157 (ITT)</p> <p>Intervencja: n=79</p> <p>Komparator: n=78</p>	
<p>Akronim badania: CONVIMARZ</p> <p>Źródło</p> <p>Finansowanie: Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wielośrodkowe, równoległe</p> <p>Intervencja: fazopari b doustnie 800 mg jednorazowo dziennie</p> <p>Komparator: Sunitynib doustnie 50 mg/dzień w cyklu 4 tyg. przyjmowania – 2 tyg. przerwy</p> <p>Czas obserwacji: Data odciążenia danych: maj 2012 r.</p> <p>Hipoteza: Noninferiority study</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jaskrowokomórkowym;</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p>Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST</p> <p>Stanspawność ≥ 70 wskałi Karnofsky'ego</p> <p>Kryteria wykluczenia: 0 bezwzględnie przerzutów do mózgu</p> <p>Słabo kontrolowane niedzielenie tętnicze oraz choroby sercowo-naczyniowe występujące ciągu 6 miesięcy przed badaniem</p> <p>Liczba pacjentów: N=1110 (ITT)</p> <p>Intervencja: n=557</p> <p>Komparator: n=553</p>	<p>Przewzorządowy: FFS</p> <p>Pozostałe: OR OS</p> <p>Bezpieczeństwo HRQoL</p> <p>Wykorzystanie zasobów medycznych</p>
<p>Akronim badania: A010REH</p> <p>Źródło</p> <p>Finansowanie: Badanie sponsorowane przez F. Hoffmann–La Roche Ltd.</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, równoległe</p> <p>Intervencja: Bevacizumab dożylnie 10 mg/kg co 2 tygodnie + interwencja 9 mInIII podskórnym 3 x/tydzień</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Choroba mierzalna lub nie mierzalna wg kryteriów RECIST</p> <p>Rak przeważającym komponentem jaskrowokomórkowym (na podstawie rutynowej oceny histopatologii guza wg klasyfikacji [AJCC/UICC])</p> <p>Pacjenci po refraktornym radykalnej lub bezwzględnej (przy ujemnym marginesie chirurgicznym)</p> <p>Stanspawność ≥ 70 wskałi Karnofsky'ego</p> <p>Widoczna czynność wątroby, układu krwionośnego i nerek</p> <p>Dopuszczalne tylko minimalne białkomoc (≤ 0,5 g białka/24 h)</p> <p>Kryteria wykluczenia: Wcześniejsze systemowe leczenie przerzutowego raka nerkowokomórkowego</p> <p>Planowane zabiegi chirurgiczne przebyte krótko przed badaniem</p>	<p>Przewzorządowy: OS</p> <p>Pozostałe: FFS OR</p> <p>Bezpieczeństwo</p>

Bada nie	Metodyka	Populacja ^^	Punkty końcowe
	<p>Komparator: Interferon alfa w takim samym schemacie dawkowym</p> <p>Czas obserwacji: Data oddziaływania 8 września 2006 r. Mediana czasu trwania obserwacji w grupie bevacizumab + interferon alfa wynosiła 13,3 (0-25,6)^* miesięcy oraz w grupie kontrolnej 12,8 (0-24,2)^*</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>0 białaczka przerzutów do mózgu</p> <p>Występowanie niekontrolowanego nasilenia tętniczego, klinicznie znaczącej choroby serowo-naczyniowej lub przewlekłego leczenia kortykosteroidowego</p> <p>Liczba pacjentów: N= 649 (ITT)</p> <p>Interwencja: rF327</p> <p>Komparator: rF322</p>	
<p>Akronim badania: Escudier2009</p> <p>Źródło</p> <p>Typ badania: Badanie sponsorowane przez Bayer HealthCare Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie 2. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, cross-over</p> <p>Interwencja: Somaferbidoustnie 400 mg 2 x dziennie</p> <p>Komparator: IFN - alfa podskórnie 9 mln IU 3x/tydzień**</p> <p>Czas obserwacji: 28. czerwca 2005 r. do 30. września 2007 (około 140 przypadków IF5)</p> <p>Hipoteza: B.d.</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Pacjenci z nie resekcyjnymi /lub przerzutowymi, mierzalnymi potwierdzonymi nakiem nerwowokomórkowym z przeważającym komponentem jasno komórkowym</p> <p>Stopień sprawności wg ECOG ≤ 1</p> <p>Przewidywane przeżycie ≥ 12 tygodni</p> <p>Całkowite wydatki chirurgiczne pierwotnego guza przy wstępnej diagnozie</p> <p>Widoczna funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek co najmniej 7 dni przed badaniem kontrolnym</p> <p>Kryteria wykluczenia: Wcześniejsze występowanie złośliwej zmiany o odmiennej histologii niż oceniana w badaniu</p> <p>Całkowita niewydolność nerek wymagająca dializy</p> <p>Historia ciężkiej choroby serca (dotyczy wystąpienia zawału mięśnia sercowego ≥ 6 miesięcy przed randomizacją oraz stosowania beta-blokerów lub digoksyny)</p> <p>0 białkowe przerzutowe guzy mózgu lub opon mózgowych</p> <p>Zaburzenia napięciowe wymagające leczenia</p> <p>Warunki mogące zagrozić bezpieczeństwu pacjentowi /lub uczestnictwu</p> <p>Liczba pacjentów: N=189 (ITT)</p> <p>Interwencja: rF97</p> <p>Komparator: rF92</p>	<p>Rewersorządowy: IF5</p> <p>Bezpieczeństwo: Kwestionariusz bezpieczeństwa pacjentów</p>
<p>Akronim badania: Global ARCC</p> <p>Źródło</p> <p>Typ badania: Badanie sponsorowane przez Wyeth Research</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wielośrodkowe, równoległe</p> <p>Interwencja: Temsrolimus 25 mg doustnie tygodniowo</p> <p>Komparator: Interferon alfa 3 mln IU (zwiększone do 18 mln IU podskórnie 3x/tydzień)</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym nakiem nerwowokomórkowym (stadium IV lub nawracająca choroba)</p> <p>Stansprawność ≥ 60 wskłi Karnofsky'ego</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p>Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST</p> <p>Widoczna funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek</p> <p>Dopuszczalne pacjentów z historią przerzutów do mózgu ze stabilnym stanem neurologicznym, którzy nie wymagają przyjmowania kortykosteroidów po resekcji chirurgicznej lub radioterapii</p> <p>Śpienie co najmniej trzech następujących sześciu predyktorów krótkiego przeżycia</p> <p>Kryteria wykluczenia: -</p> <p>Liczba pacjentów:</p>	<p>Rewersorządowy: 05</p> <p>Pozostałe: IF5 0R</p>

Bada nie	Metodyka	Popula cja ^ ^	Punkty ko Ńcowe
	<p>Temsi roli mus 15 mg tygod niowo + 6 mln IU interferonu alfa 3x/tydzie Ń</p> <p>Czas obserwacji: Mediana czasu leczenia interferonem wyrosła 8 (1-124)^ tygodni. Mediana czasu leczenia temsi rolimusem wyrosła 17 (1-126)^ tygodni. Mediana czasu trwania leczenia interferonem w skojarzeniu z temsi rolimusem wyrosła 15 (1-133)^ tygodni. Hipoteza: B.d.</p>	<p>N=626 (ITT)</p> <p>Interwencja: rF209</p> <p>Komparator: rF207</p> <p>Komparator 2.: rF210</p>	
<p>Akronim badania: Motzer 2007</p> <p>Źródło</p> <p>finansowanie: Badanie sponsorowane przez Pfizer</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe</p> <p>Interwencja: Sunitinib 50 mg/dzie Ń do ustnie w tygodniu 4 tygodniowym z 2 tygodniami przerwy</p> <p>Komparator: Interferon alfa podskórnie 9 mln IU 3x/tydzie Ń</p> <p>Czas obserwacji: Data oddzia łania 15 listopada 2005. Mediana czasu leczenia wyrosła 6 miesiacy (1,15)^ w grupie sunitinibu i 4 miesiacy (1,13)^ w grupie interferonu</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasno komórkowym</p> <p>Choroba potwierdzona przez uze stricazę w badaniu ośrodku</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p>Sto pie Ń sprawności wg ECOG wyroszający wartości od 0 lub 1 oraz prawidłowa czynność nerek</p> <p>Kryteria wykluczenia: 0 be arności przerzutów do mózgu</p> <p>Niekontrolowane nadciśnienie tętni arze</p> <p>Klinicznie istotne zdarzenia lub choroby sercowo-naczyniowe występujące ciągu 12 miesiacy przed badaniem</p> <p>Uzależnienie od leków: N=790 (ITT)</p> <p>Interwencja: rF375</p> <p>Komparator: rF375</p>	<p>Re wia zorzędowny: IF5</p> <p>Pozostałe: OR OS</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Kwestionariusz satysfakcji pacjentów</p>
<p>Akronim badania: FACES</p> <p>Źródło</p> <p>finansowanie: Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Philadelphia, PA</p>	<p>Badanie 3.b fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepione, wieloośrodkowe, cross-over</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p>Sto pie Ń sprawności wg ECOG wyroszający 0 lub 1 oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych</p> <p>Dopuszczalne pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym o typie niejasnokomórkowym oraz niemierną chorobą wg kryteriów RECIST</p> <p>Kryteria wykluczenia: 0 be arności lub historia przerzutów do mózgu</p>	<p>Re wia zorzędowny: Preferencje pacjenta dotyczące leczenia przeprowadzone opierając się na kwestionariuszu na ko Ńcu ka żdego z 2 okresów leczenia</p> <p>Pozostałe: Powody wyboru danej terapii przez pacjenta</p>

Badanie	Metodyka	Populacja ^^	Punkty końcowe
	<p>Intervencja: fazopari b800 mg doustnie dziennie przez 10 tygodni i 2 tygodnie wymywania leku z ustroju (washout) i następnie 50 mg dziennie (cykl 4 tygodni terapii i 2 tygodni przerwy) przez 10 tygodni</p> <p>Komparator: odwrotna kolejność</p> <p>Czas obserwacji: 20 tygodniowy^{***}</p> <p>Hipoteza: B.d.</p>	<p>Nie prawidłowości wazyrnosć układu pokarmowego lub układu krążenia</p> <p>0 białaczka niekontrolowana infekcja</p> <p>Liczba pacjentów: N= 136 (ITT)</p> <p>Intervencja: nF60</p> <p>Komparator: nF 54</p>	<p>1 referencje lekarskie</p> <p>HRQoL</p> <p>Bez pieczętów</p>
<p>Akronim badania: Rini 2008</p> <p>Źródło</p> <p>finansowania: Badanie sponsorowane przez Genentech</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane, wielośrodkowe, równoległe</p> <p>Intervencja: Bevacizumab 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie i interferon (9 mln IU podskórnie 3 x/tydzień) w 28 dniowych cyklach</p> <p>Komparator: IFN w tym samym sposobie dawkowania w cyklu 28 kolejnych dni</p> <p>Czas obserwacji: Mediana 3 (1-36)^{**} z cykli terapii IFN i mediana 6 (1-33)^{**} cyklów terapii bevacizumabem + IFN</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym z komponentem jasno komórkowym</p> <p>Choroba potwierdzona przez lokalny przegląd patologiczny</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p>Stwierdzenie z 70% wskaźnika Karnofsky'ego</p> <p>Stwierdzenie funkcji szpiku kostnego, wątroby i nerek</p> <p>Kryteria wykluczenia: 0 białaczka przerzutów do mózgu</p> <p>Niewydolność serca klasy II- IV wskaźnika NYHA</p> <p>Krwawienie (np. krwiopłucie, krwawienie z przewodu pokarmowego) w przedziale 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</p> <p>Głębia</p> <p>0 późniejsze gojenie rany, owrzodzeń lub złamań kości</p> <p>Liczba pacjentów: N= 739 (ITT)</p> <p>Intervencja: nF369</p> <p>Komparator: nF 368</p>	<p>Rezerwacja rządowy: 05</p> <p>Pozostałe: IF5 0R</p>
<p>Akronim badania: Stemberg 2010</p> <p>Źródło</p> <p>finansowania: Badanie sponsorowane GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, I.D.D</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, równoległe</p> <p>Intervencja: fazopari b doustnie 800 mg dziennie jednorazowo</p> <p>Komparator: placebo o takim samym schemacie dawkowania</p>	<p>Kryteria włączenia: W badaniu początkowo włączono pacjentów z zawaśnawym i/lub przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym, którzy uczestniczyli we wcześniejszej systemowej terapii operacyjnej i/lub radiacyjnej. Protokół został następnie zmodyfikowany w celu włączenia pacjentów wcześnie nieleczonych.</p> <p>Dodatkowe kryteria: Histologiczne potwierdzenie raka jasno komórkowego lub przewagi komponentu jasno komórkowego</p> <p>Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST</p> <p>Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Stopień sprawności wg ECOG s1</p> <p>Stwierdzenie asymetrii wątroby, nerek oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych</p> <p>Kryteria wykluczenia: Niektóre choroby serca i układu naczyniowego</p> <p>Liczba pacjentów: N=435 (ITT)</p>	<p>Rezerwacja rządowy: IF5</p> <p>Pozostałe: 05 CR FR HRQoL</p> <p>0 kwestionariusz odpowiedzi</p> <p>Bez pieczętów</p>

Badanie	Metodyka	Populacja ^^	Punkty końcowe
	Czas obserwacji: Data oddzia: 23 maja 2008r. Hipoteza: Superiority	Interwencja: n=290 Komparator: n=145	
Akronim badania: SWITCH Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez Bayer Healthcare Pharmaceuticals	Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, cross-over Interwencja: Sorafenib doustnie 400 mg 2 x dziennie Komparator: Sunitinib 50 mg dziennie (cykl 4 tygodni pobierania leku i 2 tygodnie przerwy) Czas obserwacji: Data oddzia: 15 sierpnia 2013r. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13 miesięcy Hipoteza: Noninferiority	Kryteria włączenia: Wiek w przedziale 18-85 lat Pacjenci z zawałowym/przerzutowym rakiem nerki wokomórkowym (wszystkie typy histologiczne) nieradzającym się do terapii cytokinowej Brak wcześniejszego leczenia systemowego Stopień sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST 1.0) Korzystny lub pośredni stopień ryzyka wg kategorii rokowniczej IMKCC Fizjologiczna czynność wątroby, wątroby i nerek Kryteria wykluczenia: Niestabilna lub ciężka choroba serca Aktywne, ciężkie infekcje Obecność objawowych przerzutów do mózgu Liczba pacjentów: N=353 (ITT) Interwencja: n=177 Komparator: n=176	Pierwszorzędowy: Całkowite FS Pozostałe: OS Pierwszorzędowe FS definiowane jako zdarzenia mające miejsce w pierwszej linii od okresu randomizacji Drugorzędowe FS definiowane jako zdarzenia mające miejsce w trakcie trwania 2. linii od pierwszego dnia jej rozpoczęcia OR TTP (ang. total time to progression) okres między randomizacją potwierdzoną progresją w trakcie drugiej linii Czas niepowodzenia pierwszej linii leczenia określony od momentu randomizacji do wystąpienia progresji, śmierci lub zaprzestania leczenia w wyniku działań niepożądanych
Akronim badania: TARGET Źródło finansowania: B.d.	Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, cross-over Interwencja: Sorafenib doustnie 400 mg dwa x dziennie; Komparator: Placebo w takim samym schemacie dawowania	Kryteria włączenia: Do badania włączeni zostali pacjenci po wcześniejszej terapii cytokinowej oraz pacjenci wcześniej nieleczeni spełniający następujące kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat Stopień sprawności wg ECOG wynoszący mieszczący się w zakresie 0-2 Korzystny lub pośredni stopień ryzyka wg kategorii rokowniczej IMKCC Histologia nie lub cytologia nie potwierdziły zawałowego lub nerki wokomórkowej z co najmniej jedną jednorodną, mierzalną przez tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny zmierną Fizjologiczna czynność wątroby Kryterium dotyczące subgrupy po wcześniejszej terapii: Progresja choroby w trakcie/po wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej Kryteria wykluczenia: Histologicznego nowotworu złośliwego Leczenie przeciwnowotworowe	FS FR SD PD CR Bezpieczeństwo

Badańc	Metodyka	Populacja ^{^^}	Punkty końcowe
	<p>Czas obserwacji: Analiza PFS przeprowadzona została w lutym 2005 roku. Zakresowa ro-deskryptywną analizę PFS w maju 2005</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Napadowe zaburzenia wymagające leczenia Klinicznie ciężkie infekcje Arytmie serca, objawowa choroba wieńcowa, niedokrwienie lub Zastoinowa niewydolność serca Leczenie pacjentów: N= 908 (ITT) Interwencja: 451 Komparator: 452</p>	
<p>Akronim badania: TORAWA Źródło Finansowanie: Badanie sponsorowane przez Francuskie Ministerstwo Zdrowia i Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie 2 fazy: danie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe</p> <p>Interwencja: Interwencja 9 ml III S x/tydzień + bevacizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie Komparator: Sunitinib 50 mg/dzień terapia przez 4 tygodnie i 2 tygodnie przerwy Bevacizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie i temsirolimus 25 mg tygodniowo Czas obserwacji: 48 tygodni, media czasu obserwacji wynosiła 23,2 miesiące (2,0-29,9)</p> <p>Hipoteza: Temsirolimus i bevacizumab w skojazczeniu powinny skutkować co najmniej 50% PFS po 48 tygodniach</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat Histologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerki wokomórkowy dowolnego typu (z wykluczeniem raka brodawkowatego) Stopień sprawności wg ECOG wyrażający mieszczący się w zakresie 0-2 Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST Parametry czynności wątroby, nerek oraz wyniki badań hematologicznych w zakresie 1,5 - 2 x powyżej lub poniżej wartości normy Stężenie lipidów i glikemia według wartości normy Przewidywana czynność serca w ciągu 6 tygodni przed randomizacją Brak wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p>Kryteria wyłączenia: 0 beczek przerzutów do mózgu Nadażnienie tętnicze Historia zakrzepicy tętniczej lub żyłnej w ciągu 6 tygodni przed randomizacją Leczenie pacjentów: N=171 (ITT) Interwencja: 41 Komparator 1.: 42 Komparator 2.: 88</p>	<p>Renwzorządowy: 48-tygodniowy PFS Pozostałe: Czas trwania i stosunek OR Stosunek PFS Tolerancja رژیمu leczenia</p>

b.d. – brak danych; PFS – przeżycie wolne od progresji, okres od randomizacji do potwierdzenia progresji (przez niezależny komitet do spraw radiologicznych) bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; OS – przeżycie całkowite, czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; OR – objawowa odpowiedź na leczenie; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – choroba stabilna; PD – postępująca choroba; I RQOL – jakość życia za życia od zdrowia, a ng. health-related quality of life; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours); Skala Bismuth'a – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, kwilibikowego do chemioterapii bądź radioterapii (100 oznacza stan idealny, a 0 - zgon); AJCC – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka; IJCC – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem

[†]dane z clinicaltrials.gov

^{**} nastąpił cross-over, pacjenci o trzymający soraftenib, u których doszło do progresji dostawali zwiększoną dawkę 600mg 2 razy dziennie. Po nieskuteczności leczenia interferonem alfa przystąpili do terapii 400mg soraftenibem 2 razy dziennie.

^{***} oszacowany na podstawie czasu terapii

[^] zakres wartości min-max

^{^^} Kryteria włączenia i wyłączenia szerzej opisano w Artykule 4.

