

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



# NIWOLUMAB (OPDIVO®) W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM W LECZENIU RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	14
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>15</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>16</b>
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	16
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	16
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	18
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	18
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	19
3.5. Ekstrakcja danych .....	20
3.6. Analiza statystyczna.....	20
<b>4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>22</b>
4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	22
4.1.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej).....	22
4.1.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych), .....	24
<b>5. CHARAKTERYSTYKA I OCENA HOMOGENICZNOŚCI ODNALEZIONYCH DONIESIEŃ NAUKOWYCH .....</b>	<b>27</b>
5.1. NIV + IPI vs SUN (CheckMate 214).....	27
5.2. TEMS vs IFN $\alpha$ (GLOBAL ARCC).....	28
5.3. Ocena homogeniczności.....	32
<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ PORÓWNANIA NIV + IPI VS SUN W POPULACJI Z POŚREDNIM/NIEKORZYSTNYM ROKOWANIEM.....</b>	<b>33</b>
6.1. Przeżycie całkowite (OS) .....	33
6.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	35
6.3. Odpowiedź na leczenie .....	37
6.4. Jakość życia .....	40
6.5. Bezpieczeństwo .....	43
6.6. Podsumowanie.....	49

<b>7. ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE WYNIKÓW DLA NIV + IPI vs TEMS</b> .....	<b>50</b>
7.1. Przeżycie całkowite (OS) .....	50
7.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	51
7.3. Odpowiedź na leczenie .....	52
7.4. Bezpieczeństwo .....	54
7.5. Podsumowanie.....	55
<b>8. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ</b> .....	<b>57</b>
<b>9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA</b> .....	<b>59</b>
9.1. Alerty bezpieczeństwa .....	59
9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	64
9.3. Dodatkowe dane nt. bezpieczeństwa .....	69
<b>10. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH</b> .....	<b>71</b>
<b>11. WNIOSKI KOŃCOWE</b> .....	<b>74</b>
<b>12. OGRANICZENIA</b> .....	<b>76</b>
<b>13. DYSKUSJA</b> .....	<b>78</b>
<b>14. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>82</b>
<b>15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW</b> .....	<b>86</b>
<b>ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH</b> .....	<b>90</b>
A.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej) .....	90
A.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych) .....	93
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>96</b>
B.1. Charakterystyka badań randomizowanych .....	96
B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych .....	100
B.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	101
<b>ANEKS C. DODATKOWE WYNIKI Z BADANIA CHECKMATE 214</b> .....	<b>102</b>
C.1. Wyniki analizy klinicznej porównania NIV + IPI vs SUN w populacji ITT .....	102
C.1.1. Przeżycie całkowite (OS) .....	102
C.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	103
C.1.3. Odpowiedź na leczenie .....	104
C.1.4. Jakość życia.....	105
C.2. Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa .....	107

---

<b>ANEKS D.</b>	<b>DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>111</b>
<b>ANEKS E.</b>	<b>BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>112</b>
<b>ANEKS F.</b>	<b>FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ ORAZ EKSTRAKCJI</b>	
	<b>DANYCH .....</b>	<b>121</b>
F.1.	Ocena ryzyka błędu wg Cochrane .....	121
F.2.	Skala AMSTAR II .....	124
F.3.	Formularz do oceny korzyści klinicznej.....	127
F.4.	Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	128

## Indeks skrótów

<b>ADR</b>	Reakcja niepożądana na lek ( <i>Adverse Drug Reactions</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>Bp</b>	Bezpieczeństwo
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ccRCC</b>	Jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy ( <i>Clear cell renal cell carcinoma</i> )
<b>CheckMate 214</b>	Akronim badania ( <i>CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 214</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>DR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration of response</i> )
<b>DRS</b>	Domena emocjonalna objawów związanych z chorobą VAS w kwestionariuszu FKSI-19 ( <i>Disease-related symptoms</i> )
<b>EAU</b>	Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne ( <i>European Association of Urology</i> )
<b>ECOG</b>	Amerykańska organizacja ds. badań nad nowotworami ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EQ-5D-3L</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>European Quality of life questionnaire – 5 dimensions – 3 levels</i> )

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FACT-G</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> )
<b>FAERS</b>	Systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych ( <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FKSI-19</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Functional Assessment Symptom Index-19</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ob. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	Interferon - alfa
<b>IMDC</b>	Klasyfikacja rokowania wg IMDC ( <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> )
<b>IPI</b>	Ipilimumab
<b>IRRC</b>	Niezależna centralna komisja radiologiczna ( <i>Independent Radiology Review Committee</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>iv</b>	Podanie dożylne ( <i>Intravenous</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MMRM</b>	Model mieszany dla powtarzalnych pomiarów ( <i>Mixed-model repeated measures</i> )
<b>MSKCC</b>	Klasyfikacja rokowania wg MSKCC ( <i>Memorian Sloan Kattering Cancer Center</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NE</b>	Nie do oszacowania ( <i>Not estimable</i> )
<b>NFT</b>	Nekrektomia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NIV</b>	Niwolumab ( <i>Nivolumab</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie ( <i>Statistically insignificant</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OBa</b>	W ocenie badacza
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OnCR</b>	Pacjenci w trakcie odpowiedzi ( <i>Ongoing complete response</i> )
<b>OnR</b>	Pacjenci w trakcie odpowiedzi ( <i>Ongoing response</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Objective response rate</i> )



<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progression disease</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci ( <i>Programmed death-1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci ( <i>Programmed death-ligand 1</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression free survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>po</b>	Podanie doustne ( <i>Per os</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA ( <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy ( <i>Renal-cell carcinoma</i> )
<b>RECIST</b>	Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych ( <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> )
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>QOL</b>	Jakość życia ( <i>Quality Of Life</i> )
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy ( <i>Renal cell carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )

---

<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SUN</b>	Sunitynib ( <i>Sunitinib</i> )
<b>TEMS</b>	Temsirolimus ( <i>Temsirolimus</i> )
<b>TTR</b>	Czas do odpowiedzi na leczenie ( <i>Time to response</i> )
<b>ULN</b>	Górny limit normy ( <i>Upper limit of normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>VAS</b>	Skala wzrokowo-analogowa kwestionariusza EQ-5D-3L ( <i>Visual-analog scale</i> )

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Ocenianą interwencję porównywano względem innych opcji aktualnie finansowanych w populacji docelowej tj. sunitynibu (komparator główny) i temsyrolimusu (komparator dodatkowy).

## ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 osobne przeszukania. W pierwszym (nr 1) poszukiwano badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, w drugim (nr 2) natomiast poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań opisujących efektywność rzeczywistą dla porównania ocenianej interwencji z komparatorami. Przeszukano w sposób systematyczny kluczowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz inne źródła, w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w populacji docelowej.

## Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania nr 1 zidentyfikowano łącznie 6 802 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły). Wstępnej selekcji odnalezionych prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, a do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 112 pozycji. Kryteria włączenia spełniły 2 badania randomizowane opisane w 37 publikacjach (CheckMate 214, GLOBAL ARCC). W wyniku przeszukania nr 2 do analizy klinicznej zakwalifikowano 3 opracowania wtórne opisane w 4 publikacjach.

Randomizowane badanie CheckMate 214 zostało poświęcone ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem względem sunitynibu (komparator główny), natomiast w badaniu GLOBAL ARCC porównywano temsyrolimus względem interferonu alfa. Z uwagi na heterogeniczność obydwu badań w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, obejmującej m.in. rozkład grup rokowniczych, stan sprawności ogólnej, typ histologiczny nowotworu oraz długość okresu leczenia, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy ocenianą interwencją a temsyrolimusem (komparator dodatkowy), dlatego ograniczono się wyłącznie do zestawienia jakościowego wyników.

## Wyniki analizy skuteczności

### Porównanie bezpośrednie NIV + IPI względem SUN (komparator główny)

W bezpośrednim porównaniu wykazano istotną statystycznie przewagę NIV + IPI nad SUN w zakresie:

- wydłużenia mediany **przeżycia całkowitego** (OS): NR vs 26,6 mies.; HR = 0,66 [0,54; 0,80], p < 0,001;
- wydłużania mediany **przeżycia wolnego od progresji** (PFS) w ocenie badacza: 8,2 mies. vs 8,3 mies.; HR = 0,77 [0,65; 0,90], p = 0,0014;
- zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących **odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji**:
  - **ogólną** (ORR): 42% vs 27%, OR = 1,98 [1,48; 2,64], NNT<sub>25,2 mies.</sub> = 7 [5; 12], p < 0,001;
  - **całkowitą** (CR): 9% vs 1%, OR = 8,66 [3,38; 22,18], NNT<sub>25,2 mies.</sub> = 13 [9; 19], p < 0,001;
  - **częściową** (PR): 32% vs 25%, OR = 1,40 [1,04; 1,89], NNT<sub>25,2 mies.</sub> = 15 [8; 126];
- zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących **odpowiedź na leczenie w ocenie badacza**:
  - **ogólną** (ORR): 42% vs 29%, OR = 1,73 [1,30; 2,30], NNT<sub>32,4 mies.</sub> = 9 [6; 17], p = 0,0001;
  - **całkowitą** (CR): 11% vs 1%, OR = 10,62 [4,18; 26,95], NNT<sub>32,4 mies.</sub> = 10 [8; 15];
- poprawy **jakości życia** mierzonej ogólnymi wynikami kwestionariuszy:
  - **FKSI-19**: MD = 7,14 [3,57; 10,71], p < 0,0001 w 24 mies.
  - **FACT-G**: MD = 9,09 [3,89; 14,29], p = 0,0009 w 24 mies.
  - **EQ-5D-3L** w odniesieniu do :
    - indeksu użyteczności: MD = 0,04 [0,001; 0,08], p = 0,0234 w 6 mies.
    - skali wzrokowo-analogowej: MD = 4,24 [0,71; 7,77], p = 0,0190 w 6 mies.
  - a także wynikami dla poszczególnych domen;
- wydłużenia czasu do pogorszenia **jakości życia** mierzonej ogólnymi wynikami kwestionariuszy:
  - **FKSI-19**: 2,17 mies. vs 0,95 mies., HR = 0,54 [0,46; 0,63], p < 0,0001
  - **FACT-G**: 5,59 mies. vs 2,17 mies., HR = 0,63 [0,52; 0,75], p < 0,0001
  - **EQ-5D-3L** w odniesieniu do:
    - indeksu użyteczności: 4,9 mies. vs 2,2 mies., HR = 0,67 [0,57; 0,80]
    - skali wzrokowo-analogowej: 4,2 mies. vs 2,1 mies., HR = 0,75 [0,63; 0,89], p = 0,0016
  - a także dla ich poszczególnych domen.

### Porównanie pośrednie NIV + IPI względem TEMS (komparator dodatkowy)

Zestawienie jakościowe wyników z poszczególnych badań wskazuje, że wskaźniki skuteczności uzyskane w ramieniu NIV + IPI były korzystniejsze niż w ramieniu TEMS:

- mediana przeżycia całkowitego: NR vs 10,9 mies.;
- prawdopodobieństwo przeżycia:
  - w 12 mies.: 80,1% vs 45,0%;
  - w 24 mies. 66,5% vs 23,6%;
- mediana przeżycia całkowitego: 11,6 mies. vs 5,6 mies.;
- prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji:
  - w 12 mies.: 41% vs 13,5%;
  - w 24 mies. 30% vs 3,8%;

- odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie:
  - ogólną: 42% vs 9%;
  - całkowitą: 9% vs 0%;
  - częściową: 32% vs 0%.

### ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W porównaniu bezpośrednim z sunitynibem terapia NIV + IPI nie zwiększa ryzyka występowania AE ogółem, zmniejsza ryzyko wystąpienia AE stopnia 3–4., AE związanych z leczeniem oraz AE związanych z leczeniem stopnia 3–4, a także ryzyko zaprzestania leczenia. Wnioskowana terapia może przyczynić się do wzrostu ryzyka wystąpienia SAE, a także ryzyka zaprzestania leczenia z powodu toksyczności terapii, natomiast nie zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyka zgonu związanego z leczeniem. Zestawienie jakościowe wskazuje, że ogólny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji i temsyrolimusu jest zbliżony, natomiast różnice w zakresie szczegółowych zdarzeń niepożądanych odzwierciedlają charakterystykę danego rodzaju terapii.

### ■ Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W wyniku poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano alertów dla terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem. Odnalezione alerty dla komponentów terapii złożonej bezpieczeństwa nie zmieniają dotychczas opisanego profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

### ■ Wnioski końcowe

W świetle zebranych dowodów naukowych, terapia niwolumabem (Opdivo®) stosowana łącznie z ipilimumabem, pozwala uzyskać większą korzyść zdrowotną niż aktualnie dostępne opcje terapeutyczne u pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym. Schemat NIV + IPI zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w tym odpowiedzią całkowitą, wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji oraz poprawia jakość życia, a wymienione powyżej korzyści mają charakter istotny klinicznie.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego
<b>Oceniana interwencja</b>	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitynib (<b>komparator główny</b>)</li> <li>• Tamsyrolimus (<b>komparator dodatkowy</b>)</li> </ul> Oba komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL.
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Analiza skuteczności</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),</li> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>• Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L)</li> </ul>
	<b>Analiza bezpieczeństwa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem,</li> <li>• SAE ogółem,</li> <li>• AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa</li> </ul>

## 2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo® [3].

## 3. Metodyka analizy klinicznej

### 3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- analiza jakościowa i ilościowa wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

### 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie randomizowanych badań klinicznych dla ocenianej interwencji i komparatorów. Z kolei drugą strategię ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dotyczących efektywności rzeczywistej oraz opracowań wtórnych dedykowanych ocenianej interwencji.

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).



Tabela 2.  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań w analizie klinicznej

Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)
Kryteria włączenia	<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.  <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i>
	<b>Interwencja</b>	<b>Niwolumab (Opdivo®)</b> w skojarzeniu z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. w pierwszej fazie leczenia: • niwolumab – w dawce 3 mg/kg podawany dożylnie przez 60 min. co 3 tygodnie (w przypadku pierwszych 4 dawek) • ipilimumab – w dawce 1 mg/kg podawany dożylnie przez 30 min. co 3 tygodnie (4 dawki) następnie: • niwolumab w 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tyg.
	<b>Komparator</b>	• Sunitynib – w dawce 50 mg podawany doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tyg. w 6-tygodniowym cyklu – <b>komparator główny</b> ; • Tamsyrolimus – w dawce 25 mg podawany dożylnie przez 30-60 min. raz w tygodniu – <b>komparator dodatkowy</b>
	<b>Punkty końcowe</b>	• Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L), • Bezpieczeństwo (AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa).
	<b>Metodyka</b>	• Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, • Badania przeprowadzone u ludzi, • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej  <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie wniosku pośredniego.</i>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	• Dawkowanie leków niezgodne z ChPL, • Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (abstraktu i/lub posteru), • Badania w schemacie naprzemiennym.	-

### 3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Obydwa przeszukania w elektronicznych bazach informacji medycznej zostały przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (DMP). Poprawność przeprowadzonych wyszukiwań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez innego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

#### 3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
  - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
  - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:

- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*),
- ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),
- PUO (Polska Unia Onkologii),
- Strony producentów (Bristol-Myers Squibb, Pfizer),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 19 marca 2019 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

### 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków (AZ, MMo, DMP). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu (etap II) włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii na tym etapie ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AST). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

## 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3], która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [3]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.1).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,

- populacji (liczebność, wiek, płeć, grupa ryzyka, rodzaj wcześniejszej terapii, status sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.2) [4].

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (AZ, MMo) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (MKS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AST).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych. W przypadku dostępności kilku źródeł dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

### 3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych w prezentowano w postaci parametrów względnych – (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości *p*. W analizie skuteczności w pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji docelowej pacjentów, a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników (np. w populacji nieco szerszej aniżeli definicja populacji docelowej). Wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności, chyba że w dokumentach źródłowych podawano inaczej, przy czym każdorazowo takie przypadki były opisywane w ramach niniejszej analizy klinicznej. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ), chyba, że podano inaczej. Wyniki analizy bezpieczeństwa w pierwszej kolejności analizowano w populacji o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (populacja docelowa), które uzupełniono danymi z populacji ogólnej badań. W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do

bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na poczet niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

Porównanie pośrednie pomiędzy wnioskowaną terapią a komparatorem dodatkowym (temsylolimus) przeprowadzono metodą zestawienia jakościowego, z uwagi na fakt, iż zastosowanie metody MTC (*mixed treatment comparison*) uznano za nieuprawnione. Szczegółowe powody braku możliwości zastosowania MTC w niniejszej analizie omówiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

[REDACTED]

## 4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

#### 4.1.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie **6 802** pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało **5 782** pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **112** publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia spełniły **2 badania RCT**, które opisano w 37 publikacjach.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji ( ) oraz tabelę (Tabela 3) z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej. W Aneksie przedstawiono badania wykluczone z przyczynami wykluczenia (Aneks E).

**Tabela 3.**  
Zestawienie badań RCT włączonych do niniejszej analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
<b>NIV + IPI</b>			
	Motzer 2018	Publikacja główna	[5]
	Cella 2019	Publikacja dodatkowa do badania CheckMate 214	[6]
	Betts 2018	Abstrakt do badania CheckMate 214	[7]
		Abstrakt do badania CheckMate 214	[8]
	Cella 2018	Poster do badania CheckMate 214	[9]
		Prezentacja do badania CheckMate 214	[10]
	EMA 2018	Raport EMA dla produktu leczniczego Opdivo® i Yervoy®	[11]
	Escudier 2017	Abstrakt do badania CheckMate 214	[12]
		Prezentacja do badania CheckMate 214	[13]
	George 2018	Poster do badania CheckMate 214	[14]
	Klijn 2018	Abstrakt do badania CheckMate 214	[15]
<b>CheckMate 214</b>	McDermott 2018	Abstrakt do badania CheckMate 214	[16]
	Motzer 2017	Abstrakt do badania CheckMate 214	[17]
	Motzer 2018	Prezentacja do badania CheckMate 214	[18]
	Rini 2018	Abstrakt do badania CheckMate 214	[19]
		Poster do badania CheckMate 214	[20]
		Abstrakt do badania CheckMate 214	[21]
	Tannir 2018	Poster do badania CheckMate 214	[22]
		Poster do badania CheckMate 214	[23]
		Prezentacja do badania CheckMate 214	[24]
	Tannir 2019	Poster do badania CheckMate 214	[25]
	Vyas 2018	Abstrakt do badania CheckMate 214	[26]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	NCT02231749	Raport clinicaltrials.gov do badania CheckMate 214	[27]
	CA209214 BMS	Raport do badania CheckMate 214	[28]
<b>TEMS vs IFN<math>\alpha</math></b>			
	Hudes 2007	Publikacja główna	[29]
	Alemao 2011	Publikacja dodatkowa do badania GLOBAL ARCC	[30]
	Bellmunt 2008	Publikacja dodatkowa do badania GLOBAL ARCC	[31]
	Dutcher 2009	Publikacja dodatkowa do badania GLOBAL ARCC	[32]
	Maroto 2011	Publikacja dodatkowa do badania GLOBAL ARCC	[33]
	Yang 2010	Publikacja dodatkowa do badania GLOBAL ARCC	[34]
<b>GLOBAL ARCC</b>	Zbrozek 2010	Publikacja dodatkowa do badania GLOBAL ARCC	[35]
	Hudes 2006	Abstrakt do badania GLOBAL ARCC	[36]
	Rajagopalan 2009	Abstrakt do badania GLOBAL ARCC	[37]
	Yang 2009	Abstrakt do badania GLOBAL ARCC	[38]
	Yang 2009	Abstrakt do badania GLOBAL ARCC	[39]
	NCT00065468	Raport clinicaltrials.gov	[40]
	3066K1-304-WW Pfizer	Raport do badania GLOBAL ARCC	[41]