3.4 Ocena jakości informacji

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: COMPARZ, SWITCH i TARGET cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badania COMPARZ przyczyną jest pojedyncze zaślepienie badania. Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. Badanie SWITCH cechuje nieznane ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów. W przypadku badania TARGET nieznane ryzyko błędu systematycznego wiąże się z brakiem informacji na temat randomizacji, poprawnego ukrycia kodu randomizacji oraz zaślepienia oceny efektów. Badania Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Rini 2008, Stemberg 2010 oraz TORAWA cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z czynnikami takimi jak: brakiem zaślepienia badania i oceny efektów, zaadresowanymi niekompletnymi danymi czy selektywnym raportowaniem.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Błąd selekcji (ang. *selection bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane, podano metodę randomizacji pozwalającą na przypadkowe umieszczenie pacjentów w poszczególnych grupach:

- CABOSUN - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według grupy ryzyka IMDC (średnia lub słaba) oraz obecność przerzutów do kości (tak lub nie) z wykorzystaniem metody alokacji dynamicznej;
- COMPARZ - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia metodą randomizacji blokowej (wielkość bloku = 4). Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności w skali Karnofsky'ego (70/80 lub 90/100), poziomu dehydrogenazy mleczanowej ($> 1,5 \times \text{ULN}$ lub $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) oraz wykonanego zabiegu nefroktomii (tak lub nie);

- AVOREN - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia metodą randomizacji blokowej. Randomizacja była stratyfikowana według grupy ryzyka MSKCC (korzystne, pośrednie, niekorzystne)
- Escudier 2009 - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według grupy ryzyka MSKCC (korzystne, pośrednie, niekorzystne) i regionu;
- Global ARCC - Pacjenci zostali losowo przydzieleni w równych proporcjach do jednej z trzech grup leczenia za pomocą metody randomizacji blokowej (wielkość bloku = 3);
- Motzer 2007 - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1), do jednej z dwóch grup leczenia, metodą randomizacji blokowej (wielkość bloku = 4). Randomizacja była stratyfikowana według stopnia sprawności wg ECOG (0 lub 1), poziomu dehydrogenazy mleczanowej ($> 1,5 \times \text{ULN}$ lub $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) oraz wykonanego zabiegu nefrektomii (tak lub nie);
- PISCES - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według stopnia sprawności wg ECOG (0 lub 1) i liczby ognisk przerzutów (0/1 lub 2);
- Rini 2008 - Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup leczenia za pomocą randomizacji blokowej. Randomizacja była stratyfikowana według wykonanego zabiegu nefrektomii (tak lub nie) i liczby niekorzystnych czynników prognostycznych (brak, 1-2 lub >3);
- Sternberg 2010 - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według stopnia sprawności wg ECOG (0 lub 1), wykonanego zabiegu nefrektomii (tak lub nie) i wcześniejszego leczenia systemowego (brak lub leczenie cytokiną);
- SWITCH - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według grupy ryzyka MSKCC (korzystne lub pośrednie);
- TARGET - Badanie randomizowane (brak danych dotyczących metody randomizacji);
- TORAWA - Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:1:1) do jednej z trzech grup leczenia. Randomizacja została przeprowadzona centralnie i niezależnie od innych procedur badawczych za pomocą metody blokowej (blokami wielkości 4 i 8). Randomizacja była stratyfikowana według ośrodka oraz stopnia sprawności wg ECOG (0/1 lub 2).

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji przedstawiono we wszystkich badaniach z wyjątkiem badania TARGET (brak danych dotyczących ukrycia kodu randomizacji).

Błąd wykonania (ang. *performance bias*)

Badanie COMPARZ cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego związane z zaangażowaniem badaczy i pacjentów, natomiast badanie Motzer 2007 cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych badania Motzer 2007 oraz fakt, że końcowe wyniki były oceniane przez niezależny komitet, brak zaangażowania

nie powinien mieć jednak wpływu na wiarygodność większości raportowanych (z wyjątkiem jakości życia raportowanej przez pacjentów).

Dziesięć pozostałych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy: 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 określono jako niskie.

Błąd detekcji (ang. *detection bias*)

W przypadku większości badań włączonych do niniejszej analizy, końcowe wyniki były oceniane przez niezależny komitet badaczy. Wyjątek stanowi badanie Rini 2008, w którym wyniki były oceniane jedynie przez niezależnego badacza, z tego względu ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z zaślepieniem oceny efektów w przypadku badania Rini 2008 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 przeprowadzano w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub w grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku). We wszystkich badaniach opisano przyczyny nieukończenia badania. W badaniach CABOSUN, COMPARZ, AVOREN, Global ARCC, Rini 2008, SWITCH, TARGET odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbilansowane pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych określono jako niskie dla wymienionych badań. Dla pozostałych badań (Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Stemberg 2010, TORAWA) różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami przekraczała 10% przez co ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych określono dla nich jako wysokie.

Błąd raportowania (ang. *reporting bias*)

Tylko jedno badanie (Rini 2008) charakteryzuje wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi). We wszystkich pozostałych badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem określono jako niskie.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji chorób (ang. *progression-free survival*, PFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie

leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

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

Podczas przeglądu systematycznego zidentyfikowano 12 badań RCT. W badaniu CABOSUN bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu oraz suninitbu. Wszystkie włączone prace posłużyły do wykonania metaanalizy sieciowej porównującej pośrednio kabozantynib i jego komparatory. Pierwszorzędowymi analizowanymi punktami końcowymi są PFS i OS. Oceniano również odpowiedź na leczenie. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

W analizie skupiono się na danych dla całej populacji i grup o ryzyku pośrednim tudzież niekorzystnym. Wszystkie badania poza CABOSUN i Global AROC posiadały odsetek pacjentów o ryzyku korzystnym, jednakowoż konkluzje płynące z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami z opracowań wtórnych. Mówią one o zachowawczości wyników dla populacji ogólnej z odsetkiem pacjentów o korzystnym ryzyku w odniesieniu do bardziej homogenicznych analiz dla wyłącznie ryzyka pośredniego lub niekorzystnego.

Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej, co może wpływać na spójność uzyskanych wyników, aczkolwiek pierwsze publikacje z badania CABOSUN pochodzą z 2017 i dotyczą fazy drugiej. W obliczu tych faktów brak literatury praktycznej jest zjawiskiem uzasadnionym i wynika z tego, iż kabozantynib w danym wskazaniu funkcjonuje od relatywnie krótkiego czasu.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną. Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowanie wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W przypadku leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy dotychczas nie byli leczeni, technologiami opcjonalnymi dla kabozantynibu są sunitinib, sorafenib, pazopanib i temsirolimus.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji – badanie CABOSUN, w którym bezpośrednio porównano kabozantynib z sunitinibem. W celu porównania kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi (sorafenib, pazopanib, temsirolimus), konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia oraz omówiono profil bezpieczeństwa kabozantynibu i komparatorów.

4.1 Skuteczność leczenia - porównanie bezpośrednie

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) – czas od randomizacji do potwierdzenia progresji bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – punkt pierwszorzędowy
- przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*) – czas od randomizacji do zgonu
- odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST:
 - o odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *Objective Response Rate*) – suma odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *Complete Response*) oraz częściowej (PR, ang. *Partial Response*);
 - o odsetek odpowiedzi całkowitych - odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna poprawa;
 - o odsetek odpowiedzi częściowych - odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa poprawa;
 - o odsetek stabilizacji choroby (SD, ang. *Stable Disease*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby;
 - o odsetek progresji choroby (PD, ang. *Progressive Disease*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite - wyniki z badania CABOSUN.

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (miesiące, 95% CI)		HR (95% CI)
		Kabozantynib	Sunitinib	
PFS	Cała populacja	8,6 (6,8; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)	0,48 (0,31; 0,74)

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (miesiące, 95% CI)		HR (95% CI)
		Kabozantynib	Sunitinib	
	Grupa średniego ryzyka	11,4	6,1	0,52 (0,32; 0,82)
	Grupa niekorzystnego ryzyka	6,8	2,7	0,31 (0,11; 0,92)
OS	Cała populacja	26,6	21,2	0,80 (0,53; 1,21)
	Grupa średniego ryzyka	b.d.	b.d.	
	Grupa niekorzystnego ryzyka	b.d.	b.d.	

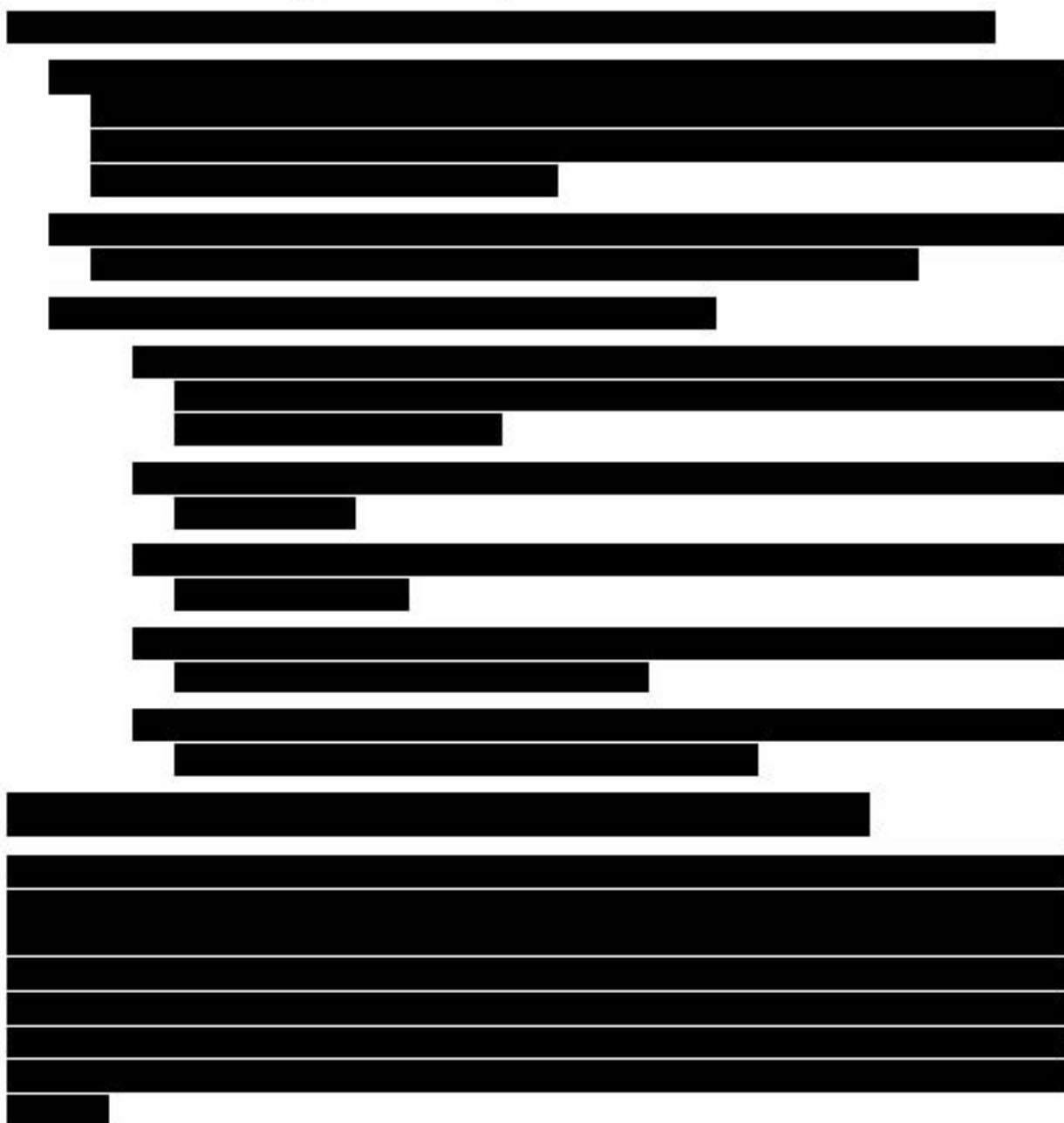
Terapia kabozantynibem jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii sunitinibem, osiągając istotnie statystycznie wyższą wartość w zakresie przeżycia wolnego od progresji zarówno dla całej populacji, grupy pośredniego ryzyka jak i grupy niekorzystnego ryzyka. W przypadku przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic (Tab. 7).

Tab. 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki z badania CABOSUN.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	Kabozantynib	Sunitinib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Odpowiedź obiektywna	26/79 (32,9%)	9/78 (11,5%)	3,76 (1,63; 8,70)	0,0020	21,37 (8,82; 33,93)	0,0008	4,68 (2,95; 11,34)
Odpowiedź całkowita	1/79 (1,3%)	0/78 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,78)	0,5031	1,27 (-2,18; 4,71)	0,4719	–
Odpowiedź częściowa	25/79 (31,6%)	9/78 (11,5%)	3,55 (1,53; 8,23)	0,0032	20,11 (7,64; 32,58)	0,0016	4,97 (3,07; 13,09)
Choroba stabilna	36/79 (45,6%)	33/78 (42,3%)	1,14 (0,61; 2,15)	0,6806	3,26 (-12,26; 18,78)	0,6804	–
Choroba progresywna	14/79 (17,7%)	40/78 (51,3%)	0,20 (0,10; 0,42)	<0,0001	-33,56 (-47,49; -19,63)	<0,0001	2,98 (2,11; 5,09)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz odpowiedzią częściową był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib w porównaniu do grupy leczonej sunitinibem. Odsetek pacjentów z progresją choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib w porównaniu do grupy leczonej sunitinibem. W przypadku odsetka odpowiedzi całkowitej oraz odsetka stabilizacji choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych (Tab. 8).

4.2 Skuteczność leczenia - porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4.3 Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstępiono od przedstawiania statystyk. Pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Mediana czasu leczenia w przypadku kabozantynibu, sunitnibu, pazopanibu i wynosiła odpowiednio 6,5 (IQR 2,8 – 16,5); 3,1 (IQR 2,0 – 8,2); 7,4 miesiąca oraz 17,0 (1 – 126) tygodnia dla temsirolimusu. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej – Tab 23. Nasilenie zdarzeń zostało ocenione przez badaczy na podstawie *National Cancer Institute*

Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 4.0). W przypadku badania CABOSUN sumę występowania danego zdarzenia w różnych stopniach nasilenia łącznie uzyskano poprzez zsumowanie wartości dla poszczególnych stopni. W danych z publikacji Hudes 2007 oraz Stemberg 2013 nie zaraportowano danych sumarycznych występowania zdarzeń ogółem, dane uzupełniono poprzez zsumowanie wszystkich zdarzeń w danej kategorii.

Tab. 23. Zdarzenia niepożądane.

Rodzaj analizowe rozpoznać zdarzenia	CAB H = 78 *				SII H = 72*				FAZ H = 290**/##			TEBA H = 208**/##	
	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	≥ st. 3 [n(%)]
Wydarzenia ogólnie	72(92)	19(24)	45(58)	8(10)	64(89)	17(24)	42(58)	5(7)	221(76)	196(68)	25(9)	1392(669)	200(96)
Biegunka	57(73)	49(63)**	8(10)**	0	39(54)	31(43)**	8(11)**	0	152(52)	11(4)	2(1)	56(27)	2(1)
Wzrost poziomu AST	47(60)	45(58)**	1(1)**	1(1)**	22(31)	20(28)**	2(3)**	0	153(53)	21(7)	2(1)	17(8)	2(1)
Zmęczenie	50(64)	45(58)	5(6)	0	49(68)	37(51)	12(17)	0	57(20)	7(2)	0	b.d.	b.d.
Wzrost poziomu ALT	43(55)	39(50)**	3(4)**	1(1)**	20(28)	20(28)**	0	0	153(53)	31(11)	5(2)	b.d.	b.d.
Obniżenie apetytu	43(55)	39(50)	4(5)	0	23(32)	22(31)	1(1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zaburzenia smaku	32(41)	32(41)	0	0	21(29)	21(29)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Nadciężenie	52(6)	30(39)**	22(28)**	0	32(44)	17(24)**	14(19)**	1(1)**	116(40)	13(4)	0	b.d.	b.d.
Trombocytopenia	30(38)	29(38)**	1(1)**	0	44(61)	36(50)**	6(8)**	2(3)**	95(34)	4(1)	1(1)	29(14)	2(1)
PPES	33(42)	27(35)**	6(8)**	0	24(33)	21(29)**	3(4)**	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Artemia	26(33)	25(32)	1(1)	0	33(46)	31(43)	2(3)	0	73(26)	6(2)	3(1)	94(45)	42(20)
Zapalenie jamy ustnej	29(37)	25(32)	4(5)	0	21(29)	17(24)	4(6)	0	b.d.	b.d.	b.d.	42(20)	2(1)
Kudrośca	25(32)	23(29)	2(3)	0	23(32)	25(35)	3(4)	0	74(26)	2(1)	0	73(37)	8(4)
Strata wagi	25(32)	22(28)	3(4)	0	12(17)	12(17)	0	0	30(10)	2(1)	0	40(19)	2(1)

Rodzaj analizy i/lub nazwa zakażenia	CAB H = 38 ^				SII H = 72 ^				PAZ H = 290 ^**/###			TEBA H = 208 ^*/#	
	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	≥ st. 3 [n(%)]
Wierówność	21(27)	21(27)	0	0	12(17)	12(17)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wiedoczność tańczy	18(23)	18(23)	0	0	4(6)	4(6)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	19(24)	17(22)	2(3)	0	15(21)	13(18)	2(3)	0	b.d.	b.d.	b.d.	29(14)	6(3)
Wymoty	18(23)	17(22)	1(1)	0	16(22)	14(19)	2(3)	0	62(21)	7(2)	1(-1)	40(19)	4(2)
Zawroty głowy	17(22)	16(21)	1(1)	0	16(22)	16(22)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dysfonia	17(22)	16(21)	1(1)	0	2(3)	1(1)	1(1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Iperglikemia	16(21)	16(21)	0	0	11(15)	7(10)	4(6)	0	120(43)	2(-1)	0	54(26)	12(6)
Neutropenia	12(15)	12(15)**	0	0	25(35)	22(31)**	3(4)**	0	100(36)	4(1)	1(-1)	15(7)	6(3)
Leukopenia	9(12)	9(12)	0	0	25(35)	23(32)	2(3)	0	106(38)	1(-1)	0	13(6)	2(1)
Gołazka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	50(24)	2(1)
Arteria	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	70(24)	6(2)	0	67(32)	6(3)
Suchość w ustach	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Musowolność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Splątanie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
BSI brzucha	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	32(11)	7(2)	0	44(21)	3(4)

Rodzaj analizy i rozpoznanie	GAB H = 78 ^				SII H H = 72 ^				FAZ H = 290 ^ / ##			TEBA H = 208 ^ / #	
	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	≥ st. 3 [n(%)]
Ból mięśni	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból łożyska	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Świąd	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Duszność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	33(23)	19(9)
Łysienie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Suchość skóry	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Świąd	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wysypka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	93(47)	3(4)
Zespół grypopodobny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zmiany koloru włosów	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	109 (38)	1(<1)	0	b.d.	b.d.
Asteria	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	42 (14)	3(3)	0	106(51)	23(11)
Erwotok	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	41 (14)	3(1)	0	b.d.	b.d.
Ból głowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	31 (11)	0	0	31(15)	2(1)
Zaparcie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	42(20)	0
Biegunka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	30 (10)	6(2)	1(<1)	b.d.	b.d.

Rodzaj analizowa rozpoznazenie	CAB H = 78 ^				SII H = 72 ^				PAZ H = 290 ^**/##			TEBA H = 208 ^/ #	
	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 1-2 [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	≥ st. 3 [n(%)]
Typ bilirubinemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	108 (37)	7(3)	2(<1)	b.d.	b.d.
Typofosfatermia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	100 (36)	15(5)	0	b.d.	b.d.
Typkalce mia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	96 (35)	4(1)	4(1)	b.d.	b.d.
Typglikemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	50 (18)	0	1(<1)	b.d.	b.d.
Typkalce mia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	28 (10)	3(1)	2(<1)	b.d.	b.d.
Typnatre mia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	92 (33)	12(4)	4(1)	b.d.	b.d.
Typmocyto penia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	96 (34)	13(5)	1(<1)	b.d.	b.d.
BSI	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	53(23)	10(5)
Typtrypidemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	56(27)	6(3)
Infekcje	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	56(27)	10(5)
Obrzęki obwodowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	56(27)	4(2)
Isaszczel	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	54(26)	2(1)
Typnahlodostejnosc	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	50(24)	2(1)
BSI pleców	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	42(20)	6(3)
Dreszcze	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	17(8)	2(1)

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 24) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cabometyx® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 24. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 29.08.2018) [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	12
Choroby serca	8
Choroby endokrynologiczne	26
Choroby oka	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	129
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	105
Choroby wątroby i dróg żółciowych	15
Choroby układu odpornościowego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	33
Urazy, zranienia i powikłania po zabiegach	31
Odchylenia w parametrach badań	54
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	46
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	27
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	30
Choroby układu nerwowego	62
Choroby psychiczne	15
Choroby nerek i układu moczowego	16
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	49
Choroby układu rozrodczego i piersi	1
Choroby skóry i tkanki podskórnej	74
Zaburzenia społeczne	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	8
Choroby naczyniowe	42

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
ŁĄCZNIE	790

5.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Cabometyx®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 25).

Tab. 25. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 29.08.2018) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	93
Choroby serca	117
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5
Choroby ucha i błędnika	30
Choroby endokrynologiczne	69
Choroby oka	85
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1933
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2235
Choroby wątroby i dróg żółciowych	96
Choroby układu odpornościowego	24
Infekcje i choroby pasożytnicze	588
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1162
Odchylenia w parametrach badań	736
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	615
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	620
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	490
Choroby układu nerwowego	890
Kwestie związane z produktem	9
Choroby psychiczne	236
Choroby nerek i układu moczowego	144
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	695
Choroby układu rozrodczego i piersi	38
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1166

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia społeczne	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	143
Choroby naczyniowe	363
ŁĄCZNIE	12 599

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

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, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w porównaniu do sunitinibu, pazopanibu i temsirolimusu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. 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.

Do dnia 23.07.2018 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 25 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 12 badań klinicznych:

- badanie CABOSUN (kabozantynib vs sunitinib);
- badanie COMPARZ (sunitinib vs pazopanib);
- badanie PISCES (sunitinib vs pazopanib);
- badanie AVOREN (interferon- α + bevacizumab vs interferon- α);
- badanie Rini 2008 (interferon- α + bevacizumab vs interferon- α);
- badanie Escudier 2009 (sorafenib vs interferon- α);
- badanie Global ARCC (temsirolimus vs interferon- α);
- Badanie Motzer 2007 (sunitinib vs interferon- α);
- Sternberg 2010 (pazopanib vs placebo);
- SWITCH (sunitinib vs sorafenib);
- TARGET (sorafenib vs placebo);
- TORAWA (sunitinib vs interferon- α + bevacizumab).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu z sunitinibem (badanie CABOSUN) oraz porównania pośredniego kabozantynibu z pazopanibem, za pomocą wspólnego komparatora - sunitinibu (badania SWITCH, COMPARZ, PISCES). Niemożliwe było natomiast przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego kabozantynibu z temsirolimusem. Jedno zidentyfikowane badanie w zakresie temsirolimusu, dotyczyło jego porównania z interferonem- α . W celu porównania kabozantynibu ze wszystkimi komparatorami konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu, interferonu- α , interferonu α + bevacizumabu oraz placebo.

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 2 opracowania wtórne (Schmidt 2018, Wallis 2018). Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej.

Badania: COMPARZ, SWITCH i TARGET cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badania COMPARZ przyczyną jest pojedyncze zaślepienie badania. Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. Badanie SWITCH cechuje nieznane ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów. W przypadku badania TARGET nieznane ryzyko błędu systematycznego wiąże się z brakiem informacji na temat randomizacji, poprawnego ukrycia kodu randomizacji oraz zaślepienia oceny efektów. Badania Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Rini 2008, Stemberg 2010 oraz TORAWA cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z czynnikami takimi jak: brak zaślepienia badania i oceny efektów, zaadresowane niekompletne dane czy selektywne raportowanie.

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 sunitinibu, pazopanibu oraz temsirolimusu. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kabozantynibu.

Tab. 26. Wyniki z zakresu skuteczności kabozantynibu względem sunitinibu, temsirolimusu oraz pazopanibu.

Leczenie	Sunitinib			Pazopanib			Temsirolimus					
	Wynik			Wynik			Wynik					
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Kabozantynib	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Sunitinib	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001
Pazopanib	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001
Temsirolimus	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001	0.8	0.7-0.9	0.001

Poniżej przedstawiono obliczone dla każdego analizowanego leku prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najkorzystniejszy spośród rozważanych. Pogrubioną czcionką zaznaczono przewagę kabozantynibu względem komparatorów dla analizowanych punktów końcowych.

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib z sunitinibem. Nie znaleziono badań porównujących kabozantynib z temsirolimusem i pazopanibem. Aby porównać kabozantynib ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi wykonano metaanalizę sieciową. Porównania pośrednie tudzież metaanalizy charakteryzują się niższą wiarygodnością;
- Brak przedstawionych statystyk dotyczących bezpieczeństwa ze względu na heterogeniczność badań;
- Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej kabozantynibu, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Najbardziej aktualne dane dotyczące wartości OS z badania CABOSUN nie zostały opublikowane, przez co konieczne było odniesienie się do danych nieopublikowanych przez firmę Ipsen;

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- Badania Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Rini 2008, Stemberg 2010 oraz TORAWA cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z czynnikami takimi jak: brakiem zaślepienia badania i oceny efektów, zaadresowanymi niekompletnymi danymi czy selektywnym raportowaniem;
- Badania COMPARZ, SWITCH i TARGET cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego;
- Rini 2008 charakteryzuje wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników;
- W badaniu Rini 2008 wyniki były oceniane jedynie przez niezaslepionego badacza, w pozostałych badaniach końcowe wyniki były oceniane przez niezależny komitet badaczy oraz wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników;
- Dla badań Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Stemberg 2010, TORAWA różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami przekraczała 10% przez co ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych określono dla nich jako wysokie;
- Pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach analizy bezpieczeństwa stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Mediana czasu leczenia w przypadku kabozantynibu, sunitnibu i pazopanibu wynosiła odpowiednio 6,5 (IQR 2,8 – 16,5); 3,1 (IQR 2,0 – 8,2); 7,4 miesiąca oraz 17,0 (1–126) tygodnia dla temsirolimusu;
- Badania poza CABOSUN i Global AROC posiadały odsetek pacjentów o ryzyku korzystnym w populacji ogólnej, ale wg opracowań wtórnych wyniki są zachowawcze

dla populacji ogólnej w porównaniu do homogenicznych analiz dla wyłącznie ryzyka pośredniego lub niekorzystnego;

- W badaniu PISCES nie oceniono ryzyka pacjentów wg skali IMCD lub MSKCC;
- Pierwszorzędnym punktem w badaniu PISCES były preferencje pacjenta dotyczące terapii, nie analizowano PFS lub OS;

W badaniu Stemberg 2010 oraz TARGET populacja obejmowała pacjentów leczonych i uprzednio nieleczonych. Nieleczeni stanowili kolejno 54% i 18%. W badaniach zaraportowano wyniki z podziałem na populację ogólną, leczoną i nieleczoną;

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano dwa opracowania wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – Wallis 2018 i Schmidt 2018. Niewielka dostępność opracowań wtórnych, w których uwzględniono kabozantynib we pierwszej linii wynikać może z faktu, iż wyniki badania CABOSUN opublikowano w 2017 roku.

Autorzy opracowania Schmidt 2018 uwzględnili takie badania jak CABOSUN, SWITCH, PISCES, COMPARZ, TORAWA, TARGET, Stemberg 2010, Escudier 2009, Rini 2008, AVOREN, Global ARCC, Motzer 2007 oraz inne które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. W opracowaniu dokonano syntezy ilościowej wyników, wykonano metaanalizę sieciową wykorzystując komparatory, które użyte zostały w niniejszym dokumencie. Na podstawie uzyskanych NMA można wywnioskować, że kabozantynib jest najskuteczniejszą terapią pierwszej linii leczenia raka nerkowokomórkowego w porównaniu do pozostałych komparatorów.

W opracowaniu Wallis 2018 do NMA włączono badania CABOSUN, SWITCH i COMPARZ, pozostałe opisane w przeglądzie badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy efektywności klinicznej ze względu na komparatory nie będące jej przedmiotem. Sieć obejmowała m.in. pazopanib, sunitynib i sorafenib. Analiza pokazała, że na tle wyżej wymienionych komparatorów kabozantynib posiada najwyższą skuteczność kliniczną.

Nie zidentyfikowano opublikowanego żadnego raportu HTA dotyczącego kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu. Na stronie The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) odnaleziono informacje o planowanej dacie opublikowania raportu (ustalonej na 10 października 2018r.) dotyczącego kabozantynibu w I linii leczenia lokalnie zaawansowanego, przerzutowego raka nerkowokomórkowego. The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) wstrzymało się z podjęciem decyzji o refundacji Cabometyxu® dla nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim i niekorzystnym ryzyku do momentu opublikowania raportu przez NICE. W portalu The Scottish Medicines Consortium (SMC) opublikowano informację o planowanym ukazaniu się dnia 8 października 2018 r. informacji o decyzji refundacyjnej dla pacjentów nieleczonych z pośrednim i niekorzystnym ryzykiem.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym uprzednio nieleczonych wskazuje na dużą siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 12 badań randomizowanych i 2 opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej. Agencje związane z HTA nie opublikowały dotychczas na swoich stronach raportów dotyczących terapii kabozantynibem w pierwszej linii leczenia, jednakże uzyskano informacje, że w przypadku 3 agencji (NICE, SMC, AWMMSG) zaplanowano publikację raportów oceny technologii medycznej w najbliższym czasie.

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib z sunitinibem w wnioskowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano badania z ramieniem placebo dla kabozantynibu, jednakże w przypadku pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe, zastosowanie jego może budzić wątpliwości etyczne. Skuteczność leczenia kabozantynibu w porównaniu do wszystkich technologii opcjonalnych oceniono wykorzystując porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa).

W analizie zastosowano pierwszorzędowe punkty końcowe tj. OS, PFS, które są miarami rekomendowanymi przez EMA i FDA w chorobach nowotworowych. Brak zaślepienia pacjentów w przypadku oceny OS i PFS nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego. We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego wyniki były oceniane przez niezależny komitet badaczy. Wyżej wymienione fakty podwyższają siłę dowodów.

Trzy prace zostały ocenione wg skali Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego oraz trzy zakwalifikowano jako prace o nieznanym ryzyku. Sześć publikacji oceniono jako niosące duże ryzyko błędu systematycznego. Najczęstszym powodem wysokiego ryzyka błędu była różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami przekraczająca 10%.

Brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań klinicznych - w toku przeglądu piśmiennictwa nie odnaleziono publikacji opisującej efektywność praktyczną. Prawdopodobnie uwarunkowane jest to faktem, że kabozantynib został zarejestrowany w 1 linii leczenia w 2018 roku. Do analizy włączono dwa opracowania wtórne. Wyniki pochodzące z metaanaliz sieciowych zawartych w tych opracowaniach są bardzo zbliżone do wyników niniejszej analizy.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

8 Wnioski

Analiza wyników badania CABOSUN oraz metaanalizy sieciowej wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu (Cabometyx®). Terapia kabozantynibem jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii sunitinibem, pazopanibem i temsirolimusem w zakresie przeżycia wolnego od progresji zarówno dla całej populacji, grupy pośredniego ryzyka jak i grupy niekorzystnego ryzyka. Porównanie kabozantynibu z komparatorami wykazało również istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu w zakresie odpowiedzi obiektywnej oraz odpowiedzi częściowej na leczenie. W zakresie całkowitego przeżycia i odpowiedzi całkowitej wyniki analizy wykazały przewagę kabozantynibu nad komparatorami, jednak różnice nie były istotnie statystycznie.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib (badanie CABOSUN) do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą: biegunka, zmęczenie oraz wzrost poziomu AST.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 23.07.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	29459
#2	Renal Cell Carcinoma [tw]	39064
#3	Carcinomas, Renal Cell [tw]	2
#4	Renal Cell Carcinomas [tw]	3603
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [tw]	3
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [tw]	31381
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [tw]	106
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [tw]	11
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [tw]	16
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [tw]	1
#11	Renal Cell Cancer [tw]	2920
#12	Cancer, Renal Cell [tw]	8
#13	Cancers, Renal Cell [tw]	36097
#14	Renal Cell Cancers [tw]	198
#15	Adenocarcinoma, Renal [tw]	4
#16	Adenocarcinomas, Renal [tw]	37249
#17	Renal Adenocarcinoma [tw]	1010
#18	Renal Adenocarcinomas [tw]	122
#19	Nephroid Carcinoma [tw]	3
#20	Carcinoma, Nephroid [tw]	0
#21	Carcinomas, Nephroid [tw]	5
#22	Nephroid Carcinomas [tw]	0
#23	Hypemephroma [tw]	1258
#24	Hypemephromas [tw]	130
#25	Carcinoma, Hypemephroid [tw]	0
#26	Carcinomas, Hypemephroid [tw]	190
#27	Hypemephroid Carcinoma [tw]	71
#28	Hypemephroid Carcinomas [tw]	10

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#29	#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 OR #27 OR #28	47602
#30	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	219
#31	cabozantinib [tw]	538
#32	Cometriq [tw]	9
#33	XL 184 [tw]	23
#34	XL184 cpd [tw]	0
#35	BMS 907351 [tw]	4
#36	BMS907351 [tw]	0
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	550
#38	"sunitinib" [Supplementary Concept]	3057
#39	sunitinib malate [tw]	304
#40	sunitinib [tw]	5300
#41	Sutent [tw]	147
#42	SU 11248 [tw]	20
#43	SU011248 [tw]	10
#44	SU 011248 [tw]	3
#45	SU11248 [tw]	124
#46	"pazopanib" [Supplementary Concept]	638
#47	pazopanib [tw]	1369
#48	GW 786034B [tw]	0
#49	GW786034B [tw]	2
#50	GW 780604 [tw]	0
#51	GW780604 [tw]	0
#52	Votrient [tw]	29
#53	"temsirolimus" [Supplementary Concept]	786
#54	temsirolimus [tw]	1405
#55	CCI 779 [tw]	186
#56	Torisel [tw]	22
#57	"sorafenib" [Supplementary Concept]	4010
#58	so rafenib [tw]	7103
#59	BAY 545-9085 [tw]	0
#60	so rafenib tosylate [tw]	43
#61	BAY 43-9006 [tw]	134

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#62	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	12 549
#63	#37 OR #62	12 934
#64	naive [tw]	72 664
#65	first line [tw]	66 272
#66	untreated [tw]	15 8248
#67	#64 OR #65 OR #66	29 1642
#68	randomized controlled trial [pt]	46 5155
#69	controlled clinical trial [pt]	55 2820
#70	randomized [tiab]	44 9425
#71	placebo [tiab]	19 5492
#72	clinical trials as topic [mesh: noexp]	18 4219
#73	randomly [tiab]	29 4498
#74	trial [ti]	18 4630
#75	#67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	116 9407
#76	animals [mh] NOT humans [mh]	447 6713
#77	#74 NOT #75	107 6929
#78	#29 AND #63 AND #67 AND #77	255

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 23.07.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	871
#2	Renal Cell Carcinoma	2853
#3	Carcinomas, Renal Cell	151
#4	Renal Cell Carcinomas	151
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	196
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	15
#7	Renal Cell Adenocarcinoma	196
#8	Renal Cell Adenocarcinomas	15
#9	Adenocarcinoma Of Kidney	259
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys	19
#11	Renal Cell Cancer	2 967

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#12	Cancer, Renal Cell	2967
#13	Cancers, Renal Cell	483
#14	Renal Cell Cancers	483
#15	Adenocarcinoma, Renal	293
#16	Adenocarcinomas, Renal	20
#17	Renal Adenocarcinoma	293
#18	Renal Adenocarcinomas	20
#19	Nephroid Carcinoma	0
#20	Ca rcinoma , Nephroid	0
#21	Ca rcinomas , Nephroid	0
#22	Nephroid Carcinomas	0
#23	Hype meph roma	7
#24	Hype meph romas	1
#25	Ca rcinoma , Hype meph roid	1
#26	Ca rcinomas , Hype meph roid	0
#27	Hype meph roid Ca rcinoma	1
#28	Hype meph roid Ca rcinomas	0
#29	#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 OR #27 OR #28	4100
#30	cabozantinib	191
#31	Cometriq	4
#32	XL 184	35
#33	XL184 cpd	0
#34	BMS 907351	3
#35	BMS907351	1
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	225
#37	sunitinib malate	38
#38	sunitinib	866
#39	Sutent	28
#40	SU 11248	3
#41	SU011248	11
#42	SU 011248	1
#43	SU11248	15
#44	pazopanib	409

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#45	GW 7860 34B	0
#46	GW7860 34B	0
#47	GW 7806 04	0
#48	GW7806 04	0
#49	Vo trient	12
#50	temsirolimus	248
#51	CCI 779	33
#52	To risel	18
#53	so rafen ib	1 229
#54	BAY 545-9085	0
#55	so rafen ib tosylate	25
#56	BAY 43-9006	34
#57	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	2 303
#58	#36 OR #57	2 481
#59	naive	13 376
#60	first line	22 427
#61	untreated	16 049
#62	#59 OR #60 OR #61	48 198
#63	#29 AND #58 AND #62	348

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 23.07.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney cancer' /exp OR 'kidney cance r'	97 273
#2	'cabozantin ib' /exp OR 'cabo zantinib'	2 522
#3	'pazo panib' /exp OR 'pazo pan ib'	6 369
#4	'sun itinib' /exp OR 'sunitin ib'	20 199
#5	'sora fenib' /exp OR 'sora fen ib'	25 165
#6	'temsirolimus' /exp OR 'temsi rol imus'	7 547
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	42 707
#8	#1 AND #7	11 721
#9	first AND line	256 206
#10	naive	114 459
#11	untreated	211 365
#12	#9 OR #10 OR #11	568 020

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	#8 AND #12	2 367
#14	#13 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	686