#### **4.1.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych),**

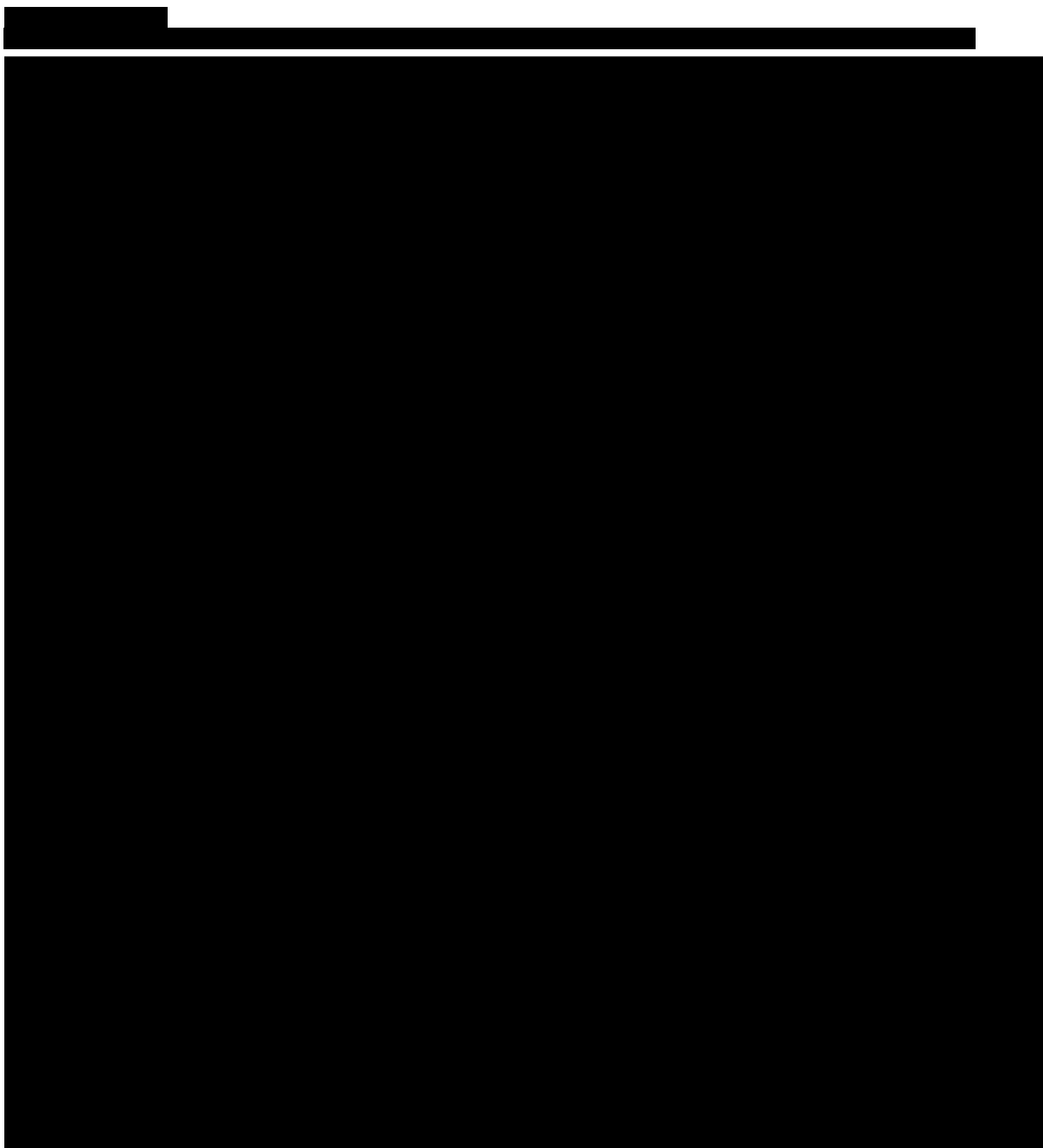
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie **1 399** pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało **917** pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **35** publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia spełniły **3 opracowania wtórne** (Lalani 2018, Laliman 2018, Wallis 2018), opublikowane w 4 dokumentach (Tabela 4).



Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji ( ). W Aneksie przedstawiono badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia (Aneks E).

**Tabela 4.**  
**Zestawienie przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Publikacja	Ref.
<b>Opracowania wtórne</b>		
Lalani 2018	Publ kacja główna	[42]
Laliman 2018	Poster	[43]
	Abstrakt	[44]
Wallis 2018	Publ kacja główna	[45]



## 5. Charakterystyka i ocena homogeniczności odnalezionych doniesień naukowych

### 5.1. NIV + IPI vs SUN (CheckMate 214)

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (CheckMate 214) opisane w 24 publikacjach, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej NIV + IPI względem SUN w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym, jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym bez względu na rokowanie (populacja szersza aniżeli definicja populacji docelowej).

Badanie zaprojektowano, jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT) wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody blokowej w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą region geograficzny oraz rokowanie wg skali IMDC. Zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej, a także ze względu różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych opcji. Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie i progresją podlegały ocenie przez niezależny komitet IRRC (np. PFS, ORR). Podsumowanie oceny dotyczącej ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono poniżej (Tabela 5) natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2).

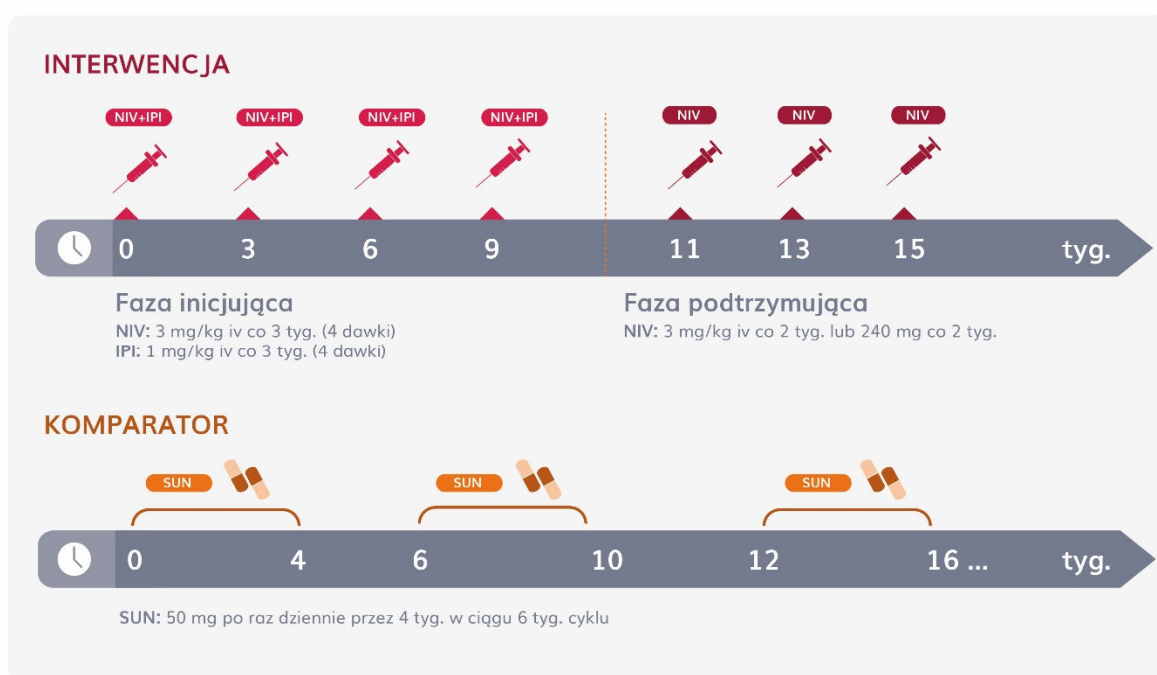
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (*coprimary end points*) były: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w grupie pacjentów z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym. Dodatkowo w badaniu oceniano ww. punkty w populacji ogólnej, a także w populacji z rokowaniem korzystnym w ramach analizy rozpoznawczej (*exploratory analysis*), ocenie podlegała także jakość życia oraz profil bezpieczeństwa, w opisie którego wykorzystano klasyfikację CTCAE v. 4.0. Wyniki skuteczności analizowano w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT, uwzględniając pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku. Ponadto w badaniu zostały zaprezentowane wyniki dla grupy chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (populacja docelowa), która została wyodrębniona na drodze randomizacji ze stratyfikacją. Badanie CheckMate 214 to nadal trwające badanie kliniczne, dla którego przewidywana data zakończenia (wg *clinicaltrial.gov*) przypada na 30 września 2019 roku [27]. Uzyskane w badaniu CheckMate 214 wyniki analizowano w ramach kilku analiz cząstkowych – analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017 r. (mediana OB: 25,2 mies.), analiza II: data odcięcia 1 III 2018 (mediana: bd), analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018 (mediana OB: 32,4 mies.) Badanie ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy terapiami – testowano hipotezę *superiority*. Sponsorem badania była firma Bristol-Meyers Squibb oraz Ono Pharmaceutical Co. Ltd.

Do badania włączono 1 096 pacjentów, przy czym chorzy z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym stanowili blisko 80% populacji badania (847 pacjentów). Średni wiek pacjentów w grupie pośredniego i niekorzystnego ryzyka wynosił ok. 62 lata, mężczyźni stanowili ok. 73% grupy badanej. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu cechowali się dobrym stanem ogólnym (kwalifikowano pacjentów uzyskujących  $\geq 70$  punktów w klasyfikacji Karnofsky'ego). U ponad 99% pacjentów nie zastosowano wcześniej terapii systemowej, natomiast u ok. 78% pacjentów przeprowadzono wcześniej nefrektomię.

Pacjenci w grupie badanej otrzymywali niwolumab w terapii skojarzonej z ipilimumabem, a chorzy w grupie kontrolnej stosowali sunitynib. Schemat dawkowania NIV + IPI obejmował fazę indukującą oraz fazę podtrzymującą (Rysunek 3). W badaniu dopuszczono stosowanie kointerwencji, w tym kortykosteroidów (ekwiwalent prednizonu w dawce  $\leq 10$  mg/dobę) i leczenia objawowego. Leczenie kontynuowane było do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 6), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz. B.1).

**Rysunek 3.**  
Schemat leczenia w grupie badanej i w grupie kontrolnej w badaniu CheckMate 214



## 5.2. TEMS vs IFN $\alpha$ (GLOBAL ARCC)

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (GLOBAL ARCC) opisane w 13 publikacjach, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii TEM oraz TEM + IFN $\alpha$  względem terapii IFN $\alpha$  w populacji

pacjentów wcześniej nieleczonych z uogólnionym rakiem nerkowokomórkowym (bez względu na typ histologiczny) o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (populacja szersza aniżeli definicja populacji docelowej).

Badanie GLOBAL ARCC (podobnie CheckMate 214) zaprojektowano, jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT), wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody blokowej w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą region geograficzny oraz przebytą nefrektomię. W badaniu nie podano informacji o ukryciu kodu alokacji. Nie zastosowano również zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej, a także ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych opcji. W badaniu przeżycie wolne od progresji (PFS) było oceniane w zaślepionym ośrodku. Podsumowanie oceny dotyczącej ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono poniżej (Tabela 5) natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu GLOBAL ARCC było przeżycie całkowite (OS), dodatkowo ocenie podlegały przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia oraz profil bezpieczeństwa, który opisano z wykorzystaniem klasyfikacji CTCAE v 3.0. Wyniki skuteczności analizowano w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT tj. pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku. Badanie GLOBAL ARCC ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy terapiami – testowano hipotezę *superiority*. Sponsorem badania była firma Pfizer.

W badaniu GLOBAL ARCC uczestniczyło 416 chorych (łącznie liczba pacjentów w grupie TEM i IFN). Średni wiek pacjentów był zbliżony do wieku pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 214 i wynosił ok. 59 lat, a mężczyźni stanowili ok. 69% chorych. W przeciwieństwie do badania CheckMate 214 w badaniu GLOBAL ARCC większość pacjentów (ok. 82%) charakteryzowała się gorszym stanem ogólnym ( $\leq 70$  według klasyfikacji Karnofsky'ego), a także gorszym rokowaniem. W badaniu GLOBAL ARCC pacjenci z niekorzystnej grupy ryzyka stanowili ok. 72%, natomiast z pośredniej 28%. Żaden z pacjentów nie otrzymał terapii systemowej przed rozpoczęciem badania. W badaniu GLOBAL ARCC u ok. 67% pacjentów przeprowadzono wcześniej nefrektomię.

W grupie badanej pacjenci otrzymywali temsyrolimus w dawce 25 mg co tydzień przez 30 min., natomiast w grupie kontrolnej IFN $\alpha$  podskórnym w dawce 3–18 mln j.m. trzy razy w tyg. Dopuszczano modyfikację dawkowania IFN $\alpha$  w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zależności od ich rodzaju i nasilenia. W badaniu dopuszczono stosowanie kointerwencji, w tym profilaktykę reakcji alergicznych przed podaniem TEM.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 6), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (B.1).

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane**

Obszar	CheckMate 214	GLOBAL ARCC
Proces randomizacji	N	N
Ukrycie kodu alokacji	N	NJ
Zaślepienie pacjentów i personelu	W	W
Zaślepienie oceny wyników	N	N
Kompletność danych	N	NJ
Selektywne raportowanie wyników	N	N
Inne	N	N

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, [ ] – [ ]

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka pacjentów włączonych do badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej**

Badanie	N	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	ccRCC [%]	Grupa rokownicza [%] <sup>b</sup>				KPS [%]	Stadium IV [%]	Wcześniejsze leczenie [%]		
					Skala	Korzystne	Pośrednie	Niekorzystne			Nefrektomia	Radioterapia	
<b>NIV + IPI vs SUN</b>													
<b>CheckMate214 (p. docelowa)</b>	425 vs 422	62 vs 61	74 vs 71	100	IMDC	0 vs 0	79 vs 79	21 vs 21	>70	100	bd	80 vs 76	12 vs 12
									≤70	0			
<b>CheckMate214 (p. ogólna)</b>	550 vs 546	62 vs 62	75 vs 72	100	IMDC	23 vs 23	61 vs 61	17 vs 16	>70	100	bd	82 vs 80	11 vs 13
									≤70	0			
<b>TEMS vs IFNα</b>													
<b>GLOBAL ARCC</b>	209 vs 207	58 vs 60	66 vs 71	81 vs 82	MSKCC	0 vs 0	31 vs 24	69 vs 76	>70	20 vs 16	100	66 vs 67	bd vs bd
									≤70	80 vs 83			

KPS – stan sprawności ogólnej wg skali Karnofsky'ego (*Karnofsky Performance Status*)

a) Pacjenci z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym.

b) W badaniu CheckMate 214 rokowanie oceniano wg skali IMDC a w badaniu GLOBAL ARCC w skali MSKCC.

### 5.3. Ocena homogeniczności

W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego, do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 2 badania, spośród których jedno w sposób bezpośredni porównywało ocenianą interwencję względem sunitynibu (CheckMate 214), natomiast w drugim oceniono temsyrolimus względem IFN $\alpha$ .

Opisane powyżej badania CheckMate 214 (Rozdz. 5.1) oraz GLOBAL ARCC (Rozdz.5.2) cechowały się zbliżoną metodyką – były to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne w układzie grup równoległych. Szczegółowa analiza homogeniczności wskazała jednak na występowanie istotnej niejednorodności pomiędzy zidentyfikowanymi pracami, zwłaszcza w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Najważniejsze różnice dostrzegalne są w zakresie sposobu oceny rokowania: w badaniu CheckMate 214 użyto skali IMDC, natomiast w badaniu GLOBAL ARCC MSKCC, a także w obrębie rozkładu grup rokowniczych w poszczególnych pracach. W badaniu CheckMate 214 pacjenci z rokowaniem pośrednim mieli największy udział w badaniu (61%), natomiast pacjenci z rokowaniem pośrednim stanowili ok. 17%. W podgrupie pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym odsetki te wynosiły odpowiednio 79% oraz 21%. Z kolei w badaniu GLOBAL ARCC zdecydowaną większość stanowili pacjenci o niekorzystnym rokowaniu (ok. 73%), natomiast znacznie mniej pacjentów przypisano do pośredniej grupy ryzyka (ok. 27%).

Istotną heterogeniczność obserwowano także w zakresie rozkładu odsetka pacjentów w poszczególnych stanach sprawności ogólnej, odsetka pacjentów po nefrektomii czy odsetka pacjentów z jasnokomórkowym typem histologicznym nowotworu. Pacjenci uczestniczący w badaniu GLOBAL ARCC cechowali się znacznie gorszym stanem sprawności ogólnej niż pacjenci z badania CheckMate 214, co wynika z faktu, iż wszyscy pacjenci w badaniu CheckMate 214 posiadali wynik wg skali Karnofsky'ego >70, natomiast w badaniu GLOBAL ARCC większość stanowili pacjenci o wyniku w skali Karnofsky'ego  $\leq$ 70 (ok. 81%). Ponadto, w badaniu GLOBAL ARCC, w przeciwieństwie do badania CheckMate 214, uczestniczyli pacjenci o niejasnokomórkowym typie histologicznym nowotworu (ok. 19%), jak również rzadziej u pacjentów z badania GLOBAL ARCC wykonywano nefrektomię w ramach wcześniejszego leczenia (ok. 66%) (Tabela 6).

Mając na uwadze istnienie powyższych niejednorodności, wnioskowanie pośrednie ograniczono do zestawienia jakościowego wyników.



## 6. Wyniki analizy klinicznej porównania NIV + IPI vs SUN w populacji z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem

### 6.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki wszystkich opublikowanych analiz cząstkowych wskazują na istotną statystycznie przewagę NIV + IPI nad SUN w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem. Zgodnie z danymi z najnowszej analizy cząstkowej, w grupie stosującej NIV + IPI nie osiągnięto mediany OS, natomiast wartość hazardu względnego (HR = 0,66 [95%CI: 0,54; 0,80]) wskazuje, iż stosowanie NIV + IPI wydłuża przeżycie całkowite względem SUN o 34% (Tabela 7, Wykres 1). Ponadto, estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w kolejnych okresach obserwacji było wyższe w grupie otrzymującej NIV + IPI niż w grupie leczonej SUN. Różnica ta była szczególnie widoczna w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. począwszy od 18 mies. obserwacji, gdzie utrzymywała się na poziomie 13–14% na korzyść NIV + IPI (Tabela 8). Również ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe u pacjentów leczonych NIV + IPI niż SUN, niezależnie od grupy rokowniczej (rokowanie pośrednie, niekorzystne, pośrednie/niekorzystne) (Tabela 9).

Tabela 7.

Przeżycie całkowite w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [99,8% CI] <sup>a</sup>	
I: 7 VIII 2017 / 25,2	425	NR [28,2; NE]	422	26,0 [22,1; NE]	<b>0,63 [0,44; 0,89]</b>	<0,001
II: 1 III 2018 / bd <sup>b</sup>	425	NR [32,5; NE]	422	27,0 [22;1; 35,0]	<b>0,66 [0,48; 0,91]<sup>c</sup></b>	<0,0001
III: 6 VIII 2018 / 32,4	425	NR [35,6; NE]	422	26,6 [22,1; 33,4]	<b>0,66 [0,54; 0,80]<sup>d</sup></b>	<0,0001

NE – nie do oszacowania (*not estimable*) NR – nie osiągnięto (*not reached*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Minimalny okres obserwacji: 24 mies.

c) HR [95% CI] = **0,66 [0,54; 0,81]**.

d) HR [95% CI].

Tabela 8.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

OB [mies.]	NIV + IPI	SUN
	% [95% CI]	% [95% CI]
6	89,5 [86,1; 92,1]	86,2 [82,4; 89,1]
12	80,1 [75,9; 83,6]	72,1 [67,4; 76,2]
18	74,3 [69,8; 78,2]	59,9 [54,9; 64,5]
24	66,5 [61,8; 70,9]	52,9 [47,9; 57,7]
30	60 [bd]	47 [bd]

Tabela 9.

Ryzyko zgonu w badaniu CheckMate214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Podgrupa	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	
I: 7 VIII 2017 / 25,2	pośrednie	87/314 (28)	121/317 (38)	<b>0,62 [0,44; 0,87]<sup>a</sup></b>	<b>NNT = 10 [6; 32]</b>	bd
	niekorzystne	52/102 (51)	66/97 (68)	<b>0,49 [0,27; 0,87]<sup>b</sup></b>	<b>NNT = 6 [4; 28]</b>	
	pośrednie i niekorzystne	140/425 (33)	188/422 (45)	<b>0,61 [0,46; 0,81]<sup>c</sup></b>	<b>NNT = 9 [6; 20]</b>	
II: 1 III 2018 / bd <sup>d</sup>	pośrednie i niekorzystne	166/425 (39)	209/422 (50)	<b>0,65 [0,50; 0,86]</b>	<b>NNT = 10 [6; 27]</b>	bd

a) HR = 0,66 [0,50; 0,87].

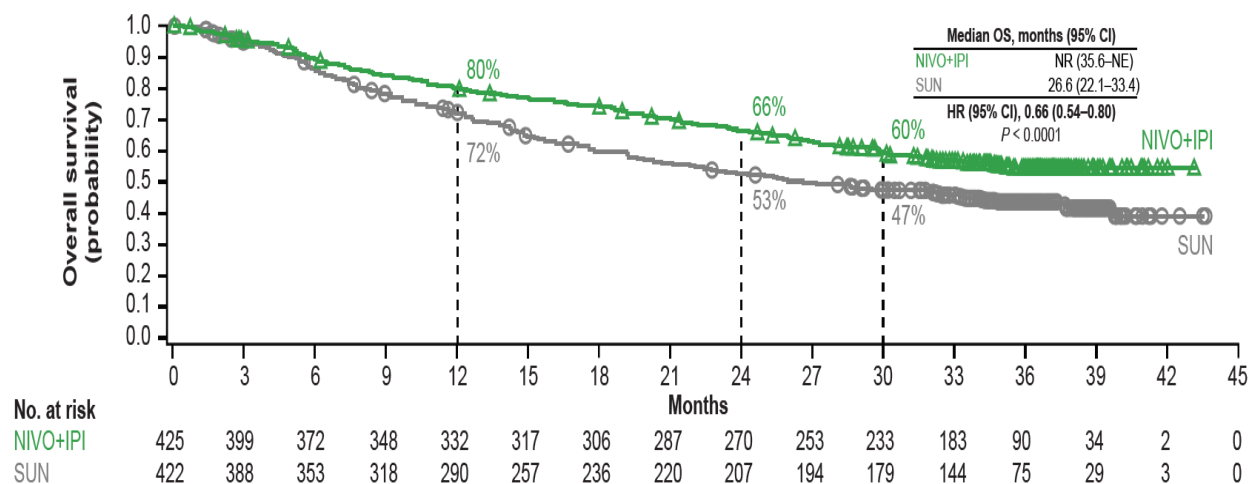
b) HR = 0,57 [0,39; 0,82].

c) HR = 0,66 [0,53; 0,82].

d) Minimalny okres obserwacji: 24 mies.

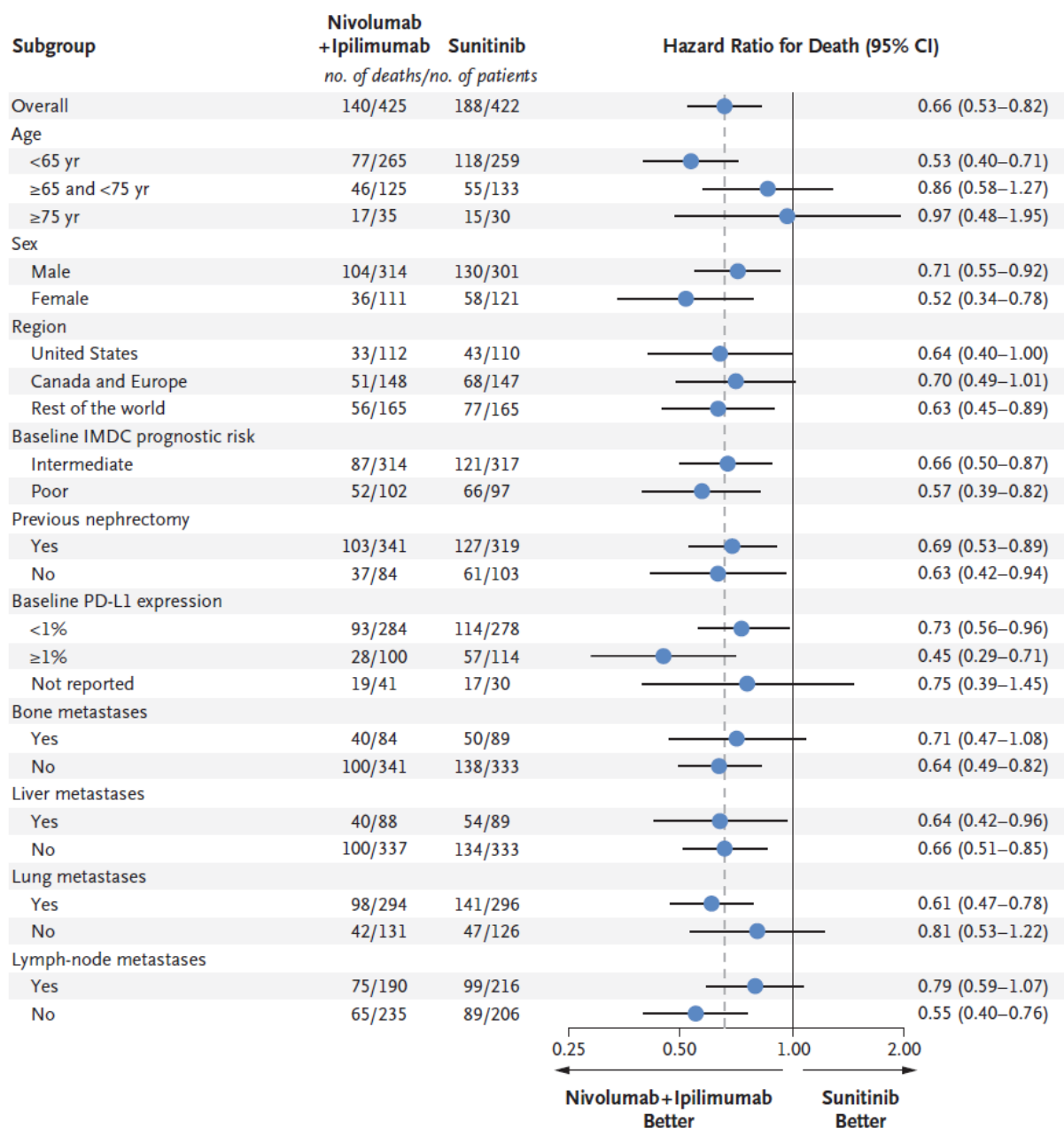
Wykres 1.

Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)



**Rysunek 4.**

**Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB: 25,2 mies.)**



## 6.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, iż w ocenie badacza stosowanie NIV + IPI w porównaniu z SUN przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym. Wartość hazardu względnego (HR = 0,77 [0,65; 0,90]) wskazuje, iż stosowanie NIV + IPI jest związane ze zmniejszeniem ryzyka progresji choroby o 23% (Tabela 10, Wykres 2). Wprawdzie w I analizie cząstkowej (mediana OB: 25,2 mies.) nie uzyskano istotnych statystycznie w ocenie niezależnej komisji radiologicznej (IRRC,

*Independent Radiologist Review Committee*), jednakże należy zwrócić uwagę, że przy ocenie zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria, tj. dla oceny istotności statystycznej przyjęto  $\alpha = 0,09\%$  ( $p = 0,009$ ) (Tabela 10). W grupie stosującej NIV + IPI obserwowano również większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji niż w grupie stosującej SUN w kolejnych punktach czasowych. Różnica ta w szczególności była widoczna w dłuższym horyzoncie czasowym (24 i 30 mies.) i wynosiła 12–13% (Tabela 11).

Tabela 10.

**Przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC**

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	p <sup>a</sup>
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [99,1% CI] <sup>a</sup>	
<b>I: 7 VIII 2017 / 25,2</b>	IRRC	425	11,6 [8,7; 15,5]	422	8,4 [7,0; 10,8]	0,82 [0,64; 1,05]	0,0331 <sup>b</sup>
<b>III: 6 VIII 2018 / 32,4</b>	OBa	425	8,2 [6,9; 10,0]	422	8,3 [7,0; 8,8]	<b>0,77 [0,65; 0,90]<sup>c</sup></b>	0,0014

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Różnica między grupami nie przekroczyła zdefiniowanego progu istotności ustanowionego na  $p=0,009$ .

c) HR [95% CI].

Tabela 11.

**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC**

OB (mies.)	Ocena	NIV + IPI	SUN
		% [95% CI]	% [95% CI]
<b>12</b>	IRRC	49,6 [bd]	42,6 [bd]
	OBa	41 [bd]	36 [bd]
<b>24</b>	OBa	30 [bd]	17 [bd]
<b>30</b>	OBa	28 [bd]	12 [bd]

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1

Tabela 12.

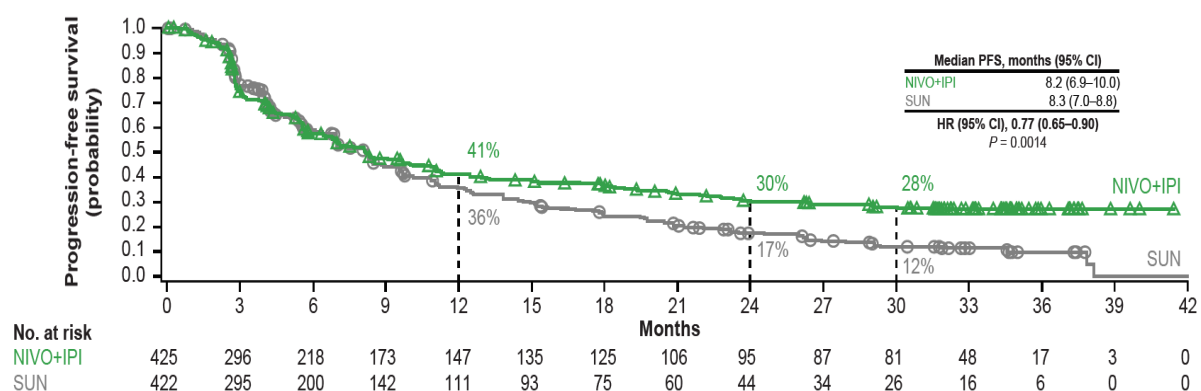
**Ryzyko progresji lub zgonu w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC**

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>I: 7 VIII 2017 / 25,2</b>	IRRC	228/425 (54)	228/422 (54)	0,98 [0,75; 1,29]	-0,004 [-0,07; 0,06]	bd

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej

**Wykres 2.**

**Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza badania CheckMate 214 dla porównania NIVO + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)**



### 6.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki odpowiedzi na leczenie w ocenie IRRC dla mediany OB 25,2 mies. wskazują, iż u pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem leczonych NIVO + IPI prawie 2-krotnie częściej dochodzi do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) niż u pacjentów leczonych SUN. Istotną statystycznie przewagę NIVO + IPI nad SUN uzyskiwano zarówno w przypadku odpowiedzi częściowej (PR), jak i całkowitej (CR). U pacjentów leczonych NIVO + IPI istotnie statystycznie rzadziej niż w przypadku SUN obserwowano natomiast stabilizację choroby, przy czym obserwowana różnica w odsetkach pacjentów wynikała z częstszego uzyskiwania ogólnych odpowiedzi w przypadku NIVO + IPI (Tabela 13).

Analogiczne wyniki świadczące o istotnej statystycznie przewadze stosowania NIVO + IPI nad SUN w odniesieniu do ogólnych, częściowych i całkowitych odpowiedzi na leczenie uzyskano także w przypadku oceny badacza dla mediany OB 25,2 mies., jak i dla mediany OB wynoszącej 32,4 mies. (Tabela 14). W najdłuższej dostępnej analizie cząstkowej potwierdzono przewagę NIVO + IPI względem SUN również w zakresie odsetka pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie (OnR, *ongoing response*). W obydwu analizach cząstkowych dla odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza obserwowano istotnie statystycznie niższe odsetki pacjentów ze stabilizacją choroby oraz wyższe odsetki z progresją choroby u pacjentów leczonych NIVO + IPI względem SUN, przy czym należy zauważyć, iż różnica ta najpewniej wynika z częstszego uzyskiwania odpowiedzi ogólnych w grupie NIVO + IPI (Tabela 14).

W grupie leczonej NIVO + IPI obserwowano również numerycznie krótszą medianę czasu do odpowiedzi na leczenie (TTR, *time to treatment response*) oraz dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR, *duration of response*) niż w grupie leczonej SUN (Tabela 15, Tabela 16, Wykres 3). W przeciwieństwie do pacjentów leczonych SUN, wśród pacjentów leczonych NIVO + IPI mediana DR nie została osiągnięta.

Tabela 13.

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji radiologicznej (IRRC) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV+IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Punkt końcowy	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB: 25,2 mies.</b>					
<b>ORR</b>	177/425 (42)	112/422 (27)	<b>1,98 [1,48; 2,64]</b>	<b>NNT = 7 [5; 12]</b>	<0,001
<b>CR</b>	40/425 (9)	5/422 (1)	<b>8,66 [3,38; 22,18]</b>	<b>NNT = 13 [9; 19]</b>	<0,001 <sup>b</sup>
<b>PR</b>	137/425 (32)	107/422 (25)	<b>1,40 [1,04; 1,89]</b>	<b>NNT = 15 [8; 126]</b>	bd
<b>SD</b>	133/425 (31)	188/422 (45)	<b>0,57 [0,43; 0,75]</b>	<b>NNH = 7 [5; 14]</b>	bd
<b>PD</b>	83/425 (20)	72/422 (17)	1,18 [0,83; 1,67]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd
<b>UtD/NR</b>	32/425 (8)	50/422 (12)	<b>0,61 [0,38; 0,97]</b>	<b>NNT = 24 [13; 291]</b>	bd
<b>OnR</b>	128/177 (72)	71/112 (63)	1,51 [0,91; 2,50]	0,09 [-0,02; 0,20]	bd

OnR – pacjenci w trakcie odpowiedzi (*ongoing response*), UtD/NR – niemożliwe do określenia/nieraportowane (*unable to determine/not reported*)

a) Wyniki raportowane przez autorów badania

b) Eksploracyjny charakter analizy.

Tabela 14.

Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (OBA) na podstawie RECIST v1.1 w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV+IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Punkt końcowy	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Analiza I: data odcięcia 7 VII 2017, mediana OB: 25,2 mies.</b>					
<b>ORR</b>	174 <sup>b</sup> /425 (41)	118 <sup>b</sup> /422 (28)	<b>1,79 [1,34; 2,38]</b>	<b>NNT = 8 [6; 16]</b>	<0,001
<b>CR</b>	45/425 (11)	5/422 (1)	<b>9,88 [3,88; 25,14]</b>	<b>NNT = 11 [8; 16]</b>	bd
<b>PR</b>	129/425 (30)	114/422 (27)	1,18 [0,87; 1,59]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd
<b>SD</b>	113/425 (27)	179/422 (42)	<b>0,49 [0,37; 0,66]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>	bd
<b>PD</b>	107/425 (25)	80/422 (19)	<b>1,44 [1,04; 2,00]</b>	<b>NNH = 16 [8; 153]</b>	bd
<b>UtD/NR</b>	31/425 (7)	44/422 (10)	0,68 [0,42; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
<b>Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB 32,4 mies.</b>					
<b>ORR</b>	178/425 (42)	124/422 (29)	<b>1,73 [1,30; 2,30]</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>	0,0001
<b>CR</b>	48/425 (11)	5/422 (1)	<b>10,62 [4,18; 26,95]</b>	<b>NNT = 10 [8; 15]</b>	bd
<b>PR</b>	130/425 (31)	119/422 (28)	1,12 [0,83; 1,51]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
<b>SD</b>	110/425 (26)	174/422 (41)	<b>0,50 [0,37; 0,67]</b>	<b>NNH = 6 [4; 11]</b>	bd
<b>PD</b>	106/425 (25)	80/422 (19)	<b>1,42 [1,02; 1,97]</b>	<b>NNH = 16 [8; 235]</b>	bd
<b>UtD/NR</b>	31/425 (7)	44/422 (10)	0,68 [0,42; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
<b>OnR</b>	104/176 (59) <sup>c</sup>	43/124 (35)	<b>2,72 [1,69; 4,38]</b>	<b>NNT = 5 [3; 8]</b>	bd
<b>OnCR</b>	42/48 (88)	4/5 (80)	1,75 [0,17; 18,39]	0,07 [-0,29; 0,44]	bd

OnCR – pacjenci w trakcie odpowiedzi (*ongoing complete response*); OnR – pacjenci w trakcie odpowiedzi (*ongoing response*), UtD/NR – niemożliwe do określenia/nieraportowane (*unable to determine/not reported*)

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

b) Obliczenia własne.

c) Trwanie odpowiedzi nie mogło zostać ocenione u 2 pacjentów z odpowiedzią częściową z powodu braku daty wystąpienia częściowej odpowiedzi.

Tabela 15.

Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	
		N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI]	p
I: 7 VIII 2017/ 25,2	IRRC	177	2,8 (0,9–11,3)	112	3,0 (0,6–15,0)	bd	bd
III: 6 VIII 2018/ 32,4	OBa	176 <sup>a</sup>	2,8 (2,0–32,5)	124	4,0 (1,9–23,5)	bd	bd

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza

a) Czas do odpowiedzi nie mógł być oceniony u 2 pacjentów z odpowiedzią częściową z powodu braku daty wystąpienia częściowej odpowiedzi.

Tabela 16.

Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

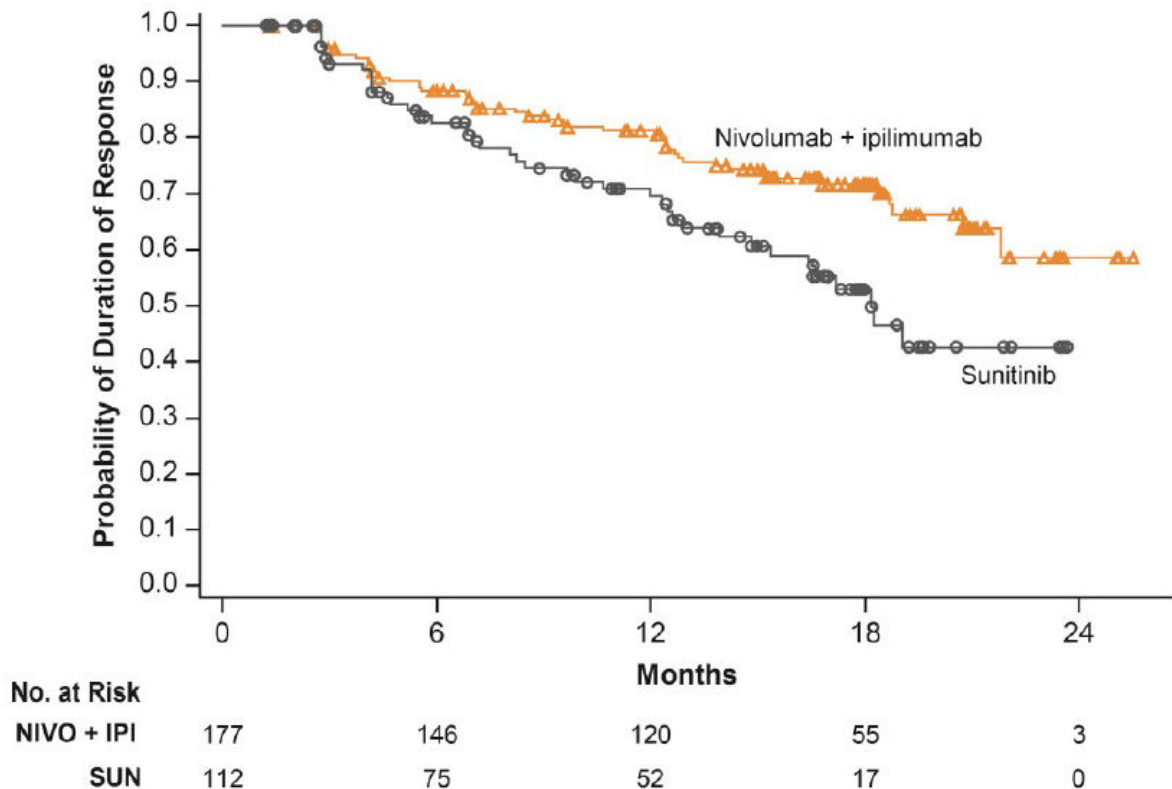
Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	p
I: 7 VIII 2017 / 25,2	IRRC	177	NR [21,8; NE]	112	18,2 [14,8; NE]	bd	bd
III: 6 VIII 2018 / 32,4	OBa	176 <sup>a</sup>	NR [24,7; NE]	124	13,0 [11,0; 18,0]	bd	bd

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; NE – nie do oszacowania (*not estimable*) NR – nie osiągnięto (*not reached*); OBa – ocena badacza;

a) Czas trwania odpowiedzi nie mógł być oceniony u 2 pacjentów z odpowiedzią częściową z powodu braku daty wystąpienia częściowej odpowiedzi.