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 24.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	29683
#2	Renal Cell Carcinoma [tw]	39318
#3	Carcinomas, Renal Cell [tw]	2
#4	Renal Cell Carcinomas [tw]	3621
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [tw]	3
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [tw]	31613
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [tw]	106
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [tw]	11
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [tw]	16
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [tw]	1
#11	Renal Cell Cancer [tw]	2937
#12	Cancer, Renal Cell [tw]	8
#13	Cancers, Renal Cell [tw]	36365
#14	Renal Cell Cancers [tw]	198
#15	Adenocarcinoma, Renal [tw]	4
#16	Adenocarcinomas, Renal [tw]	37499
#17	Renal Adenocarcinoma [tw]	1011
#18	Renal Adenocarcinomas [tw]	122
#19	Nephroid Carcinoma [tw]	3
#20	Carcinoma, Nephroid [tw]	0
#21	Carcinomas, Nephroid [tw]	5
#22	Nephroid Carcinomas [tw]	0
#23	Hype nephroma [tw]	1258
#24	Hype nephromas [tw]	130
#25	Carcinoma, Hype nephroid [tw]	0
#26	Carcinomas, Hype nephroid [tw]	190

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#27	Hype meph roid Ca rcinoma [tw]	71
#28	Hype meph roid Ca rcinomas [tw]	10
#29	#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 OR #27 OR #28	47875
#30	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	228
#31	cabozantinib [tw]	548
#32	Cometriq [tw]	9
#33	XL 184 [tw]	23
#34	XL184 cpd [tw]	0
#35	BMS 907351 [tw]	4
#36	BMS907351 [tw]	0
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	560
#38	naive [tw]	73163
#39	first line [tw]	66903
#40	untreated [tw]	158779
#41	#38 OR #39 OR #40	293145
#42	#29 AND #37 AND #41	53

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 27.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	758
#2	Renal Cell Carcinoma	2474
#3	Carcinomas, Renal Cell	199
#4	Renal Cell Carcinomas	199
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	138
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	35
#7	Renal Cell Adenocarcinoma	138
#8	Renal Cell Adenocarcinomas	35
#9	Adenocarcinoma Of Kidney	227
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys	12
#11	Renal Cell Cancer	2472
#12	Cancer, Renal Cell	2472
#13	Cancers, Renal Cell	366

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Renal Cell Cancers	366
#15	Adenocarcinoma , Renal	221
#16	Adenocarcinomas , Renal	44
#17	Renal Adenocarcinoma	221
#18	Renal Adenocarcinomas	44
#19	Nephroid Carcinoma	0
#20	Ca rcinoma , Nephroid	0
#21	Ca rcinomas , Nephroid	0
#22	Nephroid Carcinomas	0
#23	Hype meph roma	8
#24	Hype meph romas	2
#25	Ca rcinoma , Hype meph roid	1
#26	Ca rcinomas , Hype meph roid	0
#27	Hype meph roid Ca rcinoma	1
#28	Hype meph roid Ca rcinomas	0
#29	#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 OR #27 OR #28	3458
#30	Cabozantinib	187
#31	Cometriq	2
#32	XL 184	49
#33	XL184 cpd	0
#34	BMS 907351	2
#35	BMS907351	1
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	235
#37	naive	12923
#38	first line	24516
#39	untreated	15002
#40	#37 OR #38 OR #39	48736
#41	#29 AND #36 AND #40	22

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 24.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer'	97 910
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	2 589
#3	#1 AND #2	668
#4	first AND line	259 015
#5	naive	115 477
#6	untreated	212 469
#7	#4 OR #5 OR #6	572 769
#8	#3 AND #7	104

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 24.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	29683
#2	Renal Cell Carcinoma [tw]	39318
#3	Carcinomas, Renal Cell [tw]	2
#4	Renal Cell Carcinomas [tw]	3621
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [tw]	3
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [tw]	31613
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [tw]	106
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [tw]	11
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [tw]	16
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [tw]	1
#11	Renal Cell Cancer [tw]	2937
#12	Cancer, Renal Cell [tw]	8
#13	Cancers, Renal Cell [tw]	36365
#14	Renal Cell Cancers [tw]	198
#15	Adenocarcinoma, Renal [tw]	4
#16	Adenocarcinomas, Renal [tw]	37499
#17	Renal Adenocarcinoma [tw]	1011
#18	Renal Adenocarcinomas [tw]	122
#19	Nephroid Carcinoma [tw]	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#20	Carcinoma , Nephroid [tw]	0
#21	Carcinomas , Nephroid [tw]	5
#22	Nephroid Carcinomas [tw]	0
#23	Hype meph roma [tw]	1258
#24	Hype meph romas [tw]	130
#25	Ca rcinoma , Hype meph roid [tw]	0
#26	Ca rcinomas , Hype meph roid [tw]	190
#27	Hype meph roid Ca rcinoma [tw]	71
#28	Hype meph roid Ca rcinomas [tw]	10
#29	#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 OR #27 OR #28	47875
#30	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	228
#31	cabozantinib [tw]	548
#32	Cometriq [tw]	9
#33	XL 184 [tw]	23
#34	XL184 cpd [tw]	0
#35	BMS 907351 [tw]	4
#36	BMS907351 [tw]	0
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	560
#38	naive [tw]	73163
#39	first line [tw]	66903
#40	untreated [tw]	158779
#41	#38 OR #39 OR #40	293145
#42	#29 AND #37 AND #41	53

Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 27.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma , Renal Cell"[Mesh]	758
#2	Renal Cell Carcinoma	2474
#3	Carcinomas , Renal Cell	199
#4	Renal Cell Carcinomas	199
#5	Adenocarcinoma , Renal Cell	138
#6	Adenocarcinomas , Renal Cell	35

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	Renal Cell Adenocarcinoma	138
#8	Renal Cell Adenocarcinomas	35
#9	Adenocarcinoma Of Kidney	227
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys	12
#11	Renal Cell Cancer	2472
#12	Cancer, Renal Cell	2472
#13	Cancers, Renal Cell	366
#14	Renal Cell Cancers	366
#15	Adenocarcinoma, Renal	221
#16	Adenocarcinomas, Renal	44
#17	Renal Adenocarcinoma	221
#18	Renal Adenocarcinomas	44
#19	Nephroid Carcinoma	0
#20	Carcinoma, Nephroid	0
#21	Carcinomas, Nephroid	0
#22	Nephroid Carcinomas	0
#23	Hypemephroma	8
#24	Hypemephromas	2
#25	Carcinoma, Hypemephroid	1
#26	Carcinomas, Hypemephroid	0
#27	Hypemephroid Carcinoma	1
#28	Hypemephroid Carcinomas	0
#29	#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 OR #27 OR #28	3458
#30	Cabozantinib	187
#31	Cometriq	2
#32	XL184	49
#33	XL184 cpd	0
#34	BMS 907351	2
#35	BMS907351	1
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	235
#37	naive	12923
#38	first line	24516
#39	untreated	15002

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	#37 OR #38 OR #39	48 736
#11	#29 AND #36 AND #40	22

Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 24.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney cancer' /exp OR 'kidney cance r'	97 910
#2	'cabozantinib' /exp OR 'cabozantinib'	2 589
#3	#1 AND #2	668
#4	first AND line	259 015
#5	naive	115 477
#6	untreated	212 469
#7	#4 OR #5 OR #6	572 769
#8	#3 AND #7	104

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 vs Sunitinib

CABOSUN

Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597.

Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125.

Niepublikowane, najbardziej aktualne dane dotyczące wartości OS z badania CABOSUN dostarczone przez firmę Ipsen

Sunitinib vs Pazopanib

COMPARZ

Motzer RJ, Hutson TE, Celli D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan R, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

PISCES

Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Celli D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412-8.

Escudier B, Celli D, Gschwend J, Powles T, Sternberg C, Hodge R, Lau M, Neary M, Mehmud F, Eisen T. A randomized double-blind cross-over patient preference study of pazopanib

versus sunitinib in treatment-naive locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:15_suppl , TPS237-TPS237

Interferon+Bevacizumab vs Interferon

AVOREN

Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylík C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszczyńska A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.

Rini 2008

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.

Sorafenib vs Interferon

Escudier 2009

Escudier B, Szczylík C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9.

Temsirolimus vs Interferon

Global ARCC

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Starosławska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.

Yang S, de Souza P, Alemão E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer*. 2010 May 11;102(10):1456-60.

Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2009 Dec;36 Suppl 3:S26-36.

Sunitinib vs Interferon

Motzer 2007

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjamason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.

Cella D, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. *J Oncol Pract*. 2009 Mar;5(2):66-70.

Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(4):658-64.

Cella D, Davis MP, Négrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Sandin R, Korytowsky B, Charbonneau C, Matczak E, Motzer RJ. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12):1871-80.

Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Q-TWIST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . *Br J Cancer*. 2012 May 8;106(10):1587-90.

Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):295-300.

Reddy K. Phase III study of sunitinib maleate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2006 Jun;5(1):23-5.

Pazopanib vs Placebo

Sternberg 2010

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salnan P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.

Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salnan P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287-96.

Sunitinib vs Sorafenib

SWITCH

Eichelberg C, Verenne 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 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.

Sorafenib vs Placebo

TARGET

Négrier 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. *Med Oncol*. 2010 Sep;27(3):899-906.

Sunitinib vs Interferon+Bevacizumab

TORAVA

Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):673-80.

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Opracowania wtórne

Wallis 2018

Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulkarni GS, Shah PS, Bjamason GA, Heng DYC, Satkunasingam R, Finelli A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018

Sep;74(3):309-321

Schmidt 2018

Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, Sostar J, Huang S, Marteau F. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol.* 2018 Apr;13(2):205-216

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bianconi 2016	Bianconi M, Faloppi L, Loretelli C, Zizzi A, Giampieri R, Bittoni A, Andrikou K, Del Prete M, Burattini L, Montironi R, Scartozzi M, Cascinu S. Angiogenesis genotyping in the selection of first-line treatment with either sunitinib or pazopanib for advanced renal cell carcinoma. <i>Oncotarget</i> . 2016 Jun 21;7(25):37599-37607.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy (praca dotyczy czynników genetycznych)
Castellano 2009	Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. <i>Ann Oncol</i> . 2009 Nov;20(11):1803-12.	Niewłaściwa populacja (analiza subpopulacji badania Motzer 2007)
Eisen 2015	Eisen T, Loembé AB, Shpanyk Y, MacLeod N, Jones RJ, Mazurkiewicz M, Temple G, Dressler H, Bondarenko I. A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results. <i>Br J Cancer</i> . 2015 Oct 20;113(8):1140-7.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z nintedanibem (w przypadku innych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z nintedanibem)
Hainsworth 2016	Hainsworth JD, Reeves JA, Mace JR, Crane EJ, Hamid O, Stille JR, Flynt A, Roberson S, Polzer J, Arrowsmith ER. A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of the CXCR4 Inhibitor LY2510924 in Combination with Sunitinib Versus Sunitinib Alone in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). <i>Target Oncol</i> . 2016 Oct;11(5):643-653.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z sunitinibem+Inhibitorem LY (w przypadku innych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z sunitinibem+Inhibitorem LY)
Harmon 2014	Harmon CS, DePrimo SE, Figlin RA, Hudes GR, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Williams JA, Eisen T, Motzer RJ. Circulating proteins as potential biomarkers of sunitinib and interferon- α efficacy in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2014 Jan;73(1):151-61.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy (praca dotyczy potencjalnych biomarkerów sunitinibu i interferonu alfa)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hsieh 2017	Hsieh JJ, Chen D, Wang PI, Maiker M, Redzematovic A, Chen YB, Selcuklu SD, Weinhold N, Bouvier N, Huberman KH, Bhanot U, Chevinsky MS, Patel P, Pinciroli P, Won HH, You D, Male A, Lee W, Hakimi AA, Berger MF, Socci ND, Cheng EH, Knox J, Voss MH, Voi M, Motzer RJ. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Mar;71(3):405-414.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z ewerolimusem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z ewerolimusem)
Hutson 2010	Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):475-80.	Brak komparatora (badanie dotyczące tylko Pazopanibu)
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.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sorafenibu z axitinibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z axitinibem)
Hutson 2017	Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Shparyk Y, Bair AH, Rosbrook B, Andrews GI, Vogelzang NJ. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb;15(1):72-76.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sorafenibu z aksytynibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z aksytynibem)
Ishihara 2017	Ishihara H, Kondo T, Fukuda H, Yoshida K, Omae K, Takagi T, Iizuka J, Kobayashi H, Tanabe K. Evaluation of renal function change during first-line tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2017 Dec 1;47(12):1175-1181.	Badanie retrospektywne
Kwitkowski 2010	Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, Farrell AT, Justice R, Mitchell SS, Sridhara R, Pazdur R. FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. Oncologist. 2010;15(4):428-35.	Praca stanowi raport zawierający podsumowanie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w sprawie zatwierdzenia temsirolimusu (Torisel) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
Lee 2015	Lee JL, Kim MK, Park I, Ahn JH, Lee DH, Ryoo HM, Song C, Hong B, Hong JH, Ahn H. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. Ann Oncol. 2015 Nov;26(11):2300-5.	Brak komparatora (badanie dotyczące tylko Sunitinibu)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Mitchell 2015	Mitchell AP, Harrison MR, Walker MS, George DJ, Abemethy AP, Hirsch BR. Clinical Trial Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma Differ From Patients Treated in Real-World Practice. <i>J Oncol Pract</i> . 2015 Nov;11(6):491-7.	Badanie retrospektywne
Motzer 2013	Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, Tomczak P, Lyulko O, Alyasova A, Harza M, Kogan M, Alekseev BY, Stemberg CN, Szczyluk C, Cella D, Ivanescu C, Krivoshik A, Strahs A, Esteves B, Berkenblit A, Hutson TE. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Oct 20;31(30):3791-9.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z tivozanibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z tivozanibem))
Motzer 2014	Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Babek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niohat 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.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z ewerolimusem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z ewerolimusem))
Oudard 2011	Oudard S, Beuselinck B, Decoene J, Albers P. Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2011 May;37(3):178-84.	Opracowanie wtórne (praca stanowi przegląd dotyczący leczenia sunitinibem)
Park 2012	Park SJ, Lee JL, Park I, Park K, Ahn Y, Ahn JH, Lee DH, Ahn S, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Comparative efficacy of sunitinib versus sorafenib as first-line treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Chemotherapy</i> . 2012;58(6):468-74.	Badanie retrospektywne
Procopio 2013	Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, Porta C, Miceli R, Zilembo N, Bajetta E; Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) group. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final results of the ROSORC trial. <i>Ann Oncol</i> . 2013 Dec 24(12):2967-71.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sorafenibu z sorafenibem+IL-2 (w przypadku innych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z sorafenibem+IL-2))
Rexer 2014	Rexer H; AUR. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 - AN 33/11). <i>Urologe A</i> . 2014 May;53(5):735-8.	Brak wyników

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
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, Tazari J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer R.J. 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.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sorafenibu z aksytynibem (w przypadku innych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z aksytynibem)
Rini 2014	Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Harharan S, Escudier B. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):752-9.	Niewłaściwy komparator (po równaniu temsirolimus+bevacizumab z interferon alfa +bevacizumab (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z temsirolimus+bevacizumab)
Rini 2016	Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S, Weikert S, Bracarda S, Crabb SJ, Bedke J, Ludwig J, Maurer D, Mendrzyk R, Wagner C, Mahr A, Fritsche J, Weinschenk T, Walter S, Kimer A, Singh-Jasuja H, Reinhardt C, Eisen T. IMA901, a multipeptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1599-1611.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z multipeptydową szczepionką+sunitinibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z multipeptydową szczepionką+sunitinibem)
Tannir 2016	Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, Wang X, Qiao W, Dubauskas Lim Z, Tamboli P, Rao P, Sircar K, Karam JA, McDermott DF, Wood CG, Choueiri TK. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. Eur Urol. 2016 May;69(5):866-74.	Niewłaściwy komparator (po równaniu sunitinibu z ewerolimusem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z ewerolimusem)
Tomita 2010	Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Uemura H, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2010 Dec;40(12):1166-72.	Brak komparatora (badanie dotyczące tylko Sunitinibu)

Badania efektywności praktycznej

Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Nieder 2017	Nieder C., Syed M.A., Dalhaug A., Pawinski A., Norum J. Eligibility for phase 3 clinical trials of systemic therapy in real-world patients with metastatic renal cell cancer managed in a rural region. <i>Norur J. Medical Oncolog.</i> 2017 Sep; 34:9.	Kabozantinib nie jest stosowany w pierwszej linii

Opracowania wtórne

Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fernández-Pello 2017	Fernández-Pello S., Hofmann F., Tahbaz R., Maiconi L., Lam T.B., Albiges L., Bensalah K., Canfield S.E., Dabestani S., Giles R.H., Hora M., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Ljungberg B., Bex A. Systematic review and meta-analysis comparing the Effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. <i>European Urology.</i> 2017 Mar; 71(3): 426-436.	Praca nie zawiera wyników dla kabozantinibu
Koshin 2016	Koshkin VS, Rini BI. Emerging therapeutics in refractory renal cell carcinoma. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2016 Jun; 17(9): 1225-32.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego
Kumar 2017	Kumar R.; Kapoor A. Current management of metastatic renal cell carcinoma: evolving new therapies. <i>Current opinion in supportive and palliative care.</i> 2017 Sep; 11(3): 231-237.	Nie nosi znamian przeglądu systematycznego
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.	Opracowanie dotyczy zastosowania kabozantinibu w drugiej linii leczenia
Richter 2018	Richter I, Dvořák J. [Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma]. <i>Klin Onkol.</i> 2018 Spring; 31(2): 110-116.	Praca w języku czeskim

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ruiz-Morales 2016	Ruiz-Morales, J. M., & Heng, D. Y. C. (2016). Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma: clinical trial evidence and experience. <i>Therapeutic Advances in Urology</i> , 8(6), 338-347.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego
Schmidinger M 2018	Schmidinger M, Danesi R. Management of Adverse Events Associated with Cabozantinib Therapy in Renal Cell Carcinoma. <i>Oncologist</i> . 2018 Mar 23(3):306-315.	Przeanalizowano tylko jedną bazę
Wiecek 2016	Wiecek W, Kaicher H. Nivolumab versus Cabozantinib: Comparing Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>PLoS One</i> . 2016 Jun 6;11(6)	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego
Yu 2016	Yu SS, Quinn DI, Doff TB. Clinical use of cabozantinib in the treatment of advanced kidney cancer: efficacy, safety, and patient selection. <i>Onco Targets Ther</i> . 2016 Sep 23 9:5825-5837.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy (temat dotyczy redukcji dawki leku)

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Comparator	Wynik na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00065468	GlobalARCC	Temozolomidus	IFN- α 1b	Tak	De Velasco 2017 Grünwald 2016 Grünwald 2015 Hudes 2007	Ukończone
NCT00072046	CAIG B90206	IFN- α 1b	IFN- α 1b + Bevacizumab	Brak	Riri 2010 Riri 2008 Riri 2004	Ukończone
NCT00098657	NCT00098657	Sunitinib	IFN- α 1b	Tak	De Velasco 2017 Grünwald 2016 Grünwald 2015 Celle 2010 Metzer 2007	Ukończone
NCT00117637	NCT00117637	Sorafenib	IFN- α 1b	Tak	Esaudier 2009	Ukończone
NCT00834282	NCT00834282	fazo parib	Placebo	Tak	Borata 2013 Tran 2012 Steinberg 2010 Mitland 2013 Xu 2011 Xu 2010 Steinberg 2013	Ukończone
NCT00720941	COMPARZ	fazo parib	Sunitinib	Tak	Guo 2018 Grünwald 2018 Baumont 2016 Goldstein 2015 Sorich 2016 Lai 2015 Metzer 2013	Aktywne
NCT00732914	NCT00732914	Sunitinib	Sorafenib	Brak	Bahelberg 2015 Gibari 2012	Ukończone
NCT01064310	FACES	fazo parib	Sunitinib	Tak	Lai 2015 Esaudier 2014	Ukończone
NCT01885158	CAB05UH	Kabozantinib	Sunitinib	Brak	Chouei 2018	Aktywne
NCT00073307	NCT00073307	Sorafenib	Placebo	Tak	Antoun 2010 Bellmunt 2011 Messard 2010 Kegrier 2010 Fera 2010 Esaudier 2010 Eisen 2008 Bukowski 2007 Esaudier 2007	Ukończone