Wykres 3.

Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu CheckMate 214 (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)



## 6.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu CheckMate 214 oceniono przy użyciu trzech kwestionariuszy: FKSI-19 (*Functional Assessment Symptom Index-19*), FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) oraz EQ-5D-3L (*the European Quality of life questionnaire – 5 dimensions – 3 levels*) z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, *mixed-model repeated measures*).

Wyniki jakości życia dla poszczególnych okresów obserwacji wskazują, iż terapia NIV + IPI związana jest z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem SUN w odniesieniu do zmiany ogólnych wyników kwestionariuszy FKSI-19 oraz FACT-G po 6- oraz 24 mies. oraz większości ocenianych domen obydwu kwestionariuszy po 6 mies. obserwacji (Tabela 17, Wykres 4, Wykres 5). Brak różnic pomiędzy NIV + IPI a SUN odnotowano wyłącznie w odniesieniu do domeny emocjonalnej objawów związanych z chorobą (DRS, *disease-related symptoms*) w kwestionariuszu FKSI-19 oraz w odniesieniu do domeny dobrostanu społecznego/rodzinnego w kwestionariuszu FACT-G po 6 mies. obserwacji. Istotną statystycznie przewagę stosowania NIV + IPI nad SUN obserwowano także w przypadku zmiany wyniku dla indeksu użyteczności oraz skali wzrokowo-analogowej (VAS, *visual-analog scale*) kwestionariusza EQ-5D-3L w 6-mies. okresie obserwacji, przy czym różnica ta nie została utrzymana w dłuższym horyzoncie czasowym (Tabela 17, Wykres 6).

O przewadze stosowania NIV + IPI względem SUN dodatkowo świadczy istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia w ramach kwestionariuszy FKSI-19 oraz FACT-G, a także ich poszczególnych domen oraz czasu do pogorszenia wyniku jakości życia w ramach indeksu użyteczności oraz skali VAS w kwestionariuszu EQ-5D-3L (Tabela 18).

**Tabela 17.** Zmiana jakości życia w ramach analizy MMRM (*mixed-model repeated measures*) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Domena	OB (mies.)	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	p <sup>b</sup>
		N	LSM* (SE)	N	LSM* (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>FKSI-19</b>							
<b>Ogółem</b>	6	bd	1,65 (0,56)	bd	-1,9 (0,57)	<b>3,55 [2,10; 5,00]</b>	<0,0001
	24	bd	4,00 [1,91; 6,09] <sup>c</sup>	bd	-3,14 [-6,03; -0,25] <sup>f</sup>	<b>7,14 [3,57; 10,71]</b>	<0,0001
<b>Fizyczne DRS</b>	6	bd	1,00 (0,35)	bd	-0,48 (0,35)	<b>1,47 [0,57; 2,37]</b>	0,0013
<b>Emocjonalne DRS</b>	6	bd	0,66 (0,07)	bd	0,51 (0,07)	0,15 [-0,03; 0,33]	0,0802
<b>Skutki uboczne leczenia</b>	6	bd	-0,37 (0,11)	bd	-1,64 (0,12)	<b>1,26 [0,97; 1,55]</b>	<0,0001
<b>Dobrostan czynnościowy</b>	6	bd	0,20 (0,18)	bd	-0,48 (0,19)	<b>0,68 [0,21; 1,15]</b>	0,0058
<b>FACT-G</b>							
<b>Ogółem</b>	6	bd	1,52 (0,83)	bd	-2,19 (0,85)	<b>3,71 [1,51; 5,91]</b>	0,0009
	24	bd	4,77 [1,73; 7,82] <sup>c</sup>	bd	-4,32 [-8,54; -0,11] <sup>f</sup>	<b>9,09 [3,89; 14,29]</b>	0,0005
<b>Dobrostan fizyczny</b>	6	bd	-0,31 (0,27)	bd	-1,94 (0,27)	<b>1,63 [0,94; 2,32]</b>	<0,0001
<b>Dobrostan czynnościowy</b>	6	bd	0,35 (0,35)	bd	-0,82 (0,36)	<b>1,16 [0,24; 2,08]</b>	0,0138
<b>Dobrostan emocjonalny</b>	6	bd	1,79 (0,23)	bd	1,18 (0,23)	<b>0,61 [0,002; 1,22]</b>	0,0460



Domena	OB (mies.)	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	p <sup>b</sup>
		N	LSM* (SE)	N	LSM* (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Dobrostan społeczny/rodzinny</b>	6	bd	-0,03 (0,28)	bd	-0,42 (0,28)	0,39 [-0,34; 1,12]	0,2930
<b>EQ-5D-3L</b>							
<b>Indeks użyteczności</b>	6	bd	0,02 (0,01)	bd	-0,02 (0,01)	<b>0,04 [0,001; 0,08]</b>	0,0234
	24	bd	0,04 [-0,01; 0,09] <sup>c</sup>	bd	-0,04 [-0,11; 0,03] <sup>c</sup>	0,08 [-0,01; 0,17]	0,07
<b>Skala wzrokowo-analogowa (VAS)</b>	6	bd	5,51 (1,35)	bd	1,27 (1,39)	<b>4,24 [0,71; 7,77]</b>	0,0190
	24	bd	10,07 [4,35; 15,80] <sup>c</sup>	bd	6,40 [-1,36; 14,16] <sup>c</sup>	3,67 [-5,97; 13,31]	0,45

\* Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least square mean*), chyba, że zaznaczono inaczej; DRS – *disease-related symptoms* – objawy związane z chorobą

a) Wartość raportowana przez autorów badania, 95% CI obliczony na podstawie wartości SE.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

c) Średnia [95% CI].

Tabela 18.

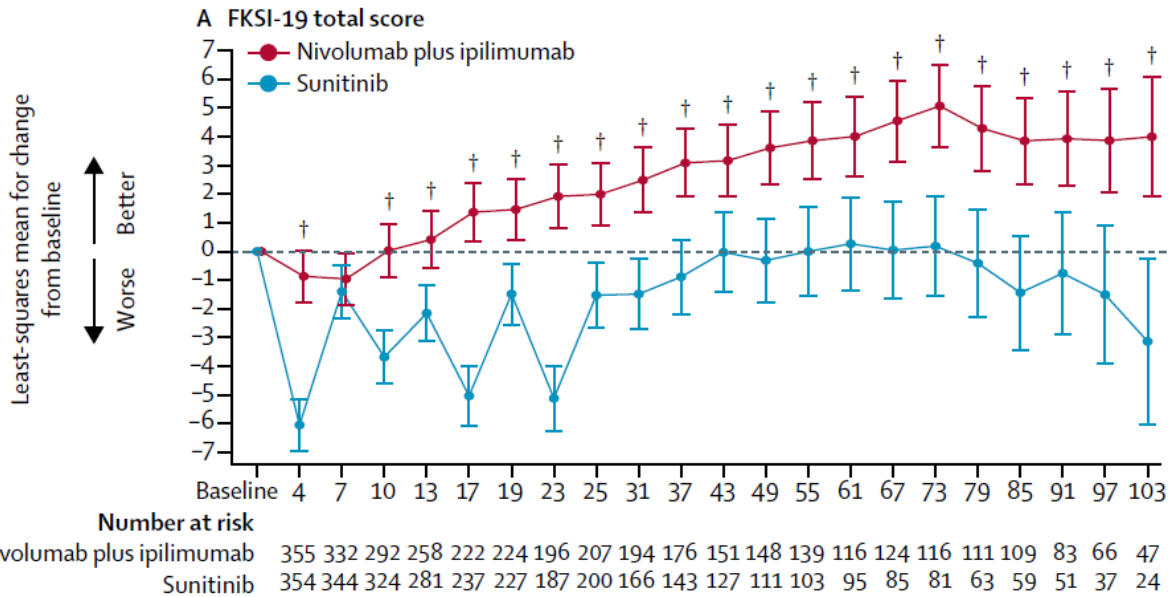
Czasy do pogorszenia wyników jakości życia w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB: 25,2 mies.)

Domena	N	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	p <sup>a</sup>
		Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>		
<b>TTD jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19</b>							
<b>Ogółem</b>	425	2,17 [1,87; 2,89]	422	0,95 [0,85; 1,02]	<b>0,54 [0,46; 0,63]</b>	<0,0001	
<b>DRS</b>	425	3,09 [2,79; 4,37]	422	1,51 [1,41; 2,10]	<b>0,66 [0,56; 0,78]</b>	bd	
<b>Fizyczne DRS</b>	425	4,40 [3,02; 5,59]	422	1,54 [1,41; 2,14]	<b>0,58 [0,48; 0,69]</b>	bd	
<b>Emocjonalne DRS</b>	425	26,38 [16,82; NE]	422	21,91 [11,07; NE]	0,90 [0,72; 1,12]	bd	
<b>Skutki uboczne leczenia</b>	425	2,10 [1,68; 2,23]	422	0,82 [0,82; 0,89]	<b>0,45 [0,38; 0,53]</b>	bd	
<b>Dobrostan czynnościowy</b>	425	2,20 [1,68; 2,83]	422	1,41 [1,02; 1,54]	<b>0,77 [0,66; 0,91]</b>	bd	
<b>TTD jakości życia wg kwestionariusza FACT-G</b>							
<b>Ogółem</b>	425	5,59 [4,27; 9,73]	422	2,17 [1,77; 2,86]	<b>0,63 [0,52; 0,75]</b>	<0,0001	
<b>Dobrostan fizyczny</b>	425	3,81 [2,92; 4,90]	422	1,05 [0,95; 1,45]	<b>0,51 [0,43; 0,60]</b>	bd	
<b>Dobrostan czynnościowy</b>	425	5,19 [3,75; 6,80]	422	2,33 [2,10; 3,68]	<b>0,73 [0,61; 0,88]</b>	bd	
<b>Dobrostan emocjonalny</b>	425	NR [NE; NE]	422	16,23 [8,31; 23,56]	0,83 [0,67; 1,03]	bd	
<b>Dobrostan społeczny/rodzinny</b>	425	8,35 [5,52; 12,91]	422	6,93 [4,40; 15,24]	0,97 [0,80; 1,19]	bd	
<b>TTD jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L</b>							
<b>Indeks użyteczności</b>	425	4,9 [3,7; 7,0]	422	2,2 [1,6; 2,4]	<b>0,67 [0,57; 0,80]</b>	bd	
<b>Skala wzrokowo-analogowa (VAS)</b>	425	4,2 [2,9; 5,1]	422	2,1 [1,4; 2,3]	<b>0,75 [0,63; 0,89]</b>	0,0016	

DRS – *disease-related symptoms* – objawy związane z chorobą; NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); NR – nie osiągnięto (*not reached*) OKRES OBSERWACJI: 103 tyg.

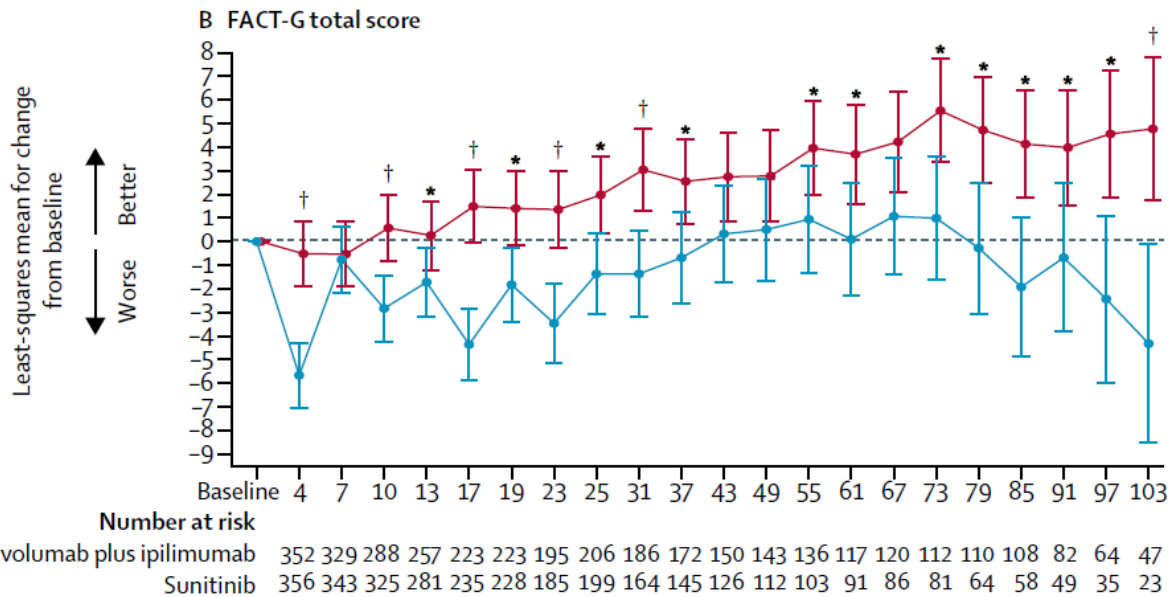
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

**Wykres 4.**  
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FKSI-19 (analiza MMRM)



† Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,001$ ).

**Wykres 5.**  
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FACT-G (analiza MMRM)

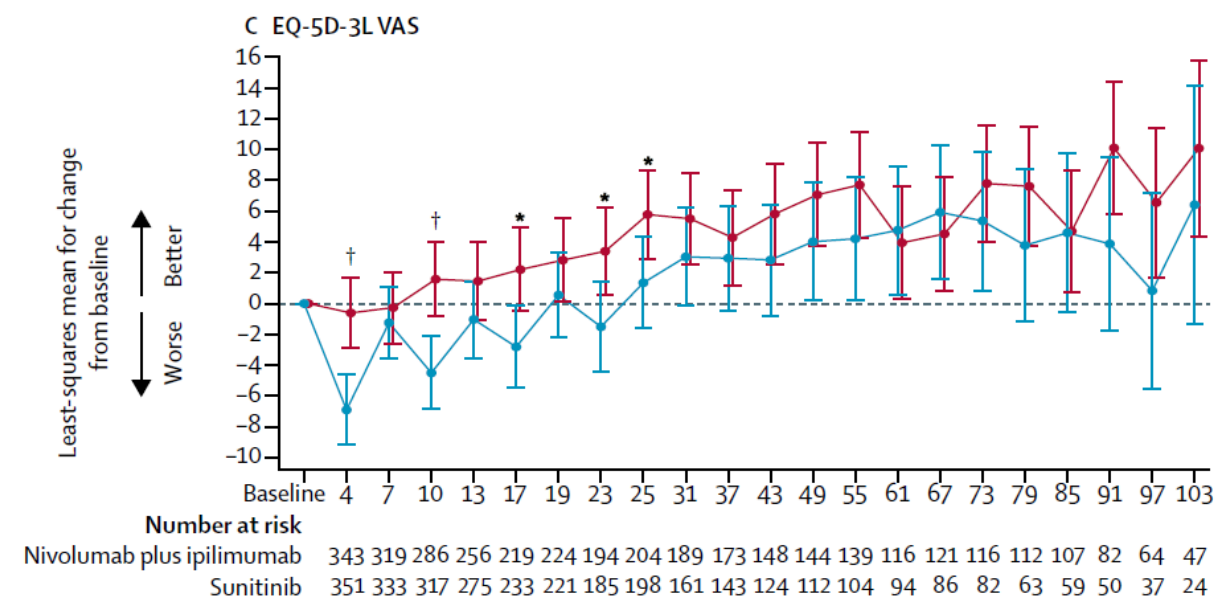


\* Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,05$ ).

† Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,001$ ).

**Wykres 6.**

Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 w skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L (analiza MMRM)



\* Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,05$ ).

† Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,001$ ).

## 6.5. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa NIV + IPI względem SUN analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (populacja ITT), a w miarę możliwości prezentując również wyniki w populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, jeżeli były one dostępne.

### Bezpieczeństwo ogólne

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w częstotliwości występowania AE ogółem, natomiast w ramieniu NIV + IPI niższe niż w ramieniu SUN było ryzyko AE stopnia 3–4. zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym (Tabela 19, Tabela 20). Co istotne, w przypadku populacji ogólnej oraz z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym pacjentów leczonych NIV + IPI istotnie statystycznie rzadziej niż w przypadku SUN odnotowywano występowanie AE związanych z leczeniem, niezależnie od stopnia nasilenia oraz stopnia 3–4. Z kolei w populacji ogólnej w grupie leczonej NIV + IPI istotnie wyższe było ryzyko wystąpienia SAE. AE pochodzenia immunologicznego raportowano u 80% u pacjentów leczonych NIV + IPI (Tabela 19).

Ogólne ryzyko zaprzestania terapii w grupie leczonej NIV + IPI było niższe niż wśród pacjentów leczonych SUN, zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym (Tabela 19, Tabela 20). W populacji ogólnej badania, powodem zaprzestania terapii u pacjentów leczonych NIV + IPI istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych SUN było wystąpienie AE uznanego za związane z leczeniem lub nieakceptowalnej toksyczności terapii.

Z kolei znacznie rzadziej u pacjentów z grupy NIV + IPI powodem zaprzestania leczenia była progresja choroby (Tabela 19).

U pacjentów leczonych NIV + IPI istotnie statystycznie niższe niż w grupie SUN było ryzyko zgonu, natomiast ryzyko zgonu z powodu AE związanych z leczeniem było porównywalne w obu grupach (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Bezpieczeństwo ogólne w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	NIV + IPI	SUN	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	P
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>AE</b>						
<b>Ogółem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	544/547 (99)	532/535 (99)	1,02 [0,21; 5,09]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Stopnia 3– 4.</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	357/547 (65)	407/535 (76)	<b>0,59 [0,45; 0,77]</b>	<b>NNT = 10 [7; 19]</b>	bd
<b>Pochodzenia immunologicznego</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	436/547 (80)	bd	nd	nd	bd
	III: 6 VIII 2018 / 32,4	443/547 (81)	bd	nd	nd	bd
<b>AE związane z leczeniem</b>						
<b>Niezależnie od stopnia</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	509/547 (93)	521/535 (97)	<b>0,36 [0,19; 0,67]</b>	<b>NNT = 24 [15; 56]</b>	bd
	III: 6 VIII 2018 / 32,4	513/547 (94)	521/535 (97)	<b>0,41 [0,22; 0,76]</b>	<b>NNT = 28 [17; 86]</b>	bd
<b>Stopnia 3– 4.</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	250/547 (46)	335/535 (63)	<b>0,50 [0,39; 0,64]</b>	<b>NNT = 6 [5; 10]</b>	bd
	III: 6 VIII 2018 / 32,4	255/547 (47)	342/535 (64)	<b>0,49 [0,39; 0,63]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	bd
<b>SAE</b>						
<b>Ogółem</b>	I: VI 2017 / bd	305/547 (56)	213/535 (40)	<b>1,91 [1,50; 2,43]</b>	<b>NNH = 6 [4; 9]</b>	bd
<b>Zaprzestanie leczenia</b>						
<b>Ogółem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	419/547 (77)	438/535 (82)	<b>0,72 [0,54; 0,97]</b>	<b>NNT = 19 [10; 224]</b>	bd
<b>Z powodu AE uznanych za związane z leczeniem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	118/547 (22)	63/535 (12)	<b>2,06 [1,48; 2,87]</b>	<b>NNH = 10 [7; 18]</b>	bd
	III: 6 VIII 2018 / 32,4	119/547 (22)	66/535 (12)	<b>1,98 [1,42; 2,74]</b>	<b>NNH = 10 [7; 20]</b>	bd
<b>Z powodu progresji choroby</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	229/547 (42)	296/535 (55)	<b>0,58 [0,46; 0,74]</b>	<b>NNT = 8 [6; 14]</b>	bd
<b>Z powodu toksyczności leku</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	134/547 (24)	63/535 (12)	<b>2,43 [1,75; 3,37]</b>	<b>NNH = 7 [5; 12]</b>	bd
<b>Z powodu AE uznanych za niezwiązane z leczeniem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	32/547 (6)	31/535 (6)	1,01 [0,61; 1,68]	0,001 [-0,03; 0,03]	bd
<b>Inne</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	23/547 (4)	46/535 (9)	<b>0,47 [0,28; 0,78]</b>	<b>NNT = 23 [14; 68]</b>	bd
<b>Z powodu utraty z okresu obserwacji</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	1/547 (<1)	2/535 (<1)	0,49 [0,04; 5,40]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
<b>Zgony</b>						
<b>Ogółem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	159/547 (29)	202/535 (38)	<b>0,68 [0,52; 0,87]</b>	<b>NNT = 12 [7; 33]</b>	bd
<b>Związane z leczeniem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	8/547 (1)	4/535 (1)	1,97 [0,59; 6,58]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	III: 6 VIII 2018 / 32,4	8/547 (1)	4/535 (1)	1,97 [0,59; 6,58]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
<b>Kontynuacja leczenia</b>						
<b>Po medianie 25,2 mies.</b>	bd	128/547 (23)	97/535 (18)	<b>1,38 [1,03; 1,85]</b>	<b>NNT = 19 [10; 224]</b>	bd

Tabela 20.

**Bezpieczeństwo ogólne w badaniu CheckMate 214 w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC**

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	NIV + IPI	SUN	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>AE</b>						
<b>Ogółem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	420/423 (99)	413/416 (99)	1,02 [0,20; 5,07]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Stopnia 3. i 4.</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	275/423 (65)	315/416 (76)	<b>0,60 [0,44; 0,80]</b>	<b>NNT = 10 [6; 22]</b>	bd
<b>AE związane z leczeniem</b>						
<b>Ogółem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	388/423 (92)	403/416 (97)	<b>0,36 [0,19; 0,69]</b>	<b>NNT = 20 [13; 50]</b>	bd
<b>Stopnia 3. i 4.</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	190/423 (45)	254/416 (61)	<b>0,52 [0,40; 0,68]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	bd
<b>Zaprzestanie leczenia</b>						
<b>Ogółem</b>	I: 7 VIII 2017 / 25,2	320/425 (75)	359/422 (85)	<b>0,53 [0,38; 0,76]</b>	<b>NNT = 11 [7; 23]</b>	bd

### Bezpieczeństwo szczegółowe

Stosowanie NIV + IPI w populacji ogólnej względem SUN wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień ciężkości) takich jak: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie i anemia, ponadto w grupie NIV + IPI rzadziej raportowano niektóre zdarzenia zaliczane do stopnia 3–4, w tym: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy i nadciśnienie (Tabela 21). Z drugiej strony u pacjentów leczonych NIV + IPI odnotowano wyższe ryzyko występowania gorączki, świądu, wysypki (w tym stopnia 3–4.) i bólu stawów (w tym stopnia 3–4.) (Tabela 21). Wyniki te były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, za wyjątkiem braku wykazania korzyści NIV + IPI w odniesieniu do zmęczenia stopnia 3–4. (Tabela 22).

W populacji ogólnej badania, profil AE związanych z leczeniem niezależnie od stopnia nasilenia (Tabela 23) był spójny z profilem szczegółowych AE (Tabela 21). Wyjątek pod tym względem stanowiła wyłącznie trombocytopenia związana z leczeniem, którą występowała istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów leczonych NIV + IPI niż u leczonych SUN wg najnowszej analizy cząstkowej, czego nie obserwowano w przypadku trombocytopenii ogółem. W przypadku AE związanych z leczeniem stopnia 3–4. przewagę NIV + IPI odnotowano w odniesieniu do zmęczenia, zapalenia jamy ustnej oraz trombocytopenii, natomiast przewagę SUN w przypadku wysypki i podwyższenia poziomu lipazy (Tabela 23).

W odniesieniu do zdarzeń pochodzenia immunologicznego, najczęściej raportowanymi AE, występującymi u ponad 10% pacjentów w grupie NIV + IPI były zaburzenia tarczycy, wysypka oraz biegunka/zapalenie jelita. W grupie NIV + IPI rzadziej niż w ramieniu SUN obserwowano zdarzenia pochodzenia immunologicznego: zdarzenia żołądkowo-jelitowe oraz zdarzenia skórne (w tym stopnia 3–4.), natomiast częściej zdarzenia płucne (w tym stopnia 3–4.), wątrobowe oraz

wewnątrzwydzielnicze. Szczegóły dotyczące zdarzeń pochodzenia immunologicznego przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.2).

Tabela 21.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)

Domena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zmęczenie	246/547 (45)	291/535 (54)	<b>0,69 [0,54; 0,87]</b>	<b>NNT = 11 [7; 29]</b>	bd
Gorączka	136/547 (25)	91/535 (17)	<b>1,61 [1,20; 2,17]</b>	<b>NNH = 12 [7; 32]</b>	bd
Zapalenie błon śluzowych	18/547 (3)	157/535 (29)	<b>0,08 [0,05; 0,14]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Biegunka	205/547 (37)	310/535 (58)	<b>0,44 [0,34; 0,56]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
Nudności	163/547 (30)	230/535 (43)	<b>0,56 [0,44; 0,72]</b>	<b>NNT = 8 [6; 14]</b>	bd
Wymioty	109/547 (20)	149/535 (28)	<b>0,64 [0,49; 0,86]</b>	<b>NNT = 13 [8; 35]</b>	bd
Niestrawność	29/547 (5)	112/535 (21)	<b>0,21 [0,14; 0,32]</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>	bd
Zapalenie jamy ustnej	29/547 (5)	153/535 (29)	<b>0,14 [0,09; 0,21]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	bd
Świąd	180/547 (33)	58/535 (11)	<b>4,03 [2,91; 5,59]</b>	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>	bd
Wysypka	141/547 (26)	84/535 (16)	<b>1,86 [1,38; 2,52]</b>	<b>NNH = 9 [6; 18]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	9/547 (2)	237/535 (44)	<b>0,02 [0,01; 0,04]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Ból stawów	123/547 (22)	83/535 (16)	<b>1,58 [1,16; 2,15]</b>	<b>NNH = 14 [8; 43]</b>	bd
Kaszel	145/547 (27)	125/535 (23)	1,18 [0,90; 1,56]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Zmniejszony apetyt	114/547 (21)	156/535 (29)	<b>0,64 [0,48; 0,84]</b>	<b>NNT = 13 [8; 32]</b>	bd
Ból głowy	103/547 (19)	121/535 (23)	0,79 [0,59; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	40/547 (7)	185/535 (35)	<b>0,15 [0,10; 0,22]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	96/547 (18)	145/535 (27)	<b>0,57 [0,43; 0,77]</b>	<b>NNT = 11 [7; 22]</b>	bd
Nadciśnienie	52/547 (10)	231/535 (43)	<b>0,14 [0,10; 0,19]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
Anemia	72/547 (13)	109/535 (20)	<b>0,59 [0,43; 0,82]</b>	<b>NNT = 14 [9; 37]</b>	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					
Zmęczenie	34/547 (6)	54/535 (10)	<b>0,59 [0,38; 0,92]</b>	<b>NNT = 26 [15; 162]</b>	bd
Gorączka	4/547 (1)	3/535 (1)	1,31 [0,29; 5,86]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie błon śluzowych	0/547 (0)	14/535 (3)	<b>0,03 [0,002; 0,55]</b>	<b>NNT = 39 [25; 82]</b>	bd
Biegunka	25/547 (5)	33/535 (6)	0,73 [0,43; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Mdłości	11/547 (2)	8/535 (1)	1,35 [0,54; 3,39]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Wymioty	5/547 (1)	11/535 (2)	0,44 [0,15; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Dyspepsja	0/547 (0)	1/535 (<1)	0,33 [0,01; 8,01]	-0,002 [-0,01; 0,003]	bd
Zapalenie jamy ustnej	0/547 (0)	14/535 (3)	<b>0,03 [0,020; 0,55]</b>	<b>NNT = 39 [25; 82]</b>	bd
Świąd	3/547 (1)	0/535 (0)	6,88 [0,35; 133,60]	0,01 [-0,002; 0,01]	bd
Wysypka	8/547 (1)	0/535 (0)	16,87 [0,97; 293,08]	<b>NNH = 68 [39; 252]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	0/547 (0)	50/535 (9)	<b>0,01 [0,001; 0,14]</b>	<b>NNT = 11 [9; 15]</b>	bd
Ból stawów	7/547 (1)	0/535 (0)	14,86 [0,85; 260,85]	<b>NNH = 78 [43; 366]</b>	bd
Kaszel	1/547 (<1)	2/535 (<1)	0,49 [0,04; 5,40]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Zmniejszony apetyt	10/547 (2)	5/535 (1)	1,97 [0,67; 5,81]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
Ból głowy	5/547 (1)	5/535 (1)	0,98 [0,28; 3,40]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	0/547 (0)	1/535 (<1)	0,33 [0,01; 8,01]	-0,002 [-0,01; 0,003]	bd

Domena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Niedoczynność tarczycy	2/547 (<1)	1/535 (<1)	1,96 [0,18; 21,68]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Nadciśnienie	18/547 (3)	94/535 (18)	<b>0,16 [0,09; 0,27]</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	bd
Anemia	20/547 (4)	32/535 (6)	0,60 [0,34; 1,06]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd

Tabela 22.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu w badaniu CheckMate 214 w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)

Domena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zmęczenie	177/423 (42)	208/416 (50)	<b>0,72 [0,55; 0,94]</b>	<b>NNT = 13 [7; 70]</b>	bd
Gorączka	104/423 (25)	64/416 (15)	<b>1,79 [1,27; 2,54]</b>	<b>NNH = 10 [6; 26]</b>	bd
Zapalenie błon śluzowych	14/423 (3)	118/416 (28)	<b>0,09 [0,05; 0,15]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Biegunka	148/423 (35)	224/416 (54)	<b>0,46 [0,35; 0,61]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	bd
Nudności	122/423 (29)	167/416 (40)	<b>0,60 [0,45; 0,81]</b>	<b>NNT = 9 [6; 21]</b>	bd
Wymioty	86/423 (20)	117/416 (28)	<b>0,65 [0,47; 0,90]</b>	<b>NNT = 13 [8; 50]</b>	bd
Niestrawność	18/423 (4)	77/416 (19)	<b>0,20 [0,11; 0,33]</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	bd
Zapalenie jamy ustnej	19/423 (4)	104/416 (25)	<b>0,14 [0,08; 0,24]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
Świąd	143/423 (34)	43/416 (10)	<b>4,43 [3,05; 6,44]</b>	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>	bd
Wysypka	99/423 (23)	63/416 (15)	<b>1,71 [1,21; 2,43]</b>	<b>NNH = 12 [7; 33]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	6/423 (1)	168/416 (40)	<b>0,02 [0,01; 0,05]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Ból stawów	93/423 (22)	57/416 (14)	<b>1,77 [1,24; 2,55]</b>	<b>NNH = 12 [7; 31]</b>	bd
Kaszel	102/423 (24)	93/416 (22)	1,10 [0,80; 1,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zmniejszony apetyt	89/423 (21)	121/416 (29)	<b>0,65 [0,47; 0,89]</b>	<b>NNT = 13 [8; 46]</b>	bd
Ból głowy	72/423 (17)	86/416 (21)	0,79 [0,56; 1,11]	-0,04 [-0,09; 0,02]	bd
Zaburzenia smaku	28/423 (7)	133/416 (32)	<b>0,15 [0,10; 0,23]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	74/423 (17)	107/416 (26)	<b>0,61 [0,44; 0,85]</b>	<b>NNT = 13 [8; 38]</b>	bd
Nadciśnienie	38/423 (9)	164/416 (39)	<b>0,15 [0,10; 0,22]</b>	<b>NNT = 4 [3; 4]</b>	bd
Anemia	64/423 (15)	99/416 (24)	<b>0,57 [0,40; 0,81]</b>	<b>NNT = 12 [8; 30]</b>	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					
Zmęczenie	27/423 (6)	39/416 (9)	0,66 [0,40; 1,10]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Gorączka	3/423 (1)	2/416 (<1)	1,48 [0,25; 8,89]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie błon śluzowych	0/423 (0)	11/416 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,71]</b>	<b>NNT = 38 [24; 97]</b>	bd
Biegunka	16/423 (4)	23/416 (6)	0,67 [0,35; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Nudności	8/423 (2)	7/416 (2)	1,13 [0,40; 3,13]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd
Wymioty	4/423 (1)	10/416 (2)	0,39 [0,12; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Niestrawność	0/423 (0)	1/416 (<1)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Zapalenie jamy ustnej	0/423 (0)	12/416 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,65]</b>	<b>NNT = 35 [22; 83]</b>	bd
Świąd	3/423 (1)	0/416 (0)	6,93 [0,36; 134,64]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Wysypka	8/423 (2)	0/416 (0)	17,04 [0,98; 296,20]	<b>NNH = 52 [30; 193]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	0/423 (0)	32/416 (8)	<b>0,01 [0,001; 0,23]</b>	<b>NNT = 13 [10; 20]</b>	bd
Ból stawów	5/423 (1)	0/416 (0)	10,95 [0,60; 198,61]	<b>NNH = 84 [43; 1819]</b>	bd



Domena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Kaszel	1/423 (<1)	2/416 (<1)	0,49 [0,04; 5,43]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zmniejszony apetyt	7/423 (2)	4/416 (1)	1,73 [0,50; 5,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Ból głowy	4/423 (1)	5/416 (1)	0,78 [0,21; 2,94]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	0/423 (0)	1/416 (<1)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Niedoczynność tarczycy	2/423 (<1)	1/416 (<1)	1,97 [0,18; 21,83]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Nadciśnienie	11/423 (3)	66/416 (16)	<b>0,14 [0,07; 0,27]</b>	<b>NNT = 8 [6; 11]</b>	bd
Anemia	20/423 (5)	30/416 (7)	0,64 [0,36; 1,14]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd

Tabela 23.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące  $\geq 15\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB 32,4 mies.)

AE związane z leczeniem	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zmęczenie	207/547 (38)	266/535 (50)	<b>0,62 [0,48; 0,78]</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>	bd
Świąd	160/547 (29)	49/535 (9)	<b>4,10 [2,90; 5,80]</b>	<b>NNH = 4 [4; 6]</b>	bd
Biegunka	154/547 (28)	282/535 (53)	<b>0,35 [0,27; 0,45]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	bd
Wysypka	124/547 (23)	69/535 (13)	<b>1,98 [1,43; 2,73]</b>	<b>NNH = 10 [6; 19]</b>	bd
Nudności	110/547 (20)	205/535 (38)	<b>0,41 [0,31; 0,53]</b>	<b>NNT = 6 [5; 8]</b>	bd
Podwyższenie poziomu lipazy	92/547 (17)	61/535 (11)	<b>1,57 [1,11; 2,23]</b>	<b>NNH = 18 [10; 77]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	89/547 (16)	139/535 (26)	<b>0,55 [0,41; 0,75]</b>	<b>NNT = 11 [7; 21]</b>	bd
Zmniejszenie apetytu	76/547 (14)	135/535 (25)	<b>0,48 [0,35; 0,65]</b>	<b>NNT = 9 [7; 16]</b>	bd
Astenia	74/547 (14)	92/535 (17)	0,75 [0,54; 1,05]	-0,04 [-0,08; 0,01]	bd
Wymioty	60/547 (11)	115/535 (22)	<b>0,45 [0,32; 0,63]</b>	<b>NNT = 10 [7; 17]</b>	bd
Anemia	36/547 (7)	83/535 (16)	<b>0,38 [0,25; 0,58]</b>	<b>NNT = 12 [8; 20]</b>	bd
Zaburzenia smaku	31/547 (6)	180/535 (34)	<b>0,12 [0,08; 0,18]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Zapalenie jamy ustnej	24/547 (4)	150/535 (28)	<b>0,12 [0,08; 0,18]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	bd
Niestrawność	16/547 (3)	97/535 (18)	<b>0,14 [0,08; 0,23]</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>	bd
Zapalenie błon śluzowych	14/547 (3)	154/535 (29)	<b>0,06 [0,04; 0,11]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Nadciśnienie	12/547 (2)	219/535 (41)	<b>0,03 [0,02; 0,06]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	6/547 (1)	233/535 (44)	<b>0,01 [0,01; 0,03]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Trombocytopenia	3/547 (1)	95/535 (18)	<b>0,03 [0,01; 0,08]</b>	<b>NNT = 6 [5; 8]</b>	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					
Zmęczenie	24/547 (4)	51/535 (10)	<b>0,44 [0,26; 0,72]</b>	<b>NNT = 20 [13; 48]</b>	bd
Świąd	bd/547 (<1)	0/535 (0)	nd	nd	bd
Biegunka	21/547 (4)	31/535 (6)	0,65 [0,37; 1,14]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Wysypka	9/547 (2)	0/535 (0)	<b>18,89 [1,10; 325,44]</b>	<b>NNH = 60 [36; 191]</b>	bd
Nudności	8/547 (2)	7/535 (1)	1,12 [0,40; 3,11]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd
Podwyższenie poziomu lipazy	57/547 (10)	36/535 (7)	<b>1,61 [1,04; 2,49]</b>	<b>NNH = 27 [14; 273]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	bd/547 (<1)	bd/535 (<1)	nd	nd	bd
Zmniejszenie apetytu	7/547 (1)	6/535 (1)	1,14 [0,38; 3,42]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Astenia	10/547 (2)	13/535 (2)	0,75 [0,33; 1,72]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Wymioty	bd/547 (<1)	10/535 (2)	nd	nd	bd



AE związane z leczeniem	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Anemia</b>	bd/547 (<1)	23/535 (4)	nd	nd	bd
<b>Zaburzenia smaku</b>	0/547 (0)	bd/535 (<1)	nd	nd	bd
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	0/547 (0)	14/535 (3)	<b>0,03 [0,002; 0,55]</b>	<b>NNT = 39 [25; 82]</b>	bd
<b>Niestrawność</b>	0/547 (0)	0/535 (0)	nd	nd	bd
<b>Zapalenie błony śluzowej</b>	bd/547 (<1)	15/535 (3)	nd	nd	bd
<b>Nadciśnienie</b>	bd/547 (<1)	89/535 (17)	nd	nd	bd
<b>Zespół dłoniowo-podeszwy</b>	bd/547 (<1)	49/535 (9)	nd	nd	bd
<b>Trombocytopenia</b>	0/547 (0)	23/535 (4)	<b>0,02 [0,001; 0,33]</b>	<b>NNT = 24 [17; 40]</b>	bd

## 6.6. Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują, iż w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym terapia NIV + IPI cechuje się lepszą skutecznością kliniczną niż terapia SUN, wyrażoną m.in. wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, a także zwiększeniem odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym również odpowiedzi całkowitej, a także poprawą jakości życia. W grupie NIV + IPI istotnie statystycznie rzadziej niż w ramieniu SUN raportowano zdarzenia niepożądane stopnia 3–4 oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, natomiast częściej ryzyko SAE (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania NIV + IPI vs SUN w badaniu CheckMate 214

Punkt końcowy	Populacja	Mediana OB [mies.]	NIV + IPI vs SUN		
			Wynik	Interpretacja	
<b>Skuteczność</b>					
<b>OS</b>			<b>HR [95% CI] = 0,66 [0,54; 0,80]</b>	Na korzyść NIV + IPI	
<b>PFS<sup>a</sup></b>			<b>HR [95% CI] = 0,77 [0,65; 0,90]</b>	Na korzyść NIV + IPI	
<b>Odpowiedź na leczenie<sup>a</sup></b>	<b>ORR</b>	32,4	<b>OR = 1,73 [1,30; 2,30]</b>	Na korzyść NIV + IPI	
	<b>CR</b>		<b>OR = 10,62 [4,18; 26,95]</b>	Na korzyść NIV + IPI	
	<b>PR</b>		OR = 1,12 [0,83; 1,51]	-	
<b>Jakość życia</b>		6, 24	IS różnice w odniesieniu do wyników ogólnych kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L oraz poszczególnych domen w wybranych OB	Na korzyść NIV + IPI	
<b>Bezpieczeństwo</b>					
<b>AE</b>	<b>ogółem</b>		25,2	OR = 1,02 [0,21; 5,09]	-
	<b>st. 3–4.</b>		25,2	<b>OR = 0,59 [0,45; 0,77]</b>	Na korzyść NIV + IPI
<b>AE związane z leczeniem</b>	<b>ogółem</b>	Ogólna (ITT)	32,4	<b>OR = 0,41 [0,22; 0,76]</b>	Na korzyść NIV + IPI
	<b>st. 3–4.</b>		32,4	<b>OR = 0,49 [0,39; 0,63]</b>	Na korzyść NIV + IPI
<b>SAE</b>	<b>ogółem</b>		bd	<b>OR = 1,91 [1,50; 2,43]</b>	Na korzyść SUN

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

Kolorem czerwonym oznaczono wyniki na korzyść komparatora.

a) W ocenie badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1.