					Kara 2006 La mungia 2007	
NCT00619268	TORAVA*	Sunitinib	Brak	Kegier 2011	Ukończona	
		IFN- α 1b + Bevacizumab				
		Bevacizumab + Temsirolimus				

*Badanie z 3 ramionami

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Intervencja	Comparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane w publikacji	Status badania
VEG108844	COMPARZ	Pazopanib	Sunitinib	Brak	Brak	Aktywne
VEG113046	VEG113046	Pazopanib	Sunitinib	Tak	Brak	Aktywne

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

Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CABOSUN	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasnokomórkowym • Grupa pośredniego lub słabego ryzyka według kryteriów IMDC • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie wartości od 0 do 2 o raz prawidłowa czynność nerek i szpiku kostnego (brak niekontrolowanej poważnej choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak 3-miesięcznego stanu stabilnej choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu
COMPARZ	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Choroba mieźalna wg kryteriów RECIST • Stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów do mózgu • Słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze o raz choroby sercowo-naczyniowe występujące ciągu 6 miesięcy przed badaniem
AVOREN	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Choroba mieźalna lub nie mieźalna wg kryteriów RECIST • Rak z przeważającym komponentem jasnokomórkowym (na podstawie rutynowej oceny histopatologii guza wg klasyfikacji AJCC/UICC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze systemowe leczenie przerzutowego raka nerkowokomórkowego • Poważne zabiegi chirurgiczne przebyte krótko przed badaniem • Obecność przerzutów do mózgu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci po nefrektomii radykalnej lub częściowej (przy ujemnym marginesie chirurgicznym) • Stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego • Prawidłowa czynność wątroby, układu krwiotwórczego i nerek • Dopuszczalny tylko minimalny białkomocz ($\leq 0,5$ g białka/24 h) 	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne lub pozajelitowe przyjmowanie antykoagulantów w pełnej dawce lub leków przeciwplatekcyjnych • Występowanie niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, klinicznie znaczącej choroby sercowo-naczyniowej lub przewlekłego leczenia kortykosteroidowego
Escudier 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z nie resekcyjnym i/lub przerzutowym, mierzalnym i potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym • Stopień sprawności wg ECOG ≤ 1 • Przewidywane przeżycie ≥ 12 tygodni • Całkowite wycięcie chirurgiczne pierwotnego guza przy wstępnej diagnozie • Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek oceniona 7 dni przed badaniem kontrolnym 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniej występowanie złośliwej zmiany o odmiennej histologii niż oceniana w badaniu • Całkowita niewydolność nerek wymagająca dializy • Historia ciężkiej choroby serca (dozwolone wystąpienie zaawału mięśnia sercowego ≥ 6 miesięcy przed randomizacją oraz stosowanie beta-blokerów lub digoksyny) • Aktywne, klinicznie ciężkie infekcje bakteryjne lub grzybicze • Rozpoznane zakażenie wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C • Objawowe przerzutowe guzy mózgu lub opon mózgowych • Zaburzenia napaadowe wymagające leczenia • Historia przeszczepu na rządu • Ciąża/karmienie piersią • Nadużywanie substancji • Warunki mogące zagrozić bezpieczeństwu pacjentów i/lub uczestnictwu
Global ARCC	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (stadium IV lub nawracająca choroba) • Stan sprawności ≥ 60 w skali Karnofsky'ego • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych: całkowity poziom neutrofilów $\geq 1500 /m^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000 /m^3$, poziom hemoglobiny $\geq 8\ g/dl$, poziom kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times ULN$, poziom AST $\leq 3 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$, przy wystąpieniu przerzutów do wątroby), poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times ULN$, poziom całkowitego cholesterolu na czczo $\leq 350\ mg/dl$ ($9,1\ mmol/l$), poziom trójglicerydów $\leq 400\ mg/dl$ ($4,5\ mmol/l$) • Dopuszczenie pacjentów z historią przerzutów do mózgu ze stabilnym stanem neurologicznym, którzy nie wymagają przyjmowania kortykosteroidów po resekcji chirurgicznej lub radioterapii • Spełnienie co najmniej trzech z następujących sześciu predyktorów krótkiego przeżycia: stężenie dehydrogenazy mleczanowej $> 1,5 \times ULN$, poziom hemoglobiny $< ULN$, skorygowany poziom wapnia w surowicy $> 10\ mg/dl$ ($2,5\ mmol/l$), czas od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji < 1 roku, stan sprawności wynoszący 60 lub 70 w skali Karnofsky'ego, przerzuty wielonarządowe 	
Motzer 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym • Choroba potwiera rdzona przez uczestniczące w badaniu ośrodki • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Stopień sprawności wg ECOG wynoszący wartości od 0 lub 1 oraz prawidłowa czynność narządów 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów do mózgu • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • Klinicznie istotne zdarzenia lub choroby sercowo-naczyniowe występujące ciągu 12 miesięcy przed badaniem
PISCES	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność lub historia przerzutów do mózgu • Nieprawidłowości w czynności układu pokarmowego lub układu krążenia

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Stopień sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 oraz prawidłowa czynność wątroby, nerek, funkcja krzepnięcia krwi oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych • Dopuszczenie pacjentów z rakiem nerwowokomórkowym o typie niejasnokomórkowym oraz niemie rzalnej chorobie wg kryteriów RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność niekontrolowanej infekcji
Rini 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym • Choroba potwierdzona przez lokalny przegląd patologiczny • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego • Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek w oparciu o spełnienie następujących warunków laboratoryjnych: liczba granulocytów $\geq 1500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, poziom AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, poziom ALP $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, poziom białka w moczu $\leq 1+$ lub $2\text{g}/24\text{h}$ dla $>1+$ białkomoczu, poziom kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność prze rzutów do mózgu • Niewydolność serca klasy II - IV w skali NYHA • Krwawienie (np. krwiopłucie, krwawienie z przewodu pokarmowego) w przeciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania • Ciśnienie krwi $\geq 160/90$ mmHg podczas kontroli lekami • Historia zakrzepicy żyłnej w przeciągu 1 roku przed rozpoczęciem badania lub zakrzepica tętnicza (w tym incydent naczyniowo-mózgowy, niestabilna dławica piersiowa, zaawał mięśnia sercowego czy chromanie przestankowe) w przeciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania • Stan wymagający trwałej terapii antykoagulantami lub kortykosteroidami • Niekontrolowana czynność tarczycy • Cięża • Opóźnione gojenie ran, owrzodzeń lub złamań kości
Steinberg 2010	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu początkowo włączono pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym, który uczestniczyli we wcześniejszej systemowej terapii opartej na cytokinach. Protokół został następnie zmieniony w celu włączenia pacjentów wcześniej nieleczonych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność prze rzutów do ośrodkowego układu nerwowego • Lepto-oponowe zmiany • Słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mmHg) pomimo terapii hipotensyjnej • Odstęp QTc ≥ 470 ms

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia pacjentów wcześniej nieleczonych obejmowały następujące warunki: życie w krajach, w których istniały bariery w dostępie do ustalonych terapii (w oparciu o sunitynib, sorafenib, IFN-alfa lub IL-2 lub tam, gdzie leczenie w oparciu o cytokiny nie było standardem leczenia) <p>Dodatkowe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologiczne potwierdzenie raka jasnokomórkowego lub przewagi komponentu jasnokomórkowego • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST • Wiek ≥ 18 lat • Stopień sprawności wg ECOG ≤ 1 • Prawidłowa czynność wątroby, nerek oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia następujących chorób serca i układu naczyniowego w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie skriningowe: niewydolność serca klasy III - IV w skali NYHA, angioplastyka serca lub stentowanie, zawrót mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, lub incydent naczyniowo-mózgowy
SWITCH	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek w przedziale 18-85 lat • Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerkowo-komórkowym (wszystkie typy histologiczne) niekwalifikującym się do terapii cytokinowej • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Stopień sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 • Jedna lub więcej mierzalna zmiana przez tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST 1.0) • Korzystny lub pośredni stopień ryzyka wg kategorii rokowniczej MSKCC • Prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek 	<ul style="list-style-type: none"> • Niestabilna lub ciężka choroba serca • Aktywne, klinicznie ciężkie infekcje • Obecność objawowych przerzutów do mózgu
TARGET	<p>Do badania włączeni zostali pacjenci po wcześniejszej terapii cytokinowej oraz pacjenci wcześniej nieleczeni spełniający następujące kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia innego nowotworu złośliwego • Przeszczepy na rządów • Napadowe zaburzenia wymagające leczenia • Klinicznie ciężkie infekcje

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Stopień sprawności wg ECOG wynoszący mieszczący się w zakresie 0-2 • Korzystny lub pośredni stopień ryzyka wg kategorii rokowniczej MSKCC • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany rak nerkowokomórkowy z co najmniej jedną jednowymiarową mierną przez tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny zmianą • Prawidłowa czynność wątroby (poziom AST i ALT $< 2,5 \times \text{ULN}$, poziom bilirubiny $< 1,5 \times \text{ULN}$, poziom amylazy i lipazy $< 1,5 \times \text{ULN}$, poziom kreatyniny w surowicy $< 2 \times \text{ULN}$, PT i częściowe PT $< 2 \times \text{ULN}$, PTT $< 1,5 \times \text{ULN}$) <p>Kryterium dotyczące subgrupy powcześniejsej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresa choroby w trakcie /powcześniejsej terapii ogólnoustrojowej (> 30 dni i < 8 miesięcy od randomizacji) z wykorzystaniem cytokin, terapii hormonalnej i/lub środkami przeciwnowotworowymi (wg kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych [RECIST]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Arytmie serca, objawowa choroba wieńcowa, niedokrwienie lub • Zastoinowa niewydolność serca
TORAVA	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Histologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerkowokomórkowy dowolnego typu (z wykluczeniem raka brodawkowatego) • Stopień sprawności wg ECOG wynoszący mieszczący się w zakresie 0-2 • Choroba mierną wg kryteriów RECIST • Parametry czynności wątroby, nerek oraz wyniki badań hematologicznych w zakresie $1,5 - 2 \times$ powyżej lub poniżej wartości normy • Stężenie lipidów i glikemia według wartości normy 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów do mózgu • Nadciśnienie tętnicze • Historia zakrzepicy tętniczej lub żyłnej w ciągu 6 tygodni przed randomizacją

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowa czynność serca w ciągu 6 tygodni przed randomizacją • Brak wcześniejszego leczenia systemowego 	

IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium);

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;

RECIST - kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*);

Skala Karnofsky'ego - skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii (100 oznacza stan idealny, a 0 - zgon);

AJCC (American Joint Committee on Cancer - AJCC) - Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka;

UICC (Union Internationalle contre le Cancer) - Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem;

ULN - górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*);

AST - aminotransferaza asparaginianowa;

ALT - aminotransferaza alaninowa;

ALP - fosfataza alkaliczna;

Skala NYHA (New York Heart Association) - za propozycją przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca, zakres od I do IV, gdzie I oznacza choroby u których choroba nie powoduje ograniczenia aktywności fizycznej natomiast IV - choroby u których u najmniej wysiłek powoduje pojawienie się zmęczenia, duszności, kołatania serca lub bólu dwucieczowego, a dolegliwości pojawiają się także w spoczynku;

MSKCC - kategoria ołowianca Memorial Sloan Kettering Cancer Center określona na podstawie trzech czynników (nieodkwiśłość, hiperkalcemia, stopień sprawności wg ECOG);

FT - czas protrombinowy;

PTT - czas kaolinowo-kefalinowy.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]			Grupa ryzyka wg skali MSKCC			Pacjenci po wykonanym zabiegu nefrektomii [n (%)]
				0	1	2	Korzystne	Pośrednie	Niekorzystne	
CABOSUN	Kabozantinib N = 79	63 (40 - 82)	66 (83,5)	36 (45,6)	33 (41,8)	10 (12,7)	–	64 (81) ††	15 (19) ††	57 (72,2)
	Sunitinib N = 78	64 (31 - 87)	57 (73,1)	36 (46,2)	32 (41)	10 (12,8)	–	63 (80,8) ††	15 (19,2) ††	60 (76,9)
COMPARZ	Sunitinib N = 553	61,2 (10,98)*	415 (75)	b.d.	b.d.	b.d.	152 (27)	328 (59)	52 (9)	465 (84)
	Pazopanib N = 557	60,9 (10,89)*	398 (71,5)	b.d.	b.d.	b.d.	151 (27)	322 (58)	67 (12)	459 (82)
AVOREN	IFN-alfa N = 322	60 (18-81)	234 (73)	b.d.	b.d.	b.d.	93 (29,0)	180 (56,0)	25 (8,0)	b.d.
	IFN-alfa + bevacizumab N = 327	61 (30-82)	222 (68)	b.d.	b.d.	b.d.	87 (27)	183 (56)	29 (9)	b.d.
Escudier 2009	Sorafenib N = 97	62 (34-78)	65 (67,0)	56 (57,5)	41 (42,3)	–	52 (53,6)	44 (45,4)	1 (1)	95 (97,9)
	IFN-alfa N = 92	62,5 (18-80)	52 (56,5)	49 (53,3)	43 (46,7)	–	47 (51,1)	44 (47,8)	0 (0)	83 (90,2)

Global ARCC	Temsirolimus N = 209	58 (32-81)	139 (66)	b.d.	b.d.	b.d.	-	64 (31)	145 (69)	139 (66)
	IFN-alfa N = 207	60 (23-86)	148 (71)	b.d.	b.d.	b.d.	-	50 (24)	157 (76)	139 (67)
Motzer 2007	Sunitinib N = 375	62 (27-87)	267 (71)	231 (62)	144 (38)	-	143 (38)	209 (56)	23 (6)	340 (91)
	IFN-alfa N = 375	59 (34-85)	169 (72)	229 (61)	146 (39)	-	121 (34)	212 (59)	25 (7)	335 (89)
PISCES	Pazopanib N = 86	64*	61 (71)	60 (70)	26 (30)	-	b.d.	b.d.	b.d.	79 (92)
	Sunitinib N = 82	62*	52 (63)	61 (74)	21 (26)	-	b.d.	b.d.	b.d.	70 (85)
Rini 2008	IFN-alfa N = 363	62 (55-70)**	239 (66)	227 (62)	133 (37)	3 (1)	95 (26)	231 (64)	37 (10)	308 (85)
	IFN-alfa + bevacizumab N = 369	61 (56-70)**	269 (73)	230 (62)	132 (36)	7 (2)	97 (26)	234 (64)	38 (10)	312 (85)
Steinberg 2010 †††	Pazopanib N = 290	59 (28-85)	198 (68)	123 (42)	167 (58)	-	113 (39)	159 (55)	9 (3)	258 (89)
	Placebo N = 145	60 (25-81)	109 (75)	60 (41)	85 (59)	-	57 (39)	77 (53)	5 (3)	127 (88)
SWITCH	Sunitinib N = 183	65 (40-83)	135 (74)	106 (60)	66 (38)	1 (0.6)	82 (45)	94 (51)	1 (0.5)	168 (92)
	Sorafenib N = 182	64 (39-84)	139 (76)	116 (66)	55 (31)	0 (0)	71 (39)	108 (59)	1 (0.5)	167 (92)
TARGET	Sorafenib N = 77	60	49 (63.6)	40 (51.9)	36 (46.8)	1 (1.3)	41 (53.2)	36 (46.8)	-	b.d.
	Placebo N = 84	60,5	58 (69)	31 (36.9)	53 (63.1)	0 (0)	38 (45.2)	46 (54.8)	-	b.d.

TORAVA	Sunitinib N = 42	61,2 (33-83)	32 (76)	37 (88)†	5 (12)	12 (31)	23 (59)	4 (10)	41 (98)
	IFN-alfa + bevacizumab N = 41	61,9 (40-79)	27 (66)	36 (88)†	5 (12)	14 (39)	16 (44)	6 (17)	35 (85)

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);

* - średnia (odchylenie standardowe);

** - mediana (przedział międzykwartylowy);

† - stopień 0 lub 1;

‡ - skala IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium);

†† - dane dla całej populacji; subpopulacja pacjentów bez wcześniejszego leczenia obejmuje odpowiednio: 155 pacjentów spośród grupy leczonej pazopanibem oraz 78 pacjentów spośród grupy otrzymującej placebo;

b.d. - brak danych.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 44. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Data niepożądana	Zgon	Wycofanie zgody	Strata z obserwacji	Inne
CAESIIH	CAB	79	78	79	78	65	42 (53)	—	16 (20)	2 (3)	2 (3)	—	3 (4)
	SIH	78	72	78	72	70	40 (51)	—	16 (21)	3 (4)	7 (9)	—	3 (5)
CDAMAPARZ	PAZ	557	554	557	554	486	288 (52)	4 (1)	128 (23)	—	37 (25)	1 (0,2)	28 (5)
	SIH	558	548	558	548	488	302 (55)	6 (1)	102 (18)	—	37 (7)	—	36 (7)
AVOREN	BEV + IFH	327	325	327	327	256	151 (46) ^a	1 (0,3)	86 (26)	— ^b	10 (3)	—	8 (2)
	PLACEBO + IFH	322	316	304	304	274	224 (70) ^a	1 (0,3)	32 (10)	— ^b	11 (3)	—	6 (2)
Egader 209	SOR	97	97	97	97	40	23 (24)	—	11 (11)	6 (6)	—	—	—
	IFH	92	92	92	90	57	18 (20)	—	30 (33)	9 (10)	—	—	—
Global ARCC	TBA	207	200	207	207	194	115 (58) ... 28 (14) y ^a	2 (1)	29 (14)	10 (5)	6 (3)	—	4 (2)
	IFH	209	208	209	209	199	133 (74) ... 14 (7) y ^a	1 (0,5)	15 (7)	6 (3)	8 (4)	—	2 (1)
	TBA + IFH	210	208 ^b	210	210	198	100 (48) ... 21 (10) y ^a	—	42 (20)	17 (8)	7 (3)	—	6 (3)

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Data nieopłacone	Zgon	Wycofanie zgody	Strata z obserwacji	Inne
Molzer 2007	SIH	375	375	375	375	127	92 (25)	1 (0,3)	30 (8)	—	4 (1)	—	—
	IFH	375	360	375	360	234	234 (62)	1 (0,3)	47 (13)	—	16 (4)	—	—
PISCES	SIH**	82	82	60	148	22	8 (9)	—	8 (9)	1 (1)	2 (2)	—	3 (4)
	PAZ**	86	86	54	153	32	14 (16)	—	10 (12)	5 (6)	2 (2)	—	1 (1)
Rini 2008	IFH	363	350	363	363	346	218 (60)**	—	66 (18)	—	3 (1)	1 (0,2)	53 (16)
	BEV + IFH	369	366	369	369	354	200 (54)**	—	85 (23)	—	—	2 (0,5)	67 (18)
Steinberg 2010	PAZ	290	290	290	290	227	147 (51)	2 (1)	41 (14)	11 (4)	19 (7)	—5	—5
	PLACEBO	145	145	145	145	131	112 (77)	—	5 (3)	9 (6)	5 (3)	—5	—5
SWITCH	SORS\$	182	177	177	177	161	112 (58)	—	19 (10)	4 (2)	7 (4)	—55	7 (4)\$55
	SIH\$	183	176	176	176	156	96 (50)	—	29 (5)	3 (2)	6 (3)	—55	9 (3)\$55
TARGET	SOR#	451	451	Nieleżeni cytokinami 77 Leżeni cytokinami 374	Nieleżeni cytokinami 77 Leżeni cytokinami 374	197	b.d.	1 (0,2)	22 (5)	b.d.	6 (1)	1 (0,2)	2 (0,4)
	PLACEBO#	452	451	Nieleżeni cytokinami 83 Leżeni cytokinami 368	Nieleżeni cytokinami 83 Leżeni cytokinami 368	153	b.d.	1 (0,2)	17 (4)	b.d.	11 (2)	6 (1)	1 (0,2)

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerywali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Data nieporządane	Zgon	Wycofanie zgody	Strata z obserwacji	Inne
TORAVA	BEV + TEMA	88	88	88	88	69	24 (48)	1 (1)	37 (42)	1 (1)	5 (6)	–	1 (1)
	SUH	42	42	42	42	22	17 (40)	–	4 (10)	–	1 (2)	–	–
	BEV + IFN	41	40	41	41	25	10 (24)	1 (2)	13 (31)	–	1 (2)	–	–

CAB - kabozantinib, BEV - bevacizumab, IFN - interferon, IAZ - pazoparib, SOR - sorafenib, SUH - sunitinib, TEM- temsirolimus;

^ dane dotyczące śmiertelności i progresji podane zbiorczo;

** 8 pacjentów nie otrzymało temsirolimusu;

*** progresja choroby;

^ pogorszenie symptomów;

^^ cross over;

**** dane dotyczące progresji i śmiertelności podane zbiorczo;

§ dane podane zbiorczo dla wycofania zgody, utraty z obserwacji i innych;

§§ w badaniu następuje cross over, dane podane tylko dla pierwszej linii;

§§§ inne powody odejścia z badania obejmują również utratę z obserwacji;

dane z bazy danych trials.gov; identyfikator: NCT0078307.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 45. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
PFS – przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do potwierdzenia progresji [ocenianej przez niezależny komitet do spraw radiologicznych] bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
OS – przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Odpowiedź na leczenie	W analizie uwzględniono następujące odpowiedzi: OR - obiektywna odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie); CR - odpowiedź całkowita (odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna poprawa); PR - odpowiedź częściowa (odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa poprawa); SD - choroba stabilna (odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby); PD - choroba postępująca (odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby).
Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie	
HRQoL	W analizie ograniczono się do oceny punktów końcowych, których częstość raportowania pozwoliła do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.
Wykorzystanie zasobów medycznych	
Kwestionariusz samooceny pacjentów	
Tolerancja reżimu leczenia	
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń w pracach oceniane przez badaczy na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 4.0).
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń w pracach oceniane przez badaczy na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 4.0).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 46. Metodyka badań.