## 7. Zestawienie jakościowe wyników dla NIV + IPI vs TEMS

Zestawienie jakościowe parametrów skuteczności pomiędzy NIV + IPI oraz TEMS na podstawie badań CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC było możliwe w odniesieniu do wybranych punktów końcowych:

- OS i PFS (mediana, parametr HR, prawdopodobieństwo przeżycia w 12. i 24 mies.),
- odpowiedź na leczenie (odsetki, parametr OR),
- wybrane punkty końcowe z obszaru bezpieczeństwa.

W ramach przeprowadzonego zestawienia jakościowego, zaprezentowano wyniki wyłącznie dla populacji maksymalnie zbliżonej do docelowej, tj. pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w miarę możliwości prezentując także wyniki dla pacjentów z jasnokomórkowym typem histologicznym nowotworu z badania GLOBAL ARCC.

### 7.1. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu CheckMate 214 w grupie leczonej NIV + IPI nie osiągnięto mediany OS, natomiast w badaniu GLOBAL ARCC w grupie leczonej TEMS mediana OS wynosiła niespełna 11 mies., w tym również w podgrupie pacjentów z rakiem o jasnokomórkowym typie histologicznym (Tabela 25). Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie leczonej NIV + IPI było znacznie wyższe niż w grupie otrzymującej TEMS zarówno w 12. mies. obserwacji (80,1% vs 45%), jak również w 24. mies. (66,5%, vs 23,6%) (Tabela 26). W obydwu badaniach wśród pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym uzyskano istotną statystycznie wartość parametru HR dla porównania ocenianych interwencji względem komparatorów, co świadczy o potwierdzonej skuteczności obydwu interwencji (Tabela 27). Należy jednak zauważyć, iż porównanie na podstawie parametrów HR nie jest możliwe z uwagi na odmienne komparatory zastosowane w poszczególnych badaniach, niemniej jednak o ograniczonej skuteczności TEMS w populacji docelowej może świadczyć nieistotna wartość parametru HR (0,82 [0,64; 1,06]) dla podgrupy z podtypem jasnokomórkowym.

**Tabela 25.**  
Mediana OS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI			TEMS			
	Ocena	Mediana OB [mies.]	Mediana [95% CI]	Ocena	Populacja	Mediana OB [mies.]	Mediana [95% CI]
OS [mies.]	OBa	25,2	NR [28,2; NE]	OBa	ogólna	bd <sup>a</sup>	10,9 [8,6; 12,7]
		32,4	NR [35,6; NE]		ccRCC	bd	10,7 [8,5; 13,0]

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

NE - nie do oszacowania (*not estimable*); NR – nie osiągnięto (*not reached*); OBa – ocena badacza

a) Dane po zakończeniu badania.

Tabela 26.

Prawdopodobieństwo OS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI			TEMS <sup>a</sup>		
	Ocena	OB [mies.]	%	Ocena	OB [mies.]	%
OS [mies.]	OBa	12	80,1	OBa	12	45,0
		24	66,5		24	23,6

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

OBa –ocena badacza

a) Dane odczytane z wykresu Kaplana-Maiera.

Tabela 27.

Hazard względny OS dla porównania NIV + IPI względem SUN oraz TEMS względem IFN $\alpha$  w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI vs SUN			TEMS vs IFN $\alpha$			
	Ocena	Mediana OB [mies.]	HR [95% CI]	Ocena	Populacja	Mediana OB [mies.]	HR [95% CI]
OS [mies.]	OBa	25,2	0,63 [0,50; 0,79]	OBa	ogólna	bd <sup>a</sup>	0,78 [0,63; 0,97]
		32,4	0,66 [0,54; 0,80]		ccRCC	bd	0,82 [0,64; 1,06]

OBa –ocena badacza

a) Dane po zakończeniu badania.

## 7.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wśród pacjentów leczonych NIV + IPI obserwowano ponad dwukrotnie dłuższą medianę PFS niż wśród pacjentów leczonych TEMS, zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji (Tabela 28). Także zestawienie odsetków przeżyć wolnych od progresji w 12. oraz 24. mies. wskazuje na przewagę NIV + IPI względem TEMS – przykładowo, w 24. mies. obserwacji blisko 8-krotnie częściej pacjenci leczeni NIV + IPI pozostawali wolni od progresji choroby niż pacjenci leczeni TEMS (Tabela 29). W przypadku obydwu rodzajów terapii raportowano również przewagę ocenianych interwencji nad analizowanymi w badaniu komparatorami – u pacjentów leczonych NIV + IPI w ocenie badacza w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, a u pacjentów leczonych TEMS zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji, a także niezależnie od typu histologicznego (Tabela 30). Porównanie wartości parametrów HR dla PFS między NIV + IPI i TEMS nie jest możliwe z uwagi na zastosowanie odmiennych komparatorów w badaniu.

Tabela 28.

Mediana PFS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI			TEMS			
	Ocena	Mediana OB [mies.]	Mediana [95% CI]	Ocena	Populacja	Mediana OB [mies.]	Mediana [95% CI]
PFS [mies.]	IRRC	25,2	11,6 [8,7; 15,5]	IRRC	ogólna	bd <sup>a</sup>	5,6 [3,9; 7,2]
					ccRCC	bd	5,5 [3,8; 7,1]
	OBa	32,4	8,2 [6,9; 10,0]	OBa	ogólna	bd <sup>a</sup>	3,8 [3,6; 5,2]
					ccRCC	bd	3,8 [3,5; 5,2]

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa –ocena badacza

a) Dane po zakończeniu badania.

Tabela 29.

Prawdopodobieństwo PFS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI			TEMS <sup>a</sup>		
	Ocena	OB [mies.]	%	Ocena	OB [mies.]	%
PFS [mies.]	IRRC	12	41	OBa	12	13,5
	OBa	24	30		24	3,8

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.  
IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza  
a) Dane odczytane z wykresu Kaplana-Maiera.

Tabela 30.

Hazard względny PFS dla porównania NIV + IPI względem SUN oraz TEMS względem IFN $\alpha$  w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI vs SUN			TEMS vs IFN $\alpha$			
	Ocena	Mediana OB [mies.]	HR [95% CI]	Ocena	Populacja	Mediana OB [mies.]	HR [95% CI]
PFS [mies.]	IRRC	25,2	0,82 [0,64; 1,05]	IRRC	ogólna	bd <sup>a</sup>	<b>0,74 [0,60; 0,91]</b>
					ccRCC	bd	<b>0,76 [0,60; 0,97]</b>
	OBa	32,4	<b>0,77 [0,65; 0,90]</b>	OBa	ogólna	bd <sup>a</sup>	<b>0,74 [0,60; 0,90]</b>
					ccRCC	bd	<b>0,77 [0,62; 0,97]</b>

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza  
a) Dane po zakończeniu badania.

### 7.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, że znacznie wyższe były odsetki odpowiedzi na leczenie w grupie NIV + IPI niż w ramieniu TEMS, niezależnie od rodzaju oceny (badacz / niezależna komisja). Pacjenci otrzymujący NIV + IPI w badaniu CheckMate 214 ponad 4,5-krotnie częściej uzyskiwali ogólną odpowiedź na leczenie (42%) niż pacjenci leczeni TEMS (9%) w badaniu GLOBAL ARCC (Tabela 31). Ponadto należy zauważyć, że żaden z pacjentów leczonych TEMS nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, podczas gdy w grupie leczonej NIV + IPI odpowiedź całkowitą stwierdzono u 9% chorych. Powyższe obserwacje są prawdziwe również przy zawężeniu populacji do pacjentów z jasnokomórkowym typem histologicznym nowotworu (Tabela 31).

W odniesieniu do porównania NIV + IPI oraz TEMS z analizowanymi w badaniach komparatorami, wartości parametrów OR dla porównań wskazują, iż terapia NIV + IPI była związana z istotnie statystycznie częstszym uzyskiwaniem ORR, CR i PR względem komparatora (SUN), czego nie obserwowano w przypadku TEMS. Korzyścią ze stosowania TEMS względem komparatora (IFN $\alpha$ ) było wyłącznie zwiększenie odsetka pacjentów ze stabilizacją choroby, przy braku różnic w zakresie ORR, CR i PR (Tabela 31).

O większej korzyści stosowania NIV + IPI niż SUN świadczy również brak osiągnięcia mediany czasu trwania odpowiedzi u pacjentów leczonych NIV + IPI, podczas gdy u pacjentów leczonych TEMS wyniosła ona 11,1 mies. w ocenie niezależnej komisji oraz 7,2 mies. w ocenie badacza (Tabela 33).

**Tabela 31.**  
Odpowiedź na leczenie w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI		TEMS		
	Mediana OB [mies.]	n/N (%)	Mediana OB [mies.]	Populacja	n/N (%)
<b>Ocena niezależnej komisji (IRRC)</b>					
<b>ORR</b>	25,2	177/425 (42)	bd <sup>a</sup>	ogólna	19/209 (9)
			bd	ccRCC	16/169 (9)
<b>CR</b>	25,2	40/425 (9)	bd <sup>a</sup>	ogólna	0/209 (0)
<b>PR</b>	25,2	137/425 (32)	bd <sup>a</sup>	ogólna	19/209 (9)
<b>SD</b>	25,2	133/425 (31)	bd <sup>a</sup>	ogólna	121/209 (58)
<b>PD</b>	25,2	83/425 (20)	bd <sup>a</sup>	ogólna	57/209 (27)
<b>Ocena badacza (OBa)</b>					
<b>ORR</b>	32,4	178/425 (42)	bd <sup>a</sup>	ogólna	18/209 (9)
			bd	ccRCC	16/169 (9)
<b>CR</b>	32,4	48/425 (11)	bd <sup>a</sup>	ogólna	0/209 (0)
<b>PR</b>	32,4	130/425 (31)	bd <sup>a</sup>	ogólna	18/209 (9)
<b>SD</b>	32,4	110/425 (26)	bd <sup>a</sup>	ogólna	133/209 (64)
<b>PD</b>	32,4	106/425 (25)	bd <sup>a</sup>	ogólna	41/209 (20)

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

a) Dane po zakończeniu badania.

**Tabela 32.**  
Odpowiedź na leczenie w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI vs SUN			TEMS vs IFN $\alpha$		
	Mediana OB [mies.]	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Mediana OB [mies.]	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Ocena niezależnej komisji (IRRC)</b>						
<b>ORR</b>	25,2	<b>1,98 [1,48; 2,64]</b>	<b>NNT = 7 [5; 12]</b>	bd <sup>a</sup>	1,78 [0,83; 3,84]	0,04 [-0,01; 0,09]
<b>CR</b>	25,2	<b>8,66 [3,38; 22,18]</b>	<b>NNT = 13 [9; 19]</b>	bd <sup>a</sup>	0,99 [0,02; 50,15]	0 [-0,01; 0,01]
<b>PR</b>	25,2	<b>1,40 [1,04; 1,89]</b>	<b>NNT = 15 [8; 126]</b>	bd <sup>a</sup>	1,78 [0,83; 3,84]	0,04 [-0,01; 0,09]
<b>SD</b>	25,2	<b>0,57 [0,43; 0,75]</b>	<b>NNH = 7 [5; 14]</b>	bd <sup>a</sup>	<b>2,78 [1,87; 4,13]</b>	<b>NNT = 5 [3; 7]</b>
<b>PD</b>	25,2	1,18 [0,83; 1,67]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd <sup>a</sup>	<b>0,60 [0,38; 0,94]</b>	<b>NNT = 11 [6; 86]</b>
<b>Ocena badacza (OBa)</b>						
<b>ORR</b>	32,4	<b>1,73 [1,30; 2,30]</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>	bd <sup>a</sup>	1,30 [0,63; 2,69]	0,02 [-0,03; 0,07]
<b>CR</b>	32,4	<b>10,62 [4,18; 26,95]</b>	<b>NNT = 10 [8; 15]</b>	bd <sup>a</sup>	0,14 [0,01; 2,72]	-0,01 [-0,03; 0,004]
<b>PR</b>	32,4	1,12 [0,83; 1,51]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd <sup>a</sup>	1,30 [0,63; 2,69]	0,02 [-0,03; 0,07]
<b>SD</b>	32,4	<b>0,49 [0,37; 0,66]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>	bd <sup>a</sup>	<b>3,07 [2,05; 4,60]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>
<b>PD</b>	32,4	<b>1,44 [1,04; 2,00]</b>	<b>NNH = 16 [8; 153]</b>	bd <sup>a</sup>	<b>0,62 [0,41; 0,94]</b>	<b>NNT = 10 [6; 69]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

a) Dane po zakończeniu badania.

Tabela 33.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników)

Punkt końcowy	NIV + IPI			TEMS		
	Ocena	Mediana OB [mies.]	Mediana [95% CI] [mies.]	Ocena	Mediana OB [mies.]	Mediana [95% CI] [mies.]
DR	IRRC	25,2	NR [21,8; NE]	IRRC	bd <sup>a</sup>	11,1 [9,1; 13,8]
	OBa	32,4	NR [24,7; NE]	OBa	bd <sup>a</sup>	7,2 [5,6; 9,3]

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; NE - nie do oszacowania (*not estimable*); NR – nie osiągnięto (*not reached*) OBa – ocena badacza

a) Dane po zakończeniu badania.

## 7.4. Bezpieczeństwo

Zestawienie jakościowe wyników dotyczących porównania profilu bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym było możliwe wyłącznie w odniesieniu do wybranych punktów końcowych.

W populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym odsetek chorych doświadczających AE stopnia 3–4. oraz AE związanych z leczeniem stopnia 3–4. w grupie leczonej NIV + IPI w badaniu CheckMate 214 numerycznie był zbliżony jak w grupie TEMS w badaniu GLOBAL ARCC. Należy jednak zauważyć, iż u pacjentów leczonych NIV + IPI znacznie rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS dochodziło do zaprzestania leczenia (75% vs 98%) (Tabela 35).

W odniesieniu do AE szczegółowych raportowanych w badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC, wśród pacjentów leczonych NIV + IPI rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS odnotowywano zdarzenia takie jak: wysypka, anemia (w tym stopnia 3–4.), nudności, zapalenie jamy ustnej. Z kolei u pacjentów leczonych TEMS rzadziej raportowano biegunki (Tabela 35).

Tabela 34.

Bezpieczeństwo ogólne w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe)

Punkt końcowy	NIV + IPI (N = 423)		TEMS (N = 208)		
	Mediana OB [mies.]	%	Mediana OB [mies.]	%	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
<b>AE</b>	<b>stopnia 3–4.</b>	25,2	65%	bd	67%
<b>AE związane z leczeniem</b>	<b>stopnia 3–4.</b>	25,2	45%	bd	48%
<b>Zaprzestanie leczenia</b>	<b>ogółem</b>	25,2	75%	bd <sup>a</sup>	98%

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 35.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe)

AE szczegółowe	NIV + IPI (N = 423)		TEMS (N = 208)	
	Mediana OB [mies.]	%	Mediana OB [mies.]	%
<b>Niezależnie od stopnia</b>				
<b>Wysypka</b>	25,2	23%	bd	47%

AE szczegółowe	NIV + IPI (N = 423)		TEMS (N = 208)	
	Mediana OB [mies.]	%	Mediana OB [mies.]	%
Anemia	25,2	15%	bd	45%
Nudności	25,2	29%	bd	37%
Biegunka	25,2	35%	bd	27%
Kaszel	25,2	24%	bd	26%
Gorączka	25,2	25%	bd	24%
Zapalenie jamy ustnej	25,2	4%	bd	20%
Wymioty	25,2	20%	bd	19%
Ból głowy	25,2	17%	bd	15%
<b>Stopnia 3–4.</b>				
Wysypka	25,2	2%	bd	4%
Anemia	25,2	5%	bd	20%
Nudności	25,2	2%	bd	2%
Biegunka	25,2	4%	bd	1%
Kaszel	25,2	<1%	bd	1%
Gorączka	25,2	1%	bd	1%
Zapalenie jamy ustnej	25,2	0%	bd	1%
Wymioty	25,2	1%	bd	2%
Ból głowy	25,2	1%	bd	1%

Za istotną różnicę pomiędzy interwencjami przyjęto różnicę  $\geq 5$  punktów procentowych.  
 Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji.  
 Kolorem czerwonym oznaczono wyniki na korzyść komparatora.

## 7.5. Podsumowanie

Wyniki niniejszego zestawienia jakościowego wskazują, iż w populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w grupie leczonej NIV + IPI numerycznie większy był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, odsetek przeżyć całkowitych w 12. i 24. mies, a także odsetek przeżyć wolnych od progresji w porównaniu z grupą leczoną TEMS. W grupie NIV + IPI numerycznie dłuższa była mediana przeżycia wolnego od progresji, natomiast nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów doświadczających AE ogółem oraz stopnia 3–4. był porównywalny, przy czym w grupie NIV + IPI rzadziej dochodziło do zaprzestania leczenia (Tabela 36).

Tabela 36.  
Podsumowanie zestawienia jakościowego

Punkt końcowy	NIV + IPI	TEMS
<b>Skuteczność</b>		
<b>Mediana OS</b>	NR	10,9 mies.
<b>Prawdopodobieństwo OS</b>	<b>12 mies.</b>	45,0%
	<b>24 mies.</b>	23,6%
<b>Mediana PFS w ocenie IRRC</b>	11,6 mies.	5,6 mies.

Punkt końcowy		NIV + IPI	TEMS
Prawdopodobieństwo PFS w ocenie IRRC	12 mies.	41%	13,5%
	24 mies.	30%	3,8%
Odsetek pacjentów z ORR w ocenie IRRC		42%	9%
Odsetek pacjentów z CR w ocenie IRRC		9%	0%
Odsetek pacjentów z PR w ocenie IRRC		32%	9%
Mediana DR w ocenie IRRC		NR	11,1 mies.
<b>Bezpieczeństwo</b>			
Ogólny profil bezpieczeństwa	Podobne odsetki pacjentów z AE st. 3–4. i AE związane st. 3–4.		
	Niższy odsetek zaprzestających leczenie w grupie NIV + IPI		
Szczegółowy profil bezpieczeństwa	Niższy odsetek pacjentów z wysypką, anemią, nudnościami i zapaleniem jamy ustnej w grupie NIV + IPI		
	Niższy odsetek pacjentów z biegunką w grupie TEMS		

NR – nie osiągnięto (*not reached*)



## 8. Ocena korzyści klinicznej

**Problem zdrowotny:** ocena korzyści klinicznej NIV + IPI względem SUN w oparciu o badanie CheckMate 214.

**Narzędzie:** ocenę przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO –*Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [46]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3).

**Metoda oceny:** zastosowano formularz nr 2a przeznaczony do oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta (terapię wydłużające przeżycie). We wspomnianym badaniu jednym z I-rzędowych punktów końcowych jest OS, a jego mediana w przypadku zastosowania standardowego leczenia jest dłuższa niż 24 mies. W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania CheckMate 214 (analiza cząstkowa III: data odcięcia 6 VIII 2018 r., mediana OB = 32,4 mies.) dla pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym.

**Zasady oceny:** Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana, jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 5 punktów (5/5), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

**Wynik:** Terapia skojarzona NIV + IPI uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (5/5), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym. Powodem tak wysokiej oceny jest:

- duże, istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie NIV+ IPI w porównaniu z SUN,
- brak osiągnięcia mediany OS przez pacjentów z grupy interwencji,
- poprawa jakości życia u pacjentów leczonych NIV + IPI względem SUN, za co przyznano dodatkowy punkt (Tabela 37).

Tabela 37.  
Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego Opdivo® wg *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie	Ref.
<b>GRADE 4</b>			
HR ≤ 0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥9 mies.	✓	HR = 0,66 [0,54; 0,80], zysk ≥ 9 mies. (NIV + IPI: NR; SUN: 26,6 mies.)*	
Wzrost w 5-letnim przeżyciu ≥10%	-	spełniono założenia GRADE 4	
<b>GRADE 3</b>			
HR ≤ 0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥6, <3 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4	
<b>GRADE 2</b>			
HR ≤ 0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥4, <6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4	

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie	Ref.
HR > 0,70-0,75 <u>ORAZ</u> zysk ≥4 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4	
<b>GRADE 1</b>			
HR > 0,75 <u>LUB</u> zysk <4 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4	
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>4</b>	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4<sup>a</sup></b>			
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Raportowano IS przewagę NIV + IPI nad SUN w ramach wyniku ogólnego jakości życia oraz w poszczególnych domenach ocenianych za pomocą kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G oraz EQ-5D-3L w wybranych okresach obserwacji.	
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie? <sup>a</sup>	-	-	
<b>Dodatkowe punkty<sup>b</sup></b>		<b>+1</b>	
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>		<b>5/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)</b>	

\*Ze względu na fakt, iż mediana OS dla NIV + IPI nie została osiągnięta, dokonano porównania dolnego przedziału ufności dla NIV + IPI (35,6 mies.) względem dolnego przedziału ufności (22,1 mies.) oraz estymaty dla SUN (26,6 mies.) W obydwu przypadkach różnica była ≥9 mies. (odpowiednio 13,5 mies. oraz 9,0 mies.)

a) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

b) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

c) W przypadku obserwowanego wypłaszczenia krzywej przeżycia (*plateau*) w 7-letnim okresie obserwacji, korzyść kliniczną należy również ocenić za pomocą formularza 1 (dla terapii prowadzących do wyleczenia) i zaprezentować wyniki korzyści klinicznej uzyskanej w ramach obydwu formularzy.