Badanie	CABOSIH	COMPARZ	AVOREN	Esaudier 2009	Global ARCC	Motzer 2007
Metoda badania	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Cross-over	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	490 ośrodków w USA [^]	227 ośrodków w krajach w Północnej Ameryce, Europie, Australii, Azji [^]	Ośrodki na terenie Europy, b.d. dotyczących liczebności	42 ośrodki na terenie Europy i Ameryki Północnej [^]	153 ośrodki w USA, Północnej Europie, Australii, Kanadzie, Azji, Wschodniej Europie, Afryce Południowej Ameryce [^]	124 ośrodki w Ameryce północnej, Europie [^]
Liczba osób populacji (randomizowane / a nie za skut./a nie za bezp.)	Kabocantynib – 79/79/78 Sunitynib – 78/78/72	Pazopanib – 557/557/554 Sunitynib – 553/553/548	Bevacizumab + interferon alfa – 327/327/327 Placebo – 322/304/304	Sorafenib-IFN – 97/97/97 IFN-Sorafenib – 92/92/90	Interferon – 207/207/207 Temsitrolimus – 209/209/209 Interferon + temsitrolimus – 210/210/210	Sunitynib – 375/375/375 Interferon alfa – 375/375/360
Czas obserwacji	Data odciążenia danych dla IF5 11 kwietnia 2016r. [Chouin 2017] Obserwacje pacjentów do 6 miesięcy przez 5 lat po zakończeniu leczenia [dane z strony clinicaltrials.gov NCT01885158]	Data odciążenia danych: maj 2012 r.	Data odciążenia danych 8 września 2006 r. Mediana czasu trwania obserwacji w grupie bevacizumab + interferon alfa wynosiła 13,8 (0-25,6) miesięcy oraz w grupie kontrolnej 12,8 (0-24,2)	28. czerwiec 2005 r. do 30. września 2007 (około 140 przypadków IF5)	Mediana czasu leczenia interferonem wynosiła 8 (1-124) [^] tygodni. Mediana czasu leczenia temsitrolimusem wynosiła 17 (1-126) [^] tygodni. Mediana czasu trwania leczenia interferonem w skojarzeniu z temsitrolimusem wynosiła 15 (1-138) [^] tygodni.	Data odciążenia 15 listopada 2005. Mediana czasu leczenia wynosiła 6 miesięcy (1,15) [^] w grupie sunitynibui 4 miesiące (1,13) [^] w grupie interferonu

Badanie	CABOSIN	COMPARZ	AVOREN	Esaudier 2009	Global ARCC	Motzer 2007
Populacja	pacjenci z nieleczonym jaskrakomórkowym przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym	pacjenci z nieleczonym jaskrakomórkowym przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym	pacjenci z nieleczonym przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym	pacjenci z przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym przeważnie jaskrakomórkowym bez uprzedniego leczenia systemowego	pacjenci z przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym, z le prognozującym bez uprzedniego leczenia systemowego	pacjenci z nieleczonym przerzutowym rakiem nerwowokomórkowym
Porównywane interwencje	Kabozantynib doustnie 60 mg/dzień jednorazowo; Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tygodnie przerwy	Pazopanib doustnie 800 mg jednorazowo dziennie; Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tyg przerwy	Bevacizumab dożylnie 10 mg/kg co 2 tygodnie + interferon alfa 9 mln IU podskórnie 3x/tydzień; Interferon alfa w takim samym schemacie dawowania	Sorafenib doustnie 400 mg 2x dziennie; IFN alfa podskórnie 9 mln IU 3x/tydzień lub odwrotna sekwencja	Temsirolimus 25 mg dożylnie tygodniowo; Interferon alfa 3 mln IU (zwiększone do 18 mln IU podskórnie 3x/tydzień; Temsirolimus 15 mg tygodniowo + 6 mln IU interferon alfa 3x/tydzień	Sunitynib 50 mg/dzień doustnie cykl 4 tygodniowym z 2 tygodniami przerwy; Interferon alfa podskórnie 9 mln IU 3x/tydzień
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie konieczności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Idźcie sponsor	Opisany. Grant nr. U10CA180621 i U10CA180682. Exelixis zapewnił kabozantynib	Opisany. Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline	Opisany. Badanie sponsorowane przez F Hoffmann-La Roche Ltd.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Bayer HealthCare Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Wyeth Research.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Pfizer
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority H0 = HR progresji jest równe 1.0 H1 = HR równe 0,67 na korzyść kabozantynibu	Noninferiority study H0 = pazopanib posiada zwiększone HR progresji	Superiority	B.d.	B.d.	Superiority

B.d. - brak danych, HR - hazard ratio, PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), IFN - interferon alfa
^zakres min-max
^^ oszacowany na podstawie czasu leczenia
^^^ dane wyłone z analizy statystycznej
^ dane z clinicaltrials.gov

Tab. 47. Metodyka badań cd.

Badanie	PSCES	Rini 2008	Sternberg 2010	SWITCI	TARGET	TORAVA
Metodyka badania	Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepione, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane, wieloośrodkowe,	Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe
Typ badania	Cross-over	Równoległe	Równoległe	Cross-over	Cross-over	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	51 ośrodków w Ameryce północnej i Europie Zachodniej i Południowej [^]	493 ośrodków w Ameryce Północnej [^]	100 ośrodków z lokalizowane w Europie, Stanach Zjednoczonych, Ameryce Południowej, Azji, Australii [^]	19 ośrodków w Niemczech, Holandii i Austrii [^]	121 ośrodków w USA, Islandii, Hiszpanii, Włoszech, Francji, Niemczech [^]	29 ośrodków w Francji [^]
Wzrostność populacji (randomizowane i nie randomizowane skut./nie skut. bezp.)	Suritnib-pazopnib – 82/60/148 Pazopnib-suritnib – 86/54/133	Interferon – 363/363/363 Bevacizumab + interferon – 369/369/369	Pazopnib – 290/290/290 Placebo – 145/145/145	Suritnib-sorafenib – 182/177/177 Sorafenib-suritnib – 183/176/176 [^]	Nieleczni cytokinami Sorafenib – 77/77/77 Placebo – 84/84/83 Leczeni cytokinami Sorafenib – 374/374/374 Placebo – 368/368/368	Tenorelimus – 88/88/88 Suritnib – 42/42/42 Bevacizumab + interferon alfa – 41/41/41
Czas obserwacji	20 tygodniowy ^{^^}	Mediana 3 (1-36) [^] z cykli terapii IFN i mediana 6 (1-38) [^] cykli terapii bevacizumabem + IFN ^{^^}	Data odciążenia: 23 maja 2008r.	Data odciążenia: 15 sierpnia 2013r. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13 miesięcy	Analiza IF5 przeprowadzona została w lutym 2005 roku. Cross-over został wdrożony w maju 2005. Zakwalifikowano deskryptywną analizę IF5 w maju 2005	48 tygodni, mediana czasu obserwacji wynosiła 23,2 miesiąca (2,0-29,9)
Populacja	pacjenci z nieleczonym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	pacjenci z nieleczonym jasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, nieleczeni starci i 54% populacji	pacjenci z nieleczonym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	pacjenci z nieleczonym (12%) i leczonym cytokinami rakiem nerkowokomórkowym	pacjenci z nieleczonym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym

Badanie	PISCES	Rini 2008	Stemberg 2010	SWITCI	TARGET	TORAVA
Porównywane interwencje	Fazopari b 800 mg doustnie dziennie przez 10 tygodni i 2 tygodnie wymywania leku z ustroju (washout) i następnie 50 mg Sunitynibu dziennie (cykl 4 tygodni terapii i 2 tygodni przerwy) przez 10 tygodni lub odwrotna sekwencja	Bevacizumab 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie i interferon (9 mln IU podskólnie 3 x/tydzień) w 28 dniowym cyklu; IFN w tym samym sposobie dawkowania w cyklu 28 kolejnych dni	Fazopari b doustnie 800 mg dziennie jednorazowo; Placebo o takim samym schemacie dawkowania	Sorafeni b doustnie 400 mg 2 x dziennie następnie w przypadku toksyczności lub progresji sunitynibu 50 mg dziennie (cykl 4 tygodni pobierania leku i 2 tygodnie przerwy)	Sorafeni b doustnie 400 mg dwa x dziennie; Placebo w takim samym schemacie dawkowania	Bevacizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie i temsirolimus 25 mg tygodniowo; Sunitrib 50 mg/dzień terapia przez 4 tygodnie i 2 tygodnie przerwy; Interferon alfa 9 mln IU 3 x/tydzień + bevacizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie
Szacunkowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Wzrost i liczba prób	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
Idział sponsor	Opisany. Badanie sponzorowane przez GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Philadelphia, PA	Opisany. Badanie sponzorowane przez Genentech	Opisany. Badanie sponzorowane GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, I.D.D	Opisany. Badanie sponzorowane przez Bayer HealthCare Pharmaceuticals	B.d.	Opisany. Badanie sponzorowane przez Francuskie Ministerstwo Zdrowia i Wyeth Pharmaceuticals
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	B.d.	Superiority	Superiority	Noninferiority	Superiority	Temsirolimus i bevacizumab w skojarzeniu powinny skutkować o najmniej 50% PFS po 48 tygodniach

B.d. - brak danych, HR - hazard ratio, PFS - progression-free survival, IFN - interferon alfa

^zakres min-max

** oszacowany na podstawie czasu leczenia

***okres przedstawienia analizy statystycznej

^ dane z clinicaltrials.gov

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Błąd	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CABUSH	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
COMPARE	Niskie	Niskie	Brak danych	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
AWOREH	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Esudier 2009	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Global ARCC	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Motzer 2007	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
FECES	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Rri 2008	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Wysokie
Sternberg 2010	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
SWITCH	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
TARGET	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
TORAWA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- **Selektywne raportowanie**
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- **Ogólna jakość**
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanie ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 49. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Oceń jakość badań wtórnych	Sahmidt 2018	Wells 2018
<p>Czy pytania badawcze kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy RKO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - o pojoniwie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	TAK	NIE
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadnia je (niekiedy z naciskiem odstępstwa od protokołu)?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: za pytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia / wyłączenia, ocena ryzyka błędów.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określać: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odstępstw od protokołu.</p>	NIE	NIE
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>	NIE	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać o najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i / lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji / bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się / zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</p>	NIE	TAK

Czy ma być koszt badań wtórnym	Sahmidt 2018	Wells 2018
<p>w stosownych przypadkach wyszukiwać tzw. „szarą literaturę”, przeprzeć wyszukiwanie w ciągu po przedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>		
<p>Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: o) najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiedziach badań osiągnięto do dobre rozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>	TAK	TAK
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: o) najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakcji z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrakcja danych z próby odpowiedziach badań osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakcja danych przez jednego badacza.</p>	TAK	NIE
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań uzasadnił wykluczenie? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytało w pełnym tekście, a nie zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	NIE	NIE
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p>	NIE	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania historyczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko niERandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: niekrytycznej oceny, oraz braku załączenia pacjentów badaczy przy ocenie wyniku (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak zgony).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: selekcji oceny, która nie była prawdziwie losowa, oraz</p>	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK

Czy ma to być badanie wtórnych	Sahmidt 2018	Wells 2018
<p>selekcji raportowa tego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub bareż tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędów selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowa tego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub bareż tylko określonego parametru.</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu opisać źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Upis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	NIE	NIE
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania historyczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnią połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnią połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynnik zakłócający, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowanie efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	TAK	TAK
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lubi na syntezę dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	TAK	NIE
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania / omawiania wyników przeglądu?</p>	TAK	NIE

Czy ma się koszt badania wdrożeń	Sahmidt 2018	Wells 2018
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK	TAK
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadili odpowiednie badanie dotyczące tendencji różni publikacyjnej (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.</p>	NIE	NIE
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymał środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposoby zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>	TAK	TAK
<p>Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada ideotypy liczący się punktów w krytycznych oraz niekrytycznych do menach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni zdecydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędów poszczególnych badań związanych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: Wysoka - brak lub jedynie by punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd za pewnia dokładności obszernie podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać do kadrowej wypracowanego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</p>	NIEKA	NIEKA

Czy na jej koszt badań wtórnych	Sahmidt 2018	Wells 2018
Krytycznieńska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. ^ Wiele niekrytycznych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.		

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.08.2018 r.]

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 50. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (PFS i OS).

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (miesiące, 95% CI)		HR (95% CI)
		Interwencja	Kontrola	

Tab. 51. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (odpowiedź na leczenie).

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

Tab. 52. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (PFS i OS).

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	HR	95% CI			
				l		h	

Tab. 53. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (odpowiedź na leczenie).

Punkt końcowy	Badanie	N		n	
		Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola

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

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2018r.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu.

Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)

Większość zdarzeń niepożądanych pojawia się wczesnym stadium leczenia, stąd pacjenci powinni być pod obserwacją lekarską przez pierwszych 8 tygodni. Najczęstsze z zdarzeń to hipokalcemia, hipokaliemia, trombocytopenia, nadciśnienie, białkomocz, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz zapalenie śluzówki jelit, biegunki, wymioty, zaparcia.

Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni mieć zmniejszoną dawkę do 40 mg dziennie. Należy monitorować ich stan pod kątem zdarzeń niepożądanych. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań należy rozważyć zmianę dawki lub przerwanie leczenia. Kabozantynib nie jest rekomendowany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

U pacjentów przyjmujących kabozantynib obserwowano perforacje i przetoki, czasami o przebiegu ciężkim. Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit, naciekaniem nowotworu na przewód pokarmowy bądź z komplikacjami pooperacyjnymi w obrębie przewodu pokarmowego powinni być dokładnie ocenieni przed wprowadzeniem terapii kabozantynibem i monitorowani na wypadek wystąpienia perforacji, przetok z włączeniem ropni i posocznicy. Terapia kabozantynibem należy wstrzymać, gdy nie jest możliwe utrzymanie kontroli nad przetokami i perforacjami w obrębie układu pokarmowego.

Kabozantynib nie powinien być wprowadzany pacjentom, u których występuje ryzyko ciężkich krotoków.

W trakcie terapii kabozantynibem należy monitorować poziom białka w moczu. Jeśli u pacjenta dojdzie do zespołu nefrotycznego należy zaprzestać terapii [EMA, Summary of Product Characteristic, Annex 1.].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA)

Zastrzeżenia Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków są tożsame z zastrzeżeniami EMA [FDA, Highlights of Prescribing Informations]

Lareb

Na dzień 3 września 2019r. na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono 10 raportów dotyczących działań niepożądanych występujących do Lareb (Cabometyx®). Na bazie niniejszych danych nie jest możliwe określenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Dane mogą być raportowane dobrowolnie przez wolontariuszy co implikuje, że zdarzenia niepożądane mogą nie być skorelowane z przyjmowaniem leku. W przedstawionych raportach dla kabozantynibu 90% pochodziło od lekarza ogólnego a 10% od farmaceuty. Wśród nich wymieniono efekty uboczne:

- zaburzenia kardiologiczne (n=1) ;
- zaburzenia układu pokarmowego (n=5);
- zaburzenia ogólne i związane z miejscem podania (n=2);
- zranienia i zatrucia (n=1);
- odchylenia w parametrach badań (n=1);
- zaburzenia układu nerwowego (n=4);
- zaburzenia psychiczne (n=1);
- zaburzenia układu oddechowego (n=2);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n=2);
- naczyniowe (n=1).

<https://www.lareb.nl>

Brytyjska agencja ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)

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

Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA)

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

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Aneks 15. Dane wejściowe do analizy sieciowej

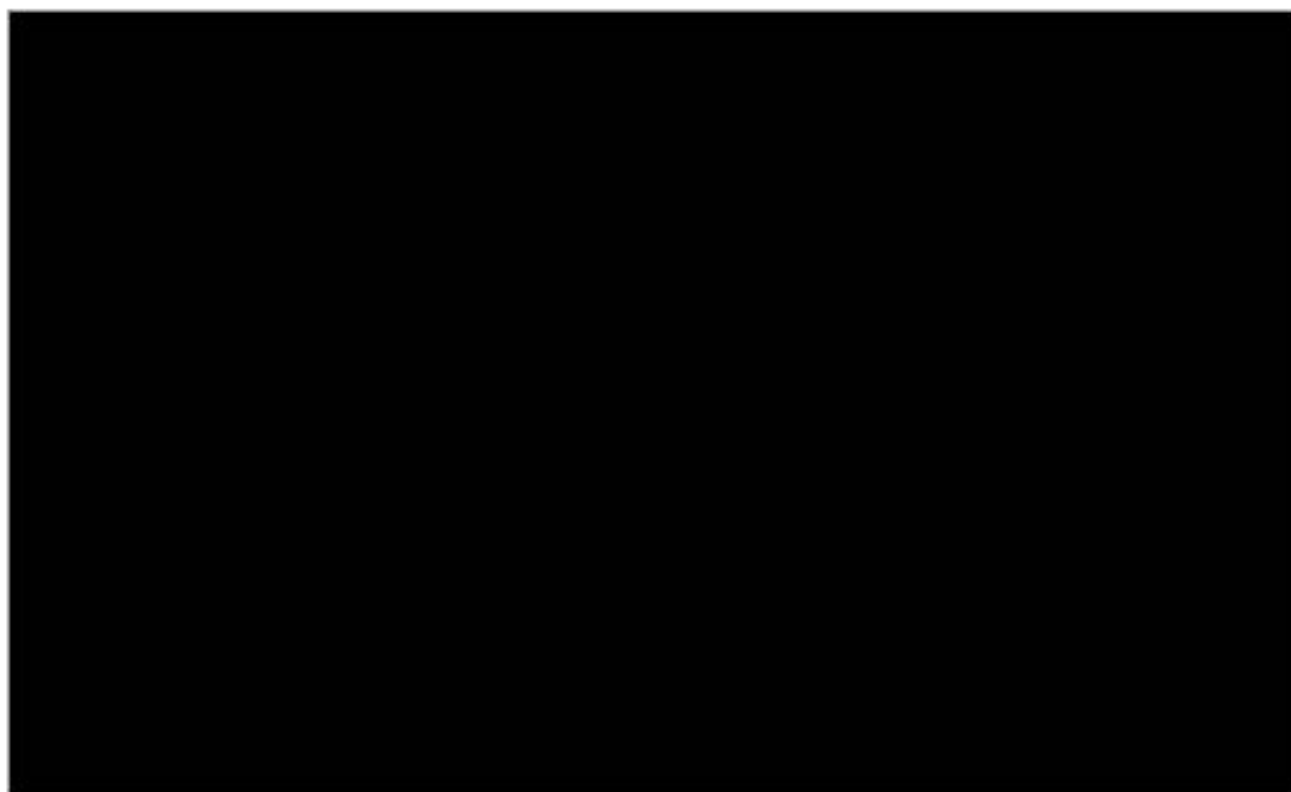
[REDACTED]

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

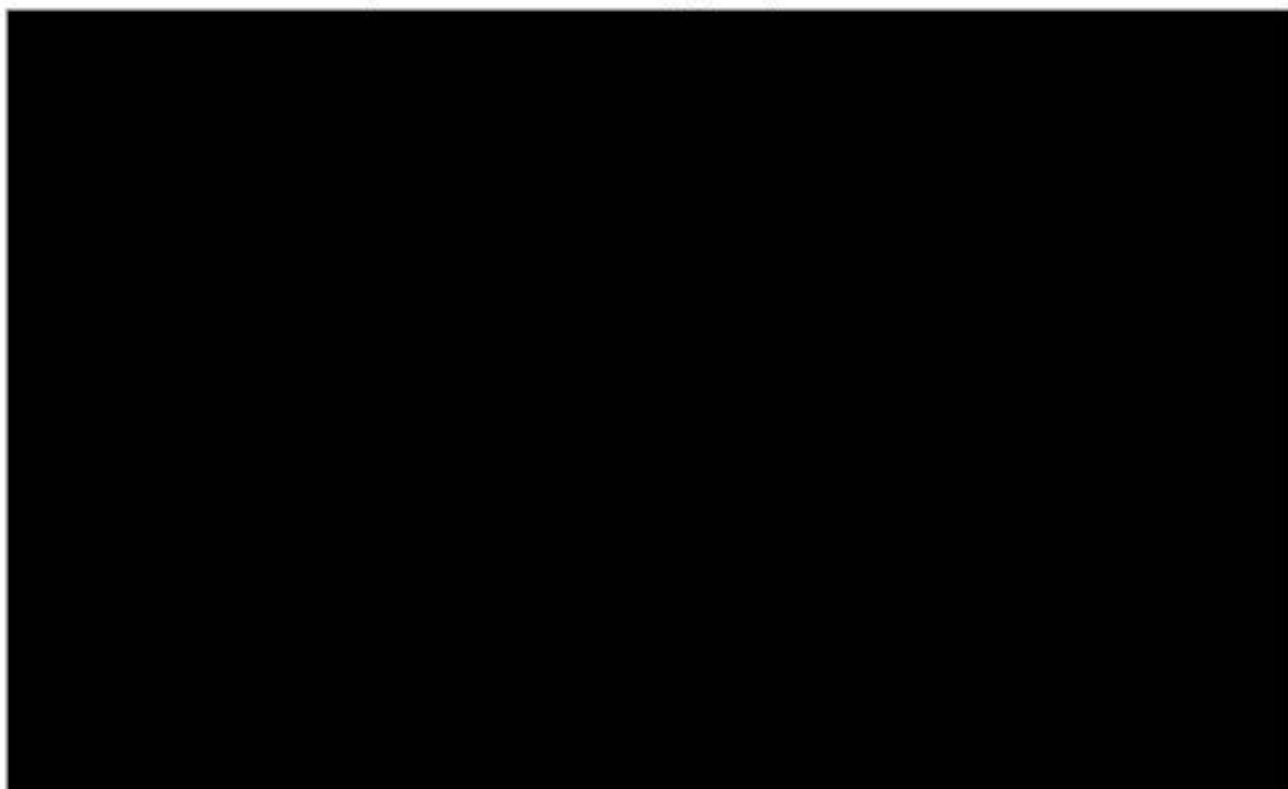
[REDACTED]

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

Aneks 16. Schematy sieci do metaanalizy

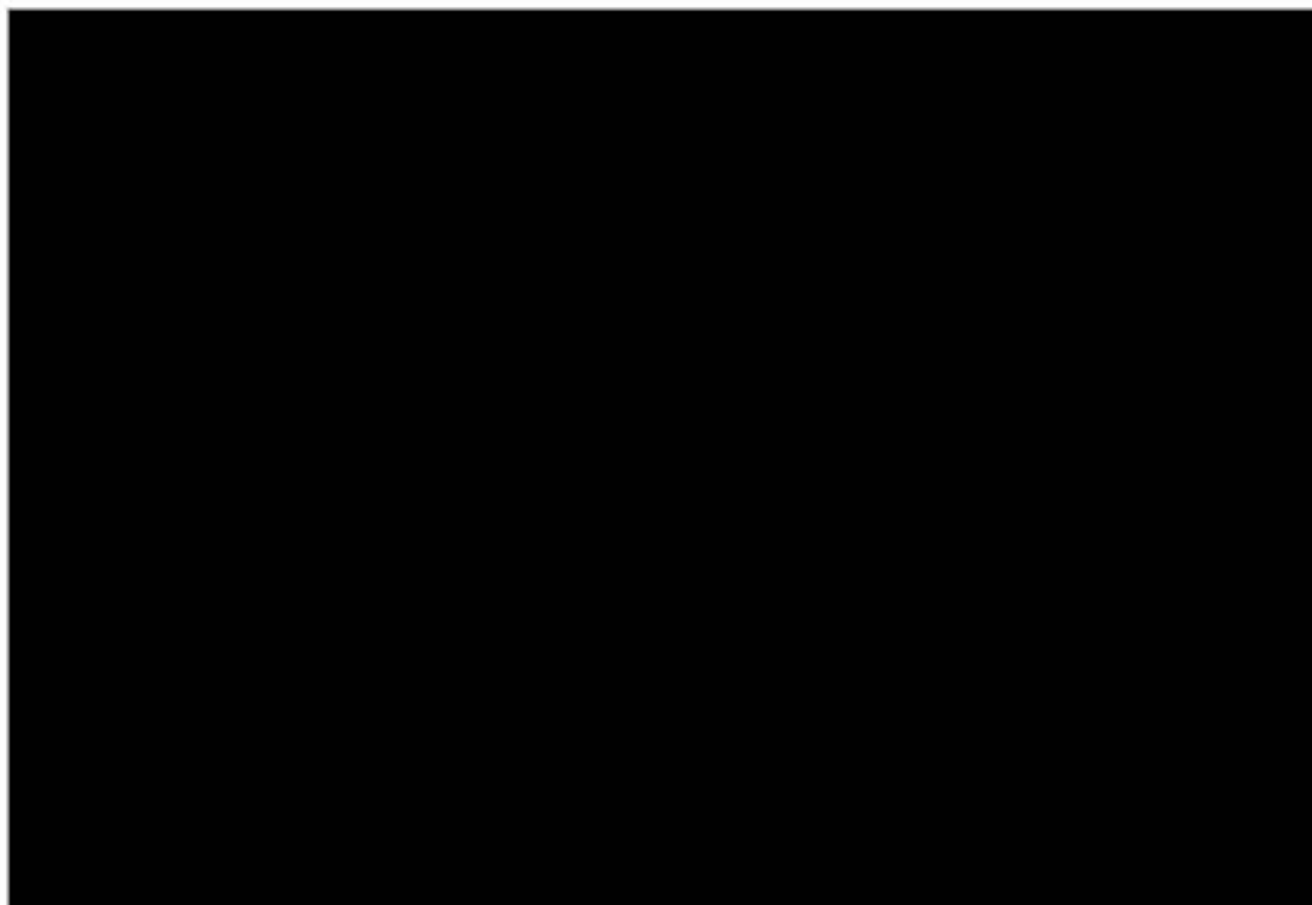


Rys. 5. Sieć OS – cała populacja.

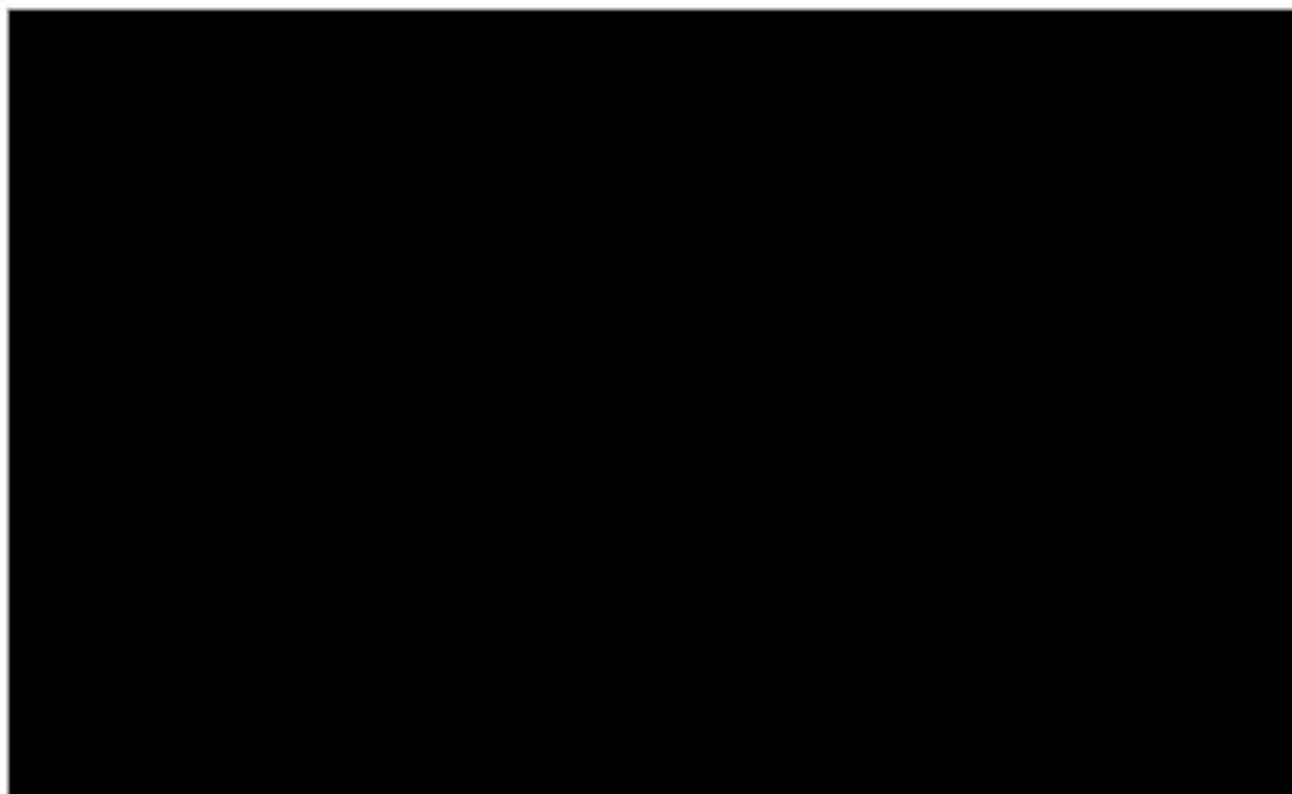


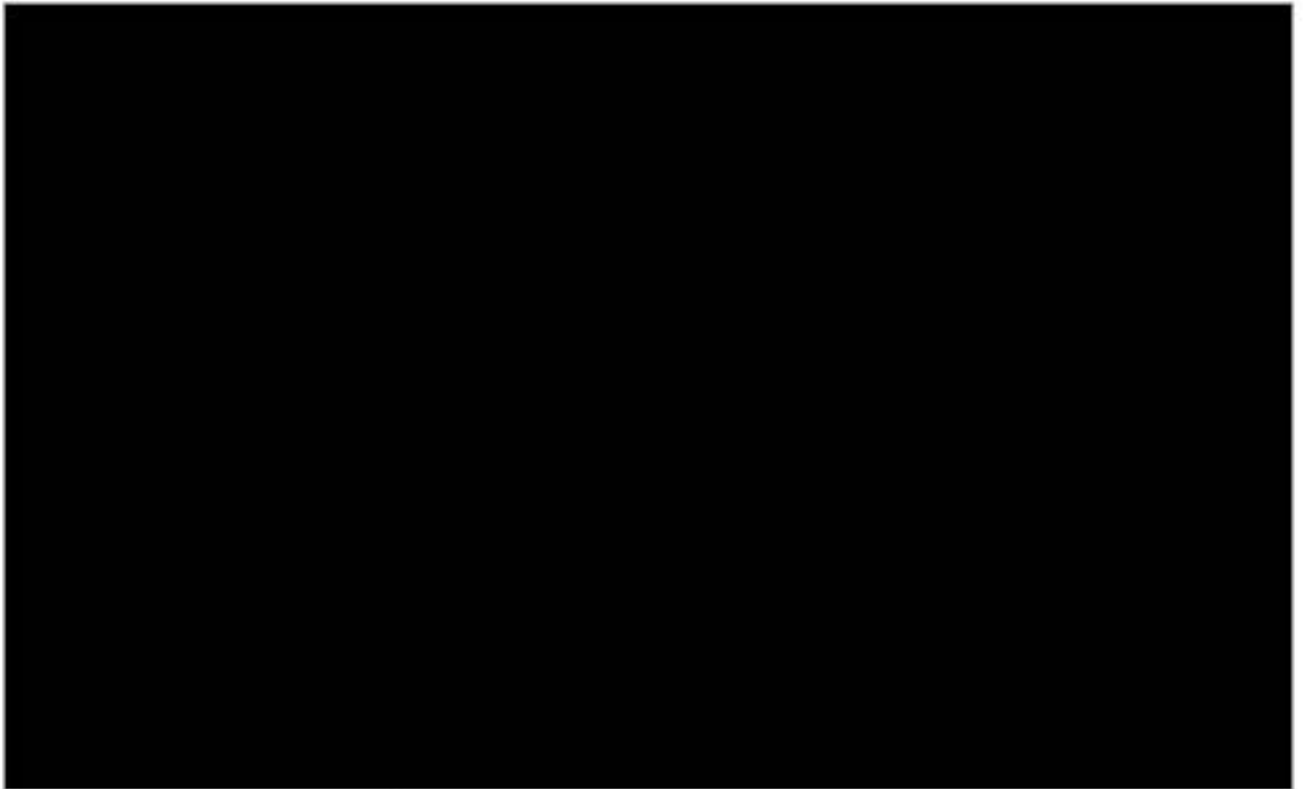


Rys. 7. Siec OS – grupa niekorzystnego ryzyka.

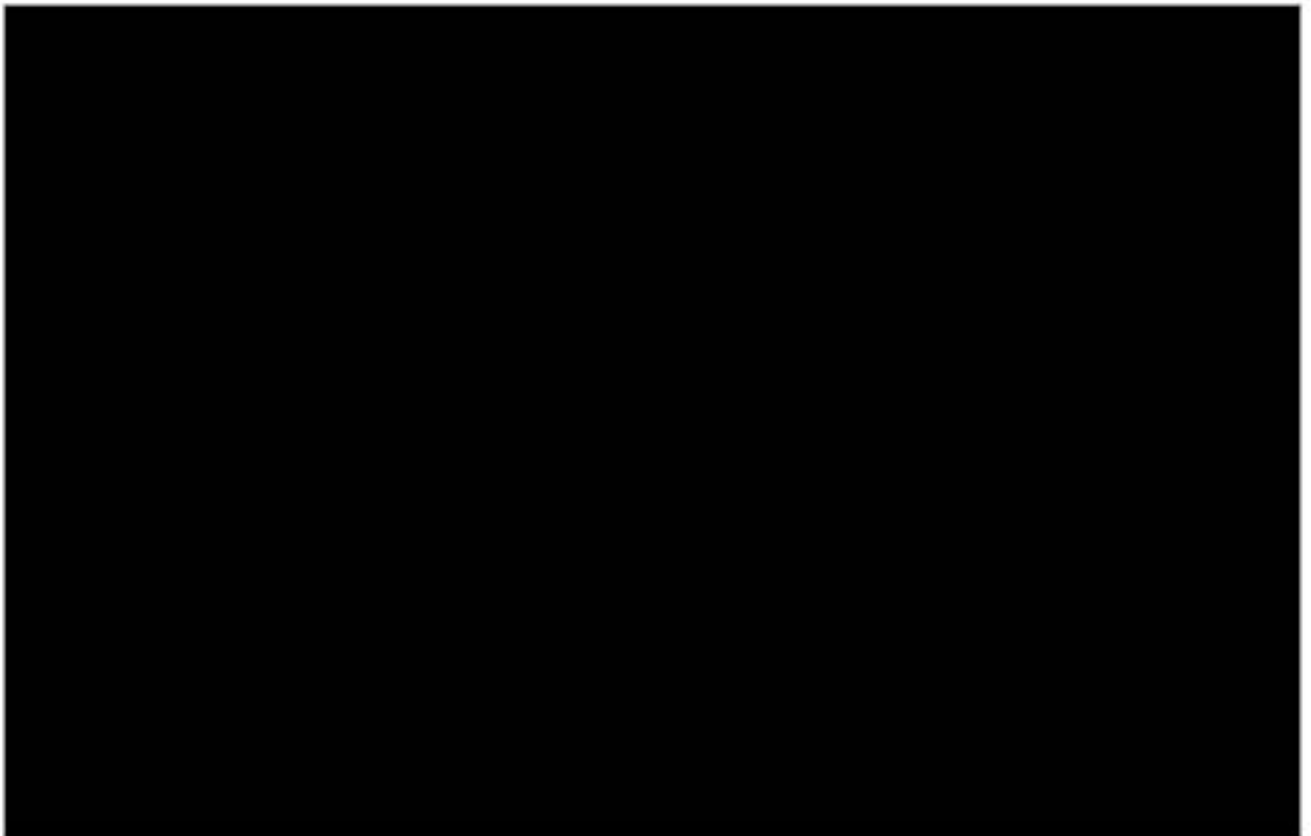


Rys. 8. Sieć PFS – cała populacja.