## 9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W rozdziale opisano poszerzoną analizę profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających niwolumab, ipilimumab, temsyrolimus oraz sunitynib. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środki ostrożności znajdujące się w charakterystykach produktów leczniczych.

### 9.1. Alerty bezpieczeństwa

#### Niwolumab (Opdivo®)

Na stronie FDA znaleziono łącznie 4 dokumenty, które odnosiły się do bezpieczeństwa niwolumabu. W 2017 r. zamieszczono informację o identyfikacji potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem niwolumabu (Opdivo®) po wprowadzeniu do obrotu, obejmujących ryzyko ciężkiej utraty wzroku, rozwarstwienia siatkówki oraz zespołu rozpadu guza [47]. W tym samym roku opublikowano dwa komunikaty w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), dotyczące potencjalnego toksycznego działania niwolumabu na oczy, prowadzące do utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki oraz ryzyka powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych [48, 49]. Od października 2015 do maja 2016 r. ulotkę produktu leczniczego Opdivo® uzupełniono w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych o dodatkowe informacje związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym podczas stosowania w monoterapii oraz terapii skojarzonej z ipilimumabem u pacjentów z czerniakiem. Ww. zdarzenia obejmowały m.in. zapalenie jelita, endokrynopatię, wysypkę, zapalenie mózgu, zapalenie jajowodów, zapalenie trzustki, niedowład nerwu twarzewego i odwodzącego, demielinizację, polimialgię reumatyczną, neuropatię autoimmunologiczną, zespół Guillaina-Barrégo oraz niedoczynność przysadki mózgowej, a także reakcje alergiczne przy wlewie [50].

Na stronie agencji URPL oraz EMA odnaleziono po 2 komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Zgodnie z odnalezionymi komunikatami, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Opdivo® uaktualniono o informację o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: pemfigoid oraz odrzucenie przeszczepu narządu litego [51–54].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2012–2019 zgłoszono łącznie 27 765 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem niwolumabu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Do najczęstszych kategorii działań niepożądanych należały zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 38). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych niwolumabu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 7, Wykres 8) [55].

### **Ipilimumab (Yervoy®)**

Na stronie FDA w latach 2011–2017 łącznie zamieszczono 3 dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu. W marcu 2011 r. wydano Komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego, dotyczący oceny ryzyka i sposobu postępowania w ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działaniach niepożądanych pochodzenia immunologicznego podczas stosowania ipilimumabu (produkt leczniczy Yervoy®). W przypadku wystąpienia zapalenia wątroby, zapalenia jelit, zapalenia skóry (w tym zespołu toksycznej nekrolizy naskórka), neuropatii oraz endokrynopatii pochodzenia immunologicznego, należy zaprzestać dalszego leczenia ipilimumabem oraz włączyć leczenie kortykosteroidami w wysokich dawkach. Ponadto należy obserwować pod kątem występowania objawów ww. zaburzeń, a także kontrolować laboratoryjne parametry czynności wątroby i tarczycy przed rozpoczęciem leczenia, a także przed podaniem każdej kolejnej dawki [56, 57]. W 2017 r. w ramach FAERS, FDA poinformowała o potencjalnie toksycznym działaniu ipilimumabu na oczy, obejmującym utratę wzroku i rozwarstwienie siatkówki [48]. Od października 2012 do października 2015 r. ulotkę produktu leczniczego Yervoy® uzupełniono w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych o dodatkowe informacje dotyczące ryzyka zaburzeń czynności wątroby, czynności nerek, zapalenia mózgu, niedosłuchu, zapalenia mięśni, zapalenie wielomięśniowego, zapalenie mięśni oka, sarkoidozy, choroby tkanki skórnej i podskórnej, stanów zapalnych narządów i układów narządów pochodzenia immunologicznego [58].

Na stronie agencji URPL odnaleziono 1 komunikat o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), dotyczący uaktualnienia ChPL Yervoy® w sekcji ostrzeżeń i środków ostrożności o informację o ryzyku zakażenia wirusem cytomegalii w obrębie układu pokarmowego [59].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2008–2019 zgłoszono łącznie 14 038 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ipilimumabu. Do najczęstszych kategorii działań niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (Tabela 38). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych ipilimumabu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 7, Wykres 8) [60].

Na stronie agencji EMA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania ipilimumabu.

## Temsirolimus (Torisel®)

Na stronie FDA odnaleziono łącznie 3 dokumenty związane z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Torisel® (temsirolimus). W ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych AERS (*Adverse Event Reporting System*), na stronie FDA w 2008 r. zamieszczono ostrzeżenie o obecności w ulotce sformułowań, prowadzących do nieprawidłowego dawkowania produktu leczniczego, natomiast w 2010 r. o ryzyku występowania wynacznienia podczas wlewu. Obydwie informacje zostały uwzględnione podczas aktualizacji ulotki w czerwcu 2011 r. [61, 62]. Ponadto w okresie od czerwca 2011 do lutego 2015 r. ulotkę produktu leczniczego Torisel® zaktualizowano w sekcji ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych o dodatkowe informacje dotyczące ryzyka występowania zapalenia trzustki, zapalenia pęcherzyka żółciowego i kamicy żółciowej, zakażeń oportunistycznych, w tym zapalenia płuc wywołanego przez *P jiroveci*, śródmiąższowej choroby płuc, reakcji nadwrażliwości i reakcji na wlew podczas leczenia temsirolimusem [63].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2003–2019 zgłoszono łącznie 3 532 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem temsirolimusu. Do najczęstszych kategorii działań niepożądane należały zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 38). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych temsirolimusu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 7, Wykres 8) [64].

Na stronach agencji URPL, EMA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania temsirolimusu.

## Sunitynib (Sutent®, Sunitinib Teva®)

Na stronie agencji URPL w listopadzie 2010 r. opublikowano Komunikat do fachowego personelu medycznego, informujący o ryzyku martwicy kości żuchwy/szczęki u pacjentów z nowotworem leczonych sunitynibem, którzy otrzymują jednocześnie dożylnie bisfosfoniany lub byli nimi leczeni w przeszłości. W komunikacie zalecono, aby rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego oraz ewentualne prewencyjne zabiegi stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy kości żuchwy/szczęki. Ponadto u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej lub stosują równocześnie dożylnie bisfosfoniany należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Do dnia 31.01.2010 r. zgłoszono łącznie 27 pacjentów z martwicą kości szczęki/żuchwy otrzymujących sunitynib zarówno w badaniach klinicznych, jak i po dopuszczeniu do obrotu. Charakterystykę Produktu Leczniczego Sutent® zaktualizowano o ww. informacje w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania oraz działań niepożądanych [65].

Na stronie FDA odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania sunitynibu (produkt leczniczy Sutent®). W 2009 r. w ramach FAERS zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku występowania zespołu Stevensa-Johnsona i zespołu toksycznej nekrolizy naskórka, natomiast

w 2013 r. w ramach AERS poinformowano o ryzyku niewydolności wątroby podczas stosowania sunitynibu [66, 67]. Ponadto ulotkę produktu leczniczego Sutent® od czerwca 2010 r. do kwietnia 2015 r. zaktualizowano w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych w odniesieniu do ryzyka m.in. hepatotoksyczności, zaburzenia gojenia się ran, martwicy kości żuchwy/szczęki, zespołu lizy guza, zapalenia pęcherzyka żółciowego, dysfunkcji tarczycy, ciężkich reakcji skórnych, białkomoczu, hipoglikemii, mikroangiopatii zakrzepowej i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych [68].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2003–2019 zgłoszono łącznie 29 825 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sunitynibu. Do najczęstszych kategorii działań niepożądanych należały zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Tabela 38). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych sunitynibu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 7, Wykres 8) [69].

Na stronie agencji EMA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania sunitynibu.

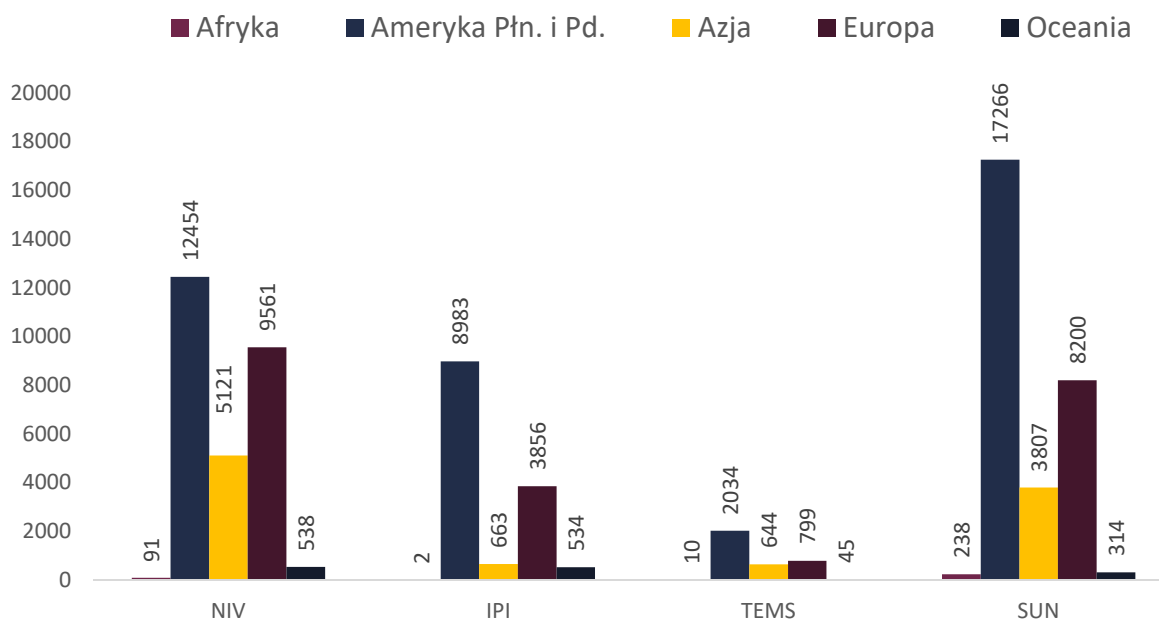
**Tabela 38.**  
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 25.01.2019 r.)

Kategoria	NIV (2012–2019)	IPI (2008–2019)	TEMS (2003–2019)	SUN (2003–2019)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 315	582	371	3 427
Zaburzenia sercowe	1 125	472	199	1 609
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	15	8	1	33
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	145	73	18	220
Choroby endokrynologiczne	2 158	1 437	14	1 064
Choroby oczu	603	395	45	851
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 442	4 271	634	10 015
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	8 238	3 891	1 204	13 196
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	1 596	993	50	1 095
Zaburzenia układu immunologicznego	379	217	126	200
Zakażenia i zarażenia	2 559	1 282	508	2 698
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	3 382	1 343	200	2 167
Badania laboratoryjne	2 526	1 373	500	5 595
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 037	1 165	429	3 520
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 250	827	195	2 832
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 406	2 101	431	5 281
Zaburzenia układu nerwowego	2 490	1 400	270	5 317
Ciąża, połóg i okołoporodowe	14	9	-	24
Zaburzenia psychiczne	659	302	81	1 488
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	1 121	530	250	1 981
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	98	44	19	324

Kategoria	NIV (2012–2019)	IPI (2008–2019)	TEMS (2003–2019)	SUN (2003–2019)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 112	1 198	871	3 559
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2 775	1 704	393	5 545
Procedury chirurgiczne i medyczne	487	211	13	189
Choroby naczyniowe	831	477	237	3 226

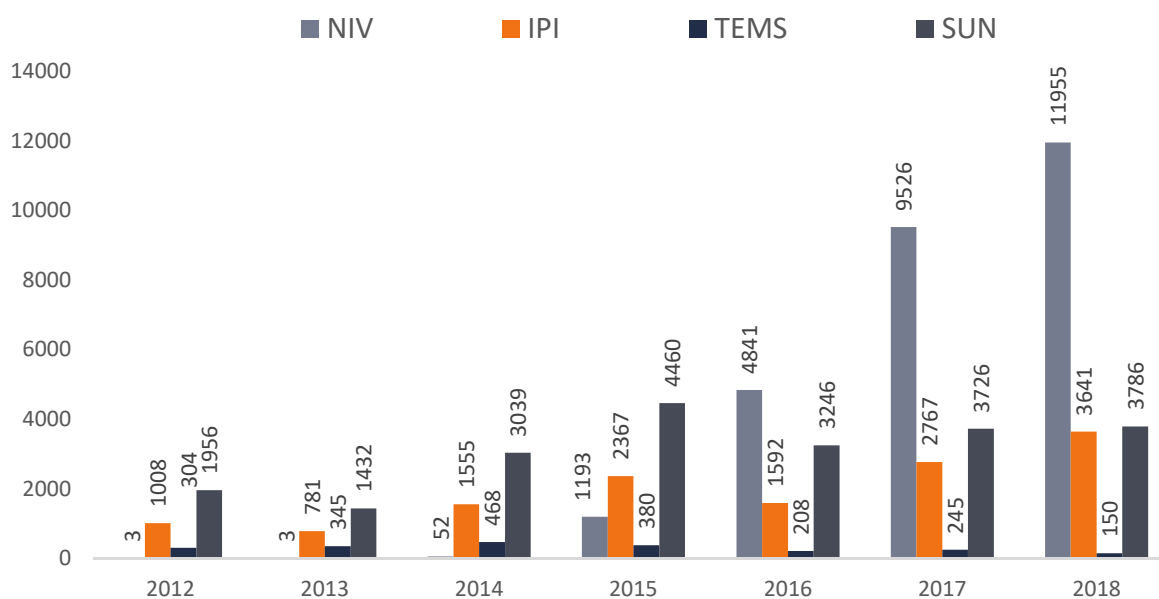
Wykres 7.

Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 25.01.2019 r.)



Wykres 8.

Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2012-2018 (stan na dzień 25.01.2019 r.)



## **9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).



**Tabela 39.**  
**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>Niwolumab (Opdivo®) [70]</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko zatorowości płucnej, w przypadku terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zatorowości płucnej oraz przerwać leczenie w razie zagrożenia życia lub nawracających ciężkich działań niepożądanych, które dotyczą serca i płuc.</li> <li>• Należy monitorować pacjentów przez okres, co najmniej 5 mies. od zakończenia terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego</u>: w przypadku ich wystąpienia należy wstrzymać podawanie niwolumabu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy; po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.</li> <li>• <u>Ryzyko ciężkiego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonu)</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• <u>Ryzyko ciężkiego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu i krwi w stolcu, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• <u>Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminotransferaz i wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• <u>Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• <u>Ryzyko endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową)</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki pochodzenia immunologicznego</u>: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• <u>Ryzyko zaburzeń skóry i tkanek</u>: w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka celem oceny i leczenia.</li> <li>• <u>Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego</u>: tj. <u>zapalenia trzustki, zapalenia błony naczyniowej oka, demielinizacji, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, miastenii rzekomoporaźnej, zespołu miastenicznego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia dwunastnicy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rabdomiolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady</u>: należy ocenić czy działanie jest związane z układem immunologicznym, w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• <u>Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu)</u>: w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu.</li> <li>• <u>Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu litego</u>: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem oraz ryzyko odrzucenia przeszczepu.</li> <li>• U pacjentów z przerzutami do mózgu, czynnymi chorobami autoimmunologicznymi lub wymagającymi immunosupresji układowej należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>• Pacjenci stosujący leczenie niwolumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta każdorazowo przy przepisaniu leku.</li> </ul>
<b>Ipilimumab (Yervoy®) [71]</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko zatorowości płucnej, w przypadku terapii skojarzonej ipilimumabu z niwolumabem</u>: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zatorowości płucnej oraz przerwać leczenie w razie zagrożenia życia lub nawracających ciężkich działań niepożądanych, które dotyczą serca i płuc.</li> <li>• Należy monitorować pacjentów przez okres co najmniej 5 mies. od zakończenia terapii skojarzonej ipilimumabu z niwolumabem.</li> </ul>

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego:** w przypadku ich wystąpienia należy dokonać oceny związku z układem immunologicznym oraz rozważyć podanie wysokich dawek kortykosteroidów z/bez innymi lekami immunosupresyjnymi, a także wstrzymać podawanie ipilimumabu z niwolumabem, a po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem.
- **Ryzyko ciężkiego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego:** należy monitorować pacjentów celem wykrycia biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu i krwi w stolcu, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.
- **Ryzyko ciężkiego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonu):** należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.
- **Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego:** należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminotransferaz i wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.
- **Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki pochodzenia immunologicznego:** w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami.
- **Ryzyko zaburzeń skóry i tkanki:** w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka celem oceny i leczenia.
- **Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek:** należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.
- **Ryzyko endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową):** należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną.
- **Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego:** tj. zapalenia trzustki, zapalenia błony naczyniowej oka, demielinizacji, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, miastonii rzekomoporaźnej, zespołu miastenicznego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia dwunastnicy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rabdomiolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady; należy ocenić czy działanie jest związane z układem immunologicznym, w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.
- **Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu):** w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu.
- U pacjentów z przerzutami do mózgu, czynnymi chorobami autoimmunologicznymi lub wymagającymi immunosupresji układowej należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia.
- Należy unikać stosowania ipilimumabu u pacjentów z ciężkimi chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie; decyzja o podjęciu leczenia powinna zostać poprzedzona oceną ryzyka do korzyści.