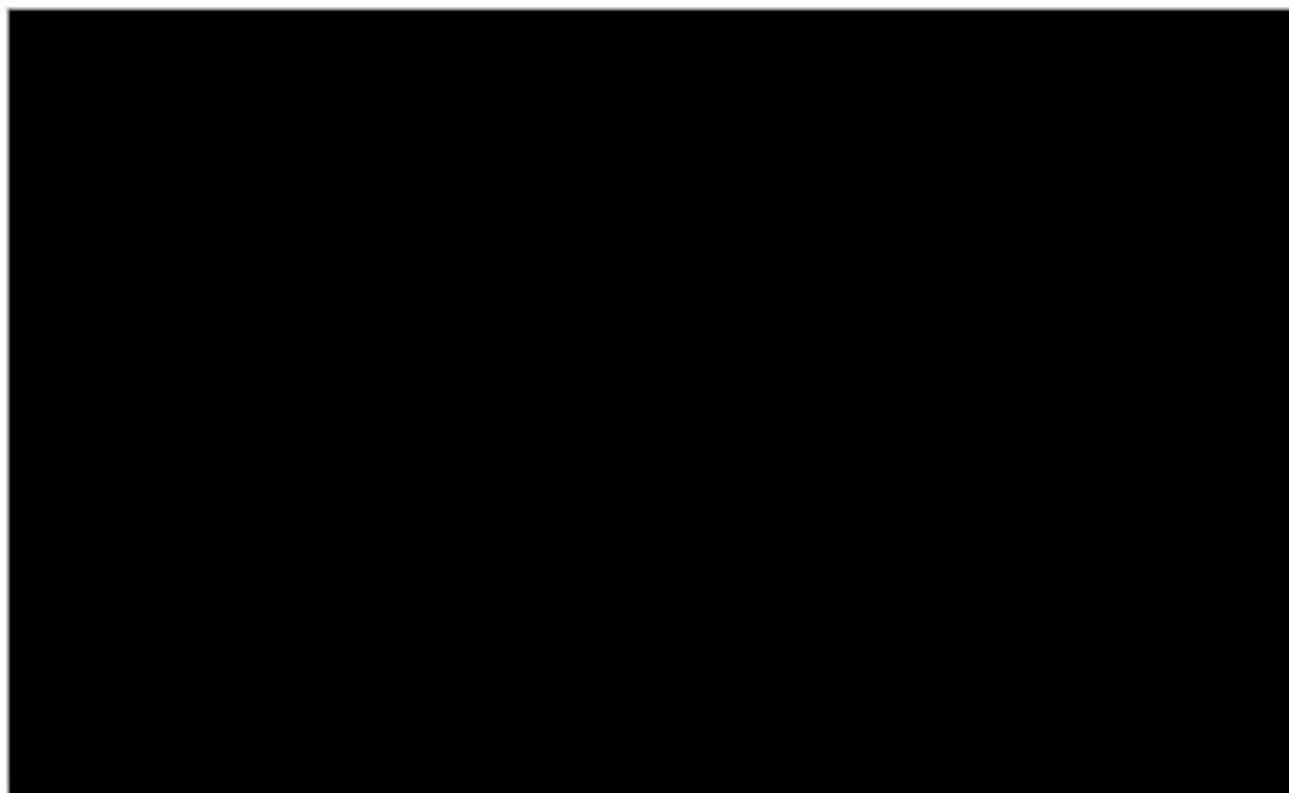




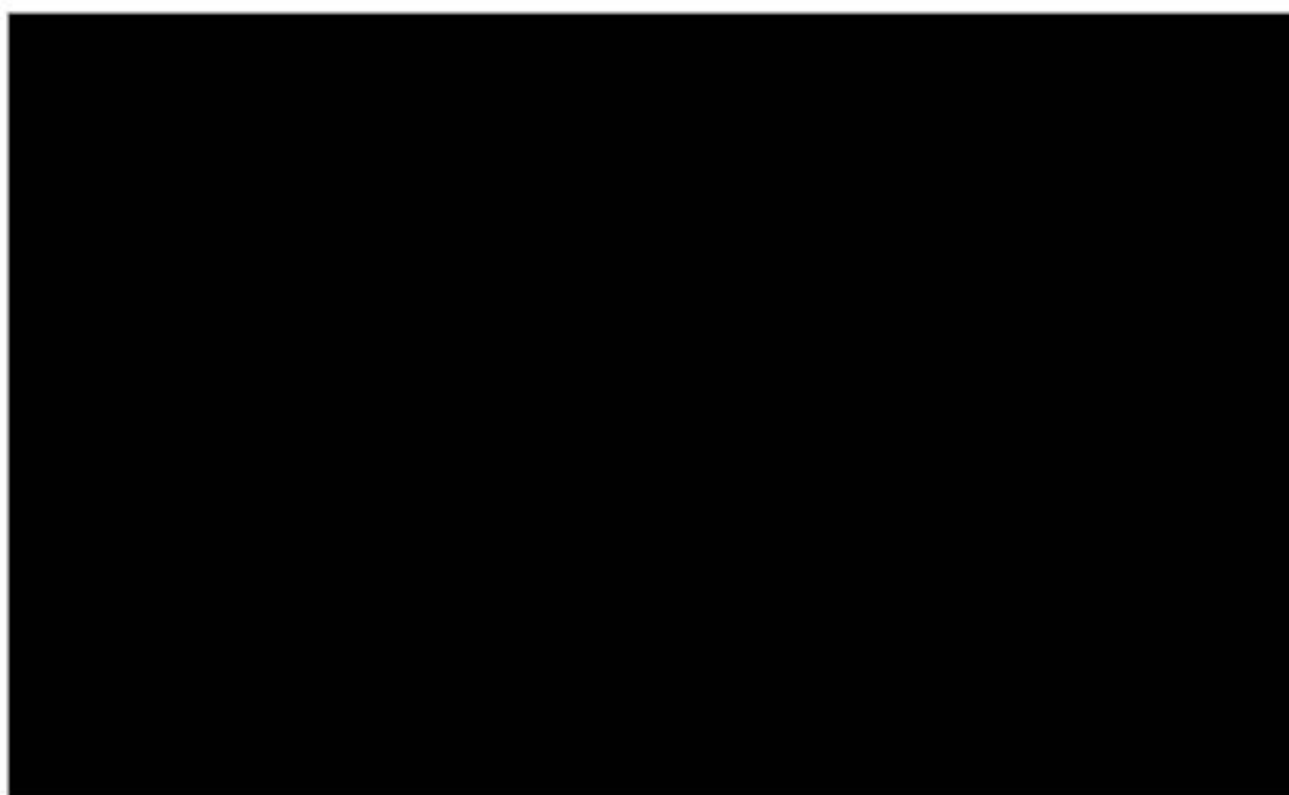
Rys. 10. Sieć PFS – grupa niekorzystnego ryzyka.



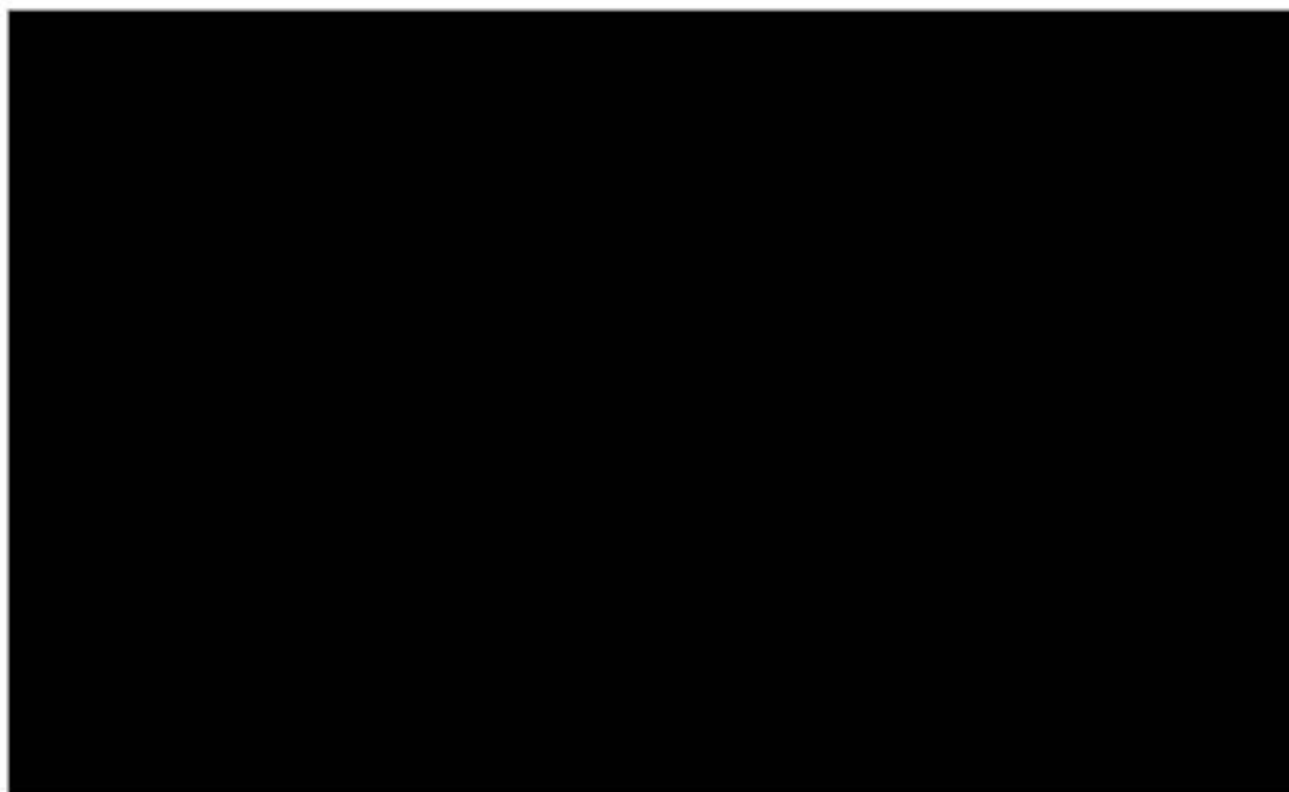
Rys. 11. Odpowiedź obiektywna – cała populacja.



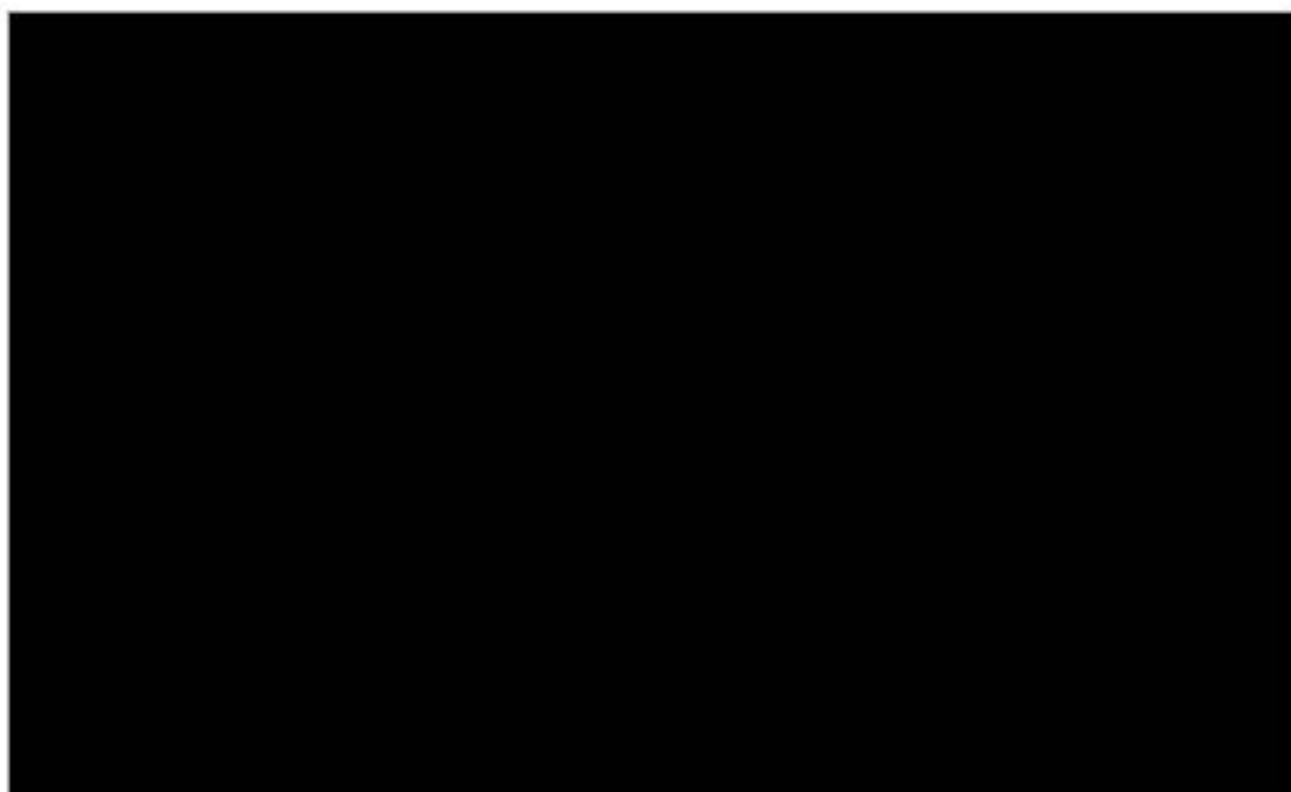
Rys. 12. Odpowiedź całkowita – cała populacja.



Rys. 13. Odpowiedź całkowita – cała populacja.



Rys. 14. Stabilna choroba – cała populacja.



Rys. 15. Postępująca choroba – cała populacja.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.....	14
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	20
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [Moher 2009].	22
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	24
Rys. 5. Sieć OS – cała populacja.	121
Rys. 6. Sieć OS – grupa pośredniego ryzyka.	121
Rys. 7. Sieć OS – grupa niekorzystnego ryzyka.....	122
Rys. 8. Sieć PFS – cała populacja.	123
Rys. 9. Sieć PFS – grupa pośredniego ryzyka.	123
Rys. 10. Sieć PFS – grupa niekorzystnego ryzyka.	124
Rys. 11. Odpowiedź obiektywna – cała populacja.	124
Rys. 12. Odpowiedź całkowita – cała populacja.	125
Rys. 13. Odpowiedź całkowita – cała populacja.	125
Rys. 14. Stabilna choroba – cała populacja.....	126
Rys. 15. Postępująca choroba – cała populacja.....	126

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Opracowania wtórne.	25
Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	26
Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite - wyniki z badania CABOSUN.	37
Tab. 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki z badania CABOSUN.	38
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	40
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	40
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	41
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	41
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	42
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	42
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	43
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	43
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	43
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	44
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	44
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	44
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	45

.....	45
Tab. 23. Zdarzenia niepożądane.....	47
Tab. 24. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (dane na dzień 29.08.2018) [odrreports.eu]	51
Tab. 25. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (dane na dzień 29.08.2018) [vigiaccess.org].....	52
Tab. 26. Wyniki z zakresu skuteczności kabozantynibu względem sunitinibu, tem sirol imusu oraz pazopanibu.	56
Tab. 27. Wyniki z zakresu skuteczności kabozantynibu względem sunitinibu, tem sirol imusu oraz pazopanibu. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych.	57
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 23.07.2018.....	62
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 23.07.2018.....	64
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 23.07.2018.	66
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 24.08.2018.	67
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 27.08.2018.	68
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 24.08.2018.....	70
Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 24.08.2018.....	70
Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 27.08.2018.....	71
Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 24.08.2018.	73
Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	79
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.....	83
Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	83
Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i>	85
Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrialsregister.eu</i>	86
Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.	87
Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne.....	94
Tab. 44. Przyczyny nieukończenia badania.	97
Tab. 45. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	100

Tab. 46. Metodyka badań.	101
Tab. 47. Metodyka badań od.	103
Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	105
Tab. 49. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	107
Tab. 50. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (PFS i OS).	112
Tab. 51. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (odpowiedź na leczenie)...	112
Tab. 52. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (PFS i OS).	112
Tab. 53. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (odpowiedź na leczenie).	112
[REDACTED]	115
[REDACTED]	115
[REDACTED]	117
[REDACTED]	117
[REDACTED]	118
[REDACTED]	118
[REDACTED]	119
[REDACTED]	120
[REDACTED]	120

Bibliografia

- Adreports** <http://www.adreports.eu> [Data dostępu: 04.09.2018r.]
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016
- AWMSG** <http://www.awmsg.org> [Data dostępu: 04.09.2018r.]
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Cella 2008** Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
- Cella 2009** Cella D, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. *J Oncol Pract*. 2009 Mar;5(2):66-70.
- Cella 2010** Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(4):658-64.
- Cella 2014** Cella D, Davis MP, Négrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Sandin R, Korytowsky B, Charbonneau C, Matczak E, Motzer RJ. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12):1871-80.
- Choueiri 2015** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammeis 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.
- Choueiri 2017** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597.
- Choueiri 2018** Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125.
- Clinicaltrials** <http://www.clinicaltrials.gov> [Data dostępu: 04.09.2018r.]
- Clinicaltrialsregister** <http://www.clinicaltrialsregister.eu> [Data dostępu: 04.09.2018r.]
- Eichelberg 2015** Eichelberg C, Vennenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Leichenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-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.
- Escudier 2007** Escudier B, Fluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszczyk A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
- Escudier 2009** Escudier B, Szczyluk C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferrriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9.
- Escudier 2010** Escudier B, Cella D, Gschwend J, Powles T, Stemberg C, Hodge R, Lau M, Neary M, Mehmud F, Eisen T. A randomized double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment-naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:15_suppl, TPS237-TPS237
- Escudier 2014** Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Stemberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh D, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412-8.
- Hudes 2007** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash D, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
- Hudes 2009** Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2009 Dec;36 Suppl 3:S26-36.
- LAREB** <https://www.lareb.nl/>
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *The BMJ*. 2009;339:b2535.
- Motzer 2007** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- Motzer 2009** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Pili R, Bjamason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- Motzer 2013** Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Stemberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib

versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

Négrier 2010 Négrier 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. *Med Oncol*. 2010 Sep 27(3):899-906.

Négrier 2011 Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jul ;12(7):673-80.

NICE <http://www.nice.org.uk> [Data dostępu: 04.09.2018r.]

Patil 2011 Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):295-300.

Patil 2012 Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Q-TWIST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . *Br J Cancer*. 2012 May 8 ;106(10):1587-90.

Reddy 2006 Reddy K. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2006 Jun ;5(1):23-5.

Rini 2008 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.

Rozporządzenie MZ 2012 Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Schmidt 2018 Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, Sostar J, Huang S, Marteau F. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2018 Apr;13(2):205-216

SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk> [Data dostępu: 04.09.2018r.]

Stemberg 2010 Stemberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.

Stemberg 2013 Stemberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287-96.

Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
VigiAccess	http://www.vigiaccess.org [Data dostępu: 04.09.2018 r.]
Wallis 2018	Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulka mi GS, Shah PS, Bjarason GA, Heng DYC, Satkunasivam R, Finelli A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2018 Sep;74(3):309-321
Wikipedia 2018	Rozkład Weibulla, https://pl.wikipedia.org/wiki/Rozk%C5%82ad_Weibulla , dostęp: 04.09.2018
Yang 2010	Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. <i>Br J Cancer.</i> 2010 May 11;102(10):1456-60.