### Sunitynib (Sutent®, Sunitinib Teva®) [72, 73]

- **Ryzyko zaburzeń skóry i tkanki, w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków** rumienia wielopostaciowego, przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie sunitynibem.
- **Ryzyko zdarzeń krwotocznych, w tym prowadzących do zgonu:** u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe należy okresowo wykonać morfologię krwi oraz badanie czynn ków krzepnięcia.
- **Ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych:** w przypadku wystąpienia ww. wymienionych objawów zaleca się zastosowanie odpowiednich środków farmakologicznych wspomagających leczenie objawowe.
- **Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego:** należy ograniczyć czasowo lub zmniejszyć dawkę sunityn bu oraz wdrożyć odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie.
- **Ryzyko występowania zaburzeń hematologicznych, w tym przypadków prowadzących do zgonu:** zaleca się wykonywanie morfologii krwi na początku każdego cyklu leczenia sunitynibem.
- **Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym prowadzących do zgonu:** zaleca się ścisłą kontrolę pacjentów z czynnikami ryzyka ze strony serca i/lub chorobą wieńcową w wywiadzie; w przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca należy przerwać terapię sunitynibem.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Ryzyko wydłużenia odstępu (QT) oraz zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes***; powinno się zachować ostrożność w stosowaniu sunityn bu u pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie, u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (w tym leki przeciwaritmiczne), u pacjentów z istotnymi klinicznymi chorobami serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Należy ograniczyć równoczesne stosowanie sunityn bu z silnymi inhibitorami CYP3A4.
- **Ryzyko wystąpienia żylnych pow kłań zakrzepowo-zatorowych tj. zakrzepicy żył i zatoru płucnego, w tym prowadzących do zgonu.**
- **Ryzyko wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowych tj. udaru naczyniowego mózgu, przemijającego napadu niedokrwiennego, zawału mózgu, w tym prowadzących do zgonu.**
- **Ryzyko m kroangiopatii zakrzepowej, obejmującej zakrzepową płamicę małopłytkową i zespół hemolityczno-mocznicowy, w tym prowadzących do zgonu lub niewydolności nerek;** w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej wystąpienia zaleca się zaprzestanie terapii sunitynibem.
- **Ryzyko zdarzeń oddechowych tj. duszność, wysięk opłucnowy, zatorowość płucna, obrzęk płuc.**
- **Ryzyko wystąpienia nadczynności i niedoczynności tarczycy;** pacjentów należy monitorować pod kątem zaburzeń czynności tarczycy co 3 mies., w przypadku obecności zaburzeń tarczycy pacjentów należy leczyć zgodnie z obowiązującymi standardami.
- **Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki, w tym prowadzącego do zgonu;** w przypadku jego wystąpienia należy przerwać leczenie sunityn bem oraz wdrożyć leczenie wspomagające.
- **Ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby;** należy kontrolować parametry czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem, w każdym cyklu leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych; w przypadku wystąpienia niewydolności wątroby należy zaprzestać dalszego leczenia sunityn bem i wdrożyć leczenie podtrzymujące.
- **Ryzyko wystąpienia zapalenia pęcherzyka żółciowego.**
- **Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i/lub ostrej niewydolności nerek, w tym prowadzących do zgonu;** zalecane jest wykonanie badania moczu przed rozpoczęciem leczenia sunityn bem oraz monitorowanie pacjentów w trakcie leczenia pod kątem obecności białkomoczu; w przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego należy przerwać leczenie sunitynibem.
- **Ryzyko wystąpienia przetoki;** zaleca się zaprzestanie leczenia sunitynibem w przypadku utworzenia się przetoki.
- **Ryzyko pow kłań w gojeniu ran;** w okresie okołoperacyjnym zaleca się czasowe przerwanie leczenia sunityn bem.
- **Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i żuchwy;** należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania sunitynibu z bifosfonianami; podczas leczenia sunitynibem należy unikać inwazyjnych procedur stomatologicznych.
- **Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości i/lub obrzęku naczynioruchowego;** w przypadku ich wystąpienia należy przerwać terapię sunitynibem.
- **Ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku.**
- **Ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych, w tym prowadzących do zgonu, obejmujących zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii;** w przypadku wystąpienia napadów drgawkowych należy tymczasowo przerwać leczenie sunitynibem.
- **Ryzyko wystąpienia zespołu ostrego rozpadu guza, w tym prowadzącego do zgonu;** należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia zespołu rozpadu guza oraz rozważyć wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, obejmującej nawodnienie pacjenta.
- **Ryzyko ciężkich zakażeń (z neutropenią lub bez), w tym zgonem.**
- **Ryzyko martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończonego zgonem;** w przypadku jego wystąpienia należy przerwać leczenie sunitynibem oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.
- **Ryzyko zmniejszenia stężenia glukozy we krwi;** w przypadku objawowej hipoglikemii należy tymczasowo przerwać leczenie sunitynibem; u pacjentów z cukrzycą należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi w celu ewentualnego dostosowania dawki leku przeciwcukrzycowego.

### Temsirolimus (Torisel®) [74]

- Nie zaleca się stosowania temsirolimusu u dzieci i młodzieży.
- **Ryzyko częstszego występowania zdarzeń niepożądanych takich jak: obrzęk, biegunka, zapalenie płuc u pacjentów w podeszłym wieku.**
- **Ryzyko zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek, w tym również śmiertelnych,** u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym lub uprzednią niewydolnością nerek.
- **Ryzyko zaburzeń czynności wątroby;** u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność podczas leczenia temsirolimusem; u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i ciężkimi zaburzeniami wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg.
- **Ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego** u pacjentów z nowotworami w obrębie OUN i/lub leczonych przeciwzakrzepowo.
- **Ryzyko wystąpienia małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości;** przed rozpoczęciem leczenia temsirolimusem i okresowo w czasie jego trwania należy wykonać pełną morfologię krwi.
- **Ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych;** u pacjentów stosujących kortykosteroidy i/lub inne leki immunosupresyjne należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez *P. jiroveci*.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ryzyko wystąpienia zaćmy podczas jednoczesnego stosowania temsyrolimusu z interferonem alfa.
- Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości i/lub reakcji podczas wlewu, w tym zagrażających życiu: przed wlewem zaleca się podanie leku antyhistaminowego H1, a w jego trakcie należy obserwować reakcje pacjenta na wlew; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji, należy przerwać wlew i zastosować odpowiednie procedury medyczne. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje na wlew, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed kolejnym podaniem temsyrolimusu.
- Ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi: należy rozważyć włączenie insuliny lub podwyższenie jej dawki u pacjentów chorych na cukrzycę.
- Ryzyko śródmiąższowej choroby płuc, w tym prowadzącej do zgonu: należy monitorować pacjentów celem wykrycia chorób płuc; w wypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów zaleca się wstrzymać leczenie temsyrolimusem do czasu ustąpienia objawów klinicznych ze strony układu oddechowego oraz rozważyć leczenie kortykosteroidami i/lub antybiotykami.
- Ryzyko zwiększenia trójglicerydów i cholesterolu we krwi: w razie hiperlipidemii zalecane jest włączenie leczenia lub podwyższenie dawki leków obniżających stężenie lipidów.
- Ryzyko nieprawidłowego gojenia ran: należy zachować ostrożność podczas stosowania temsyrolimusu w okresie okołoperacyjnym.
- Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w szczególności skóry: zaleca się unikanie i ochronę przed światłem słonecznym i promieniami UV.
- Ryzyko zwiększenia toksyczności podczas jednoczesnego stosowania temsyrolimusu z sunitynibem.
- Ryzyko obrzęku naczynioworuchowego podczas jednoczesnego stosowania temsyrolimusu z inhibitorami konwertazy angiotensyny i/lub blokerami kanału wapniowego.
- Ryzyko zmniejszenia ekspozycji podczas jednoczesnego stosowania temsyrolimusu z induktorami CYP3A.
- Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami podczas leczenia temsyrolimusem.

### 9.3. Dodatkowe dane nt. bezpieczeństwa

W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono 1 badanie (CheckMate 016), które nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (brak porównania ze wskazanymi komparatorami oraz populacja mieszana pod względem wcześniejszej terapii systemowej) [11, 75]. Z uwagi na fakt, iż zawarto w nim dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii NIV + IPI, jego wyniki zaprezentowano poniżej w ramach uzupełnienia poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Badanie CheckMate 016 zaprojektowano jako 5-ramienną, randomizowaną, niezaślepioną próbę kliniczną fazy I, w układzie grup równoległych, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo NIV + IPI w różnych schematach dawkowania, jak również niwolumabu w skojarzeniu z pazopanibem oraz z sunitynibem – w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki dla NIV + IPI w schemacie dawkowania zgodnym z kryteriami niniejszej analizy.

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym ccRCC, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i poddawanych uprzedniej terapii systemowej o ogólnym stanie sprawności w skali Karnofsky'ego  $\geq 80$ . Do ramienia, w którym dawkowanie NIV + IPI było zgodne z dawkowaniem w badaniu CheckMate 214 (N311)<sup>1</sup> zrandomizowano 47 pacjentów, spośród których większość stanowili pacjenci z rokowaniem korzystnym i pośrednim. Mediana wieku pacjentów w tym ramieniu wynosiła 54 lata, a mężczyźni stanowili 91% chorych. Terapia NIV + IPI była pierwszą linią leczenia systemowego u 53% chorych. Skróconą charakterystykę pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Wyniki badania CheckMate 016 dla ogólnego profilu bezpieczeństwa wskazują, że wszyscy pacjenci w ocenianym ramieniu doświadczyli co najmniej jednego AE, w tym 71% pacjentów doświadczyło zdarzeń stopnia 3. lub 4. U zdecydowanej większości pacjentów (91%) odnotowano również wystąpienie co najmniej jednego AE związanego z leczeniem. Zdarzenia niepożądane oraz toksyczność terapii były przyczyną zaprzestania leczenia u odpowiednio 11% oraz 13% pacjentów. Mimo, iż u stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów odnotowano wystąpienie SAE (68%), w tym także SAE stopnia 3. lub 4., w badaniu nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności leczenia (Tabela 41). Najczęściej raportowane AE związane z leczeniem obejmowały zmęczenie (51%) oraz zdarzenia skórne, takie jak wysypka oraz świąd (32%). Najczęściej odnotowywanym AE związanym z leczeniem stopnia 3. lub 4. był wzrost poziomu lipazy (15%) (Tabela 42). Opisany w badaniu CheckMate 016 profil bezpieczeństwa dla wnioskowanej terapii jest spójny z wynikami uzyskanymi w badaniu CheckMate 214 i nie dostarcza nowych informacji nt. profilu bezpieczeństwa niwolumabu i ipilimumabu, który został uznany za akceptowalny.

<sup>1</sup> Dawkowanie: niwolumab 3 mg/kg *iv* m.c. i ipilimumab 1 mg/kg m.c. *iv* co 3 tyg. (4 dawki), następnie niwolumab 3 mg/kg m.c. co 2 tyg.

**Tabela 40.**  
Skrócona charakterystyka pacjentów w ramieniu N3I1 w badaniu CheckMate 016

N	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	ccRCC [%]	Grupa rokownicza wg MSKCC [%]			KPS [%]	Stadium IV [%]	Uprzednie leczenie			
				Korzystne	Pośrednie	Niekorzystne			NFT	RT	TS	
47	54	91	100	45	49	6	≥80	100	bd	98	32	47

KPS – stan sprawności ogólnej wg skali Karnofsky'ego (*Karnofsky Performance Status*); NFT – nefrektomia; RT – radioterapia; TS – terapia systemowa

**Tabela 41.**  
Bezpieczeństwo ogólne w ramieniu N3I1 w badaniu CheckMate 016 (mediana OB = 22,3 mies.)

	Punkt końcowy		n/N (%)
AE ogółem	Nieależnie od stopnia		47/47 (100)
	Stopnia 3. lub 4.		34/47 (71)
AE związane z leczeniem	Nieależnie od stopnia		43/47 (91)
	Stopnia 3. lub 4.		18/47 (38)
SAE ogółem	Nieależnie od stopnia		29/47 (62)
	Stopnia 3. lub 4.		20/47 (43)
Zaprzestanie leczenia	Ogółem		39/47 (83)
	Z powodu AE związanych z leczeniem		5/47 (11)
	Z powodu AE stopnia 3. lub 4. związanych z leczeniem		3/47 (6)
	Z powodu progresji choroby		31/47 (66)
	Z powodu toksyczności leku		6/47 (13)
Zgony	Ogółem		16/47 (34)
	Związane z toksycznością leku		0/47 (0)

**Tabela 42.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów oraz stopnia 3. lub 4. w ramieniu N3I1 w badaniu CheckMate 016 (mediana OB = 22,3 mies.)

AE szczegółowe	n/N (%)	
	Nieależnie od stopnia	Stopnia 3 lub 4
Zmęczenie	24/47 (51)	0/47 (0)
Wysypka	15/47 (32)	0/47 (0)
Świąd	15/47 (32)	0/47 (0)
Nudności	13/47 (28)	1/47 (2)
Ból stawów	12/47 (26)	0/47 (0)
Biegunka	11/47 (23)	2/47 (4)
Dreszcze	11/47 (23)	0/47 (0)
Gorączka	10/47 (21)	2/47 (4)
Niedoczynność tarczycy	9/47 (19)	0/47 (0)
Wzrost poziomu lipazy	9/47 (19)	7/47 (15)
Wzrost poziomu AST	8/47 (17)	2/47 (4)
Wzrost poziomu ALT	7/47 (15)	2/47 (4)
Zmniejszenie apetytu	6/47 (13)	0/47 (0)
Wymioty	7/47 (15)	1/47 (2)
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	6/47 (13)	1/47 (2)
Ból głowy	7/47 (15)	0/47 (0)

## 10. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono trzy opracowania wtórne, w tym jedno opublikowane w formie posteru konferencyjnego, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, w ramach których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Opdivo®. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów pracy oraz opisem zidentyfikowanych ograniczeń w każdym z nich przedstawiono poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.  
Charakterystyka opracowań wtórnych

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki / ograniczenia przeglądu	AMSTAR
Lalani 2018 [42]	Przeгляд systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu uogólnionego ccRCC, a w szczególności immunoterapii w I i kolejnych liniach leczenia	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z uogólnionym ccRCC</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, nRCT z liczebnością populacji co najmniej 10 pacjentów i opublikowane wyłącznie w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Web of Knowledge, Cochrane Library (do lutego 2018), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib</li> <li>• atezolizumab + bewacyzumab</li> <li>• bewacyzumab +IFN</li> <li>• ewerolimus</li> <li>• IFN</li> <li>• IFN + temsyrolimus</li> <li>• kabozantynib</li> <li>• lenwatynib</li> <li>• lenwatynib + ewerolimus</li> <li>• niwolumab</li> <li>• niwolumab + ipilimumab</li> <li>• pazopanib</li> <li>• placebo lub placebo + IFN</li> <li>• sorafen b</li> <li>• sunitynib</li> <li>• temsyrolimus</li> <li>• tywozanib oraz inne opcje<sup>a</sup></li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 26 / (bd)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Mimo, iż stosowanie monoterapii inhibitorami kinazy tyrozynowej oraz inhibitorami punktów kontrolnych nadal odgrywa dużą rolę w leczeniu uogólnionego raka nerki, najnowsze dane wskazują, iż immunoterapię skojarzoną należy uznać za nowy, obiecujący standard terapeutyczny w analizowanym wskazaniu. <b>NIV + IPI jest pierwszą terapią, której zastosowanie pozwoliło na poprawę przeżycia pacjentów z rakiem pośrednim/niekorzystnym w porównaniu z SUN.</b></p> <p><b>Ograniczenia przeglądu:</b> <u>Wg jego autorów:</u> bd. <u>Pozostałe:</u> zgodne z ograniczeniami wynikającymi z oceny wiarygodności przeglądu wg skali AMSTAR II.</p>	KN
Laliman 2018 [43, 44]	Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową przeprowadzony w celu oceny skuteczności niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem względem innych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego lub uogólnionego RCC o raku pośrednim lub niekorzystnym	<p><b>Populacja:</b> Upřednio nieleczeni pacjenci z zaawansowanym lub uogólnionym RCC o raku pośrednim/niekorzystnym</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> bd (15 marca 2018)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib</li> <li>• bewacyzumab + interferon</li> <li>• bewacyzumab + temsyrolimus</li> <li>• ewerolimus</li> <li>• IFN</li> <li>• kabozantynib</li> <li>• niwolumab + ipilimumab</li> <li>• pazopanib</li> <li>• placebo</li> <li>• sorafen b</li> <li>• sunitynib</li> <li>• temsyrolimus ± IFN</li> <li>• tywozanib</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 72<sup>b</sup> / (bd)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Stosowanie NIV + IPI prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów porównaniu z SUN oraz TEMS, a także innymi ocenianymi opcjami terapeutycznymi (IFN, PAZ, BEV+IFN, TEMS+IFN). Ponadto stosowanie NIV + IPI prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z SUN i TEMS, a także innymi ocenianymi opcjami terapeutycznymi (IFN, BEV+IFN, EVE, TEMS+IFN). Wyniki przeglądu wskazują, iż terapia skojarzona NIV + IPI to opcja terapeutyczna związana ze znaczącymi korzyściami w porównaniu do pozostałych terapii stosowanych u pacjentów z rakiem pośrednim/niekorzystnym.</p> <p><b>Ograniczenia przeglądu:</b> <u>Wg jego autorów:</u> bd. <u>Pozostałe:</u> zgodne z ograniczeniami wynikającymi z oceny wiarygodności przeglądu wg skali AMSTAR II. Ponadto przegląd został opublikowany wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (poster, abstrakt) o ograniczonym zasobie informacji, stąd niemożliwa jest wiarygodna ocena wyników uzyskanych w ramach metaanalizy. Ponadto, istnieją wątpliwości co do zasadności przeprowadzania porównania pośredniego, z uwagi na rozbieżne charakterystyki pacjentów we włączonych badaniach, dotyczących</p>	KN



Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki / ograniczenia przeglądu	AMSTAR
Wallis 2018 [45]	Przeegląd systematyczny z metaanalizą sieciową przeprowadzony w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowej w I linii leczenia raka nerki z przerzutami	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z uogólnionym RCC</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT (wyłącznie w języku angielskim)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, EMBASE, <i>Web of Science</i>, <i>Scopus</i> (23 październik 2017), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych oraz referencje prac poglądowych, komentarzy i edytoriali istotnych z punktu widzenia analizy, abstrakty konferencyjne i strony towarzystw naukowych (np. z 2018 <i>American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium</i>)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib</li> <li>• atezolizumab + bewacizumab</li> <li>• kabozantynib</li> <li>• niwolumab + ipilimumab</li> <li>• pazopanib</li> <li>• pazopanib + ewerolimus</li> <li>• sorafenib</li> <li>• sunitynib</li> <li>• tywozanib</li> <li>• inne opcje<sup>c</sup></li> </ul>	<p>przede wszystkim stadiów zaawansowania nowotworu, rozkładu grup rokowniczych oraz typów histologicznych nowotworu, a także stanu sprawności. Mimo przeprowadzenia przez autorów analiz wrażliwości, nie uwzględniały ww. aspektów.</p> <p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 37 / (13 128)<sup>d</sup></p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Stosowanie terapii skojarzonej NIV + IPI wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z uogólnionym rakiem nerki, terapia ta jest lepiej tolerowana przez pacjentów niż inne opcje. Z kolei stosowanie kabozantynibu wiąże się dłuższym przeżyciem wolnym od progresji w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w I linii leczenia. Obie ww. terapie stanowią opcje preferowane w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.</p> <p><b>Ograniczenia przeglądu:</b> <u>Wg jego autorów:</u> przegląd uwzględnia wyniki badania dla kabozantynibu (CABOSUN) o ograniczonej wiarygodności z uwagi na potencjalnie przeszacowany efekt interwencji w porównaniu z komparatorem (sunitynib). Ponadto istotnym ograniczeniem w przypadku porównywania kabozantynibu i NIV + IPI jest odmiennosc mechanizmów działania obydwu terapii. Stosowanie immunoterapii (NIV + IPI) obarczone jest ryzykiem zjawiska pseudoprogresji, które może wypaczać wyniki odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z opcjami o innym mechanizmie działania (np. kabozantynibu należącego do inhibitorów VEGF). Istnieje niepewność wyniku przeprowadzonej metaanalizy dla drugiej preferowanej opcji w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, czyli dla tywozanibu. Opcja ta nie została zarejestrowana w USA z powodu niewiekiego wpływu na przeżycie całkowite. Z kolei w metaanalizie, mogło dojść do przeszacowania jego efektu terapeutycznego w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji z uwagi na fakt, iż w toku badania dla tywozanibu, większość pacjentów z grupy komparatora (sorafenib) otrzymywało także tywozanib (70%). <u>Pozostałe:</u> zgodne z ograniczeniami wynikającymi z oceny wiarygodności przeglądu wg skali AMSTAR II. Ponadto metaanaliza została przeprowadzona w oparciu o badania o odmiennych kryteriach włączenia i charakterystykach wyjściowych pacjentów, w szczególności rozbieżności dotyczyły stopnia zaawansowania nowotworu oraz rozkładu grup rokowniczych.</p>	KN

BEV – bewacizumab; EVE – ewerolimus; IFN – interferon; KN – krytycznie niska; PAZ – pazopanib; TEMS – temsylolimus

a) Inne opcje rozumiane jako terapie skojarzone oceniane w trwających badaniach fazy I/II.

b) Liczba zakwalifikowanych publikacji. Ostatecznie do metaanalizy dla PFS zakwalifikowano 13 badań, natomiast dla OS 7 badań.

c) Inne opcje rozumiane jako opcje terapeutyczne uwzględnione jako komparatory pośrednie w ramach przeprowadzonej przez autorów badania metaanalizy,

d) W metaanalizie uwzględniono 10 badań (4 819 pacjentów).

## 11. Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, iż terapia złożona z niwolumabu i ipilimumabu cechuje się wysoką skutecznością, a także akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u uprzednio nieleczonych pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym o jasnokomórkowym typie histologicznym nowotworu (w populacji docelowej).

W porównaniu bezpośrednim na podstawie wiarygodnego badania klinicznego (CheckMate 214) wykazano przewagę terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu nad sunitynibem, który obecnie stanowi standard postępowania w świetle wytycznych oraz rzeczywistej praktyki klinicznej. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do sunitynibu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS), a także zwiększa odsetek pacjentów przeżywających 12-, 18-, 24- oraz 30-mies. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują również, że pacjenci stosujący terapię złożoną z niwolumab i ipilimumabu odnoszą także korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz wzrostu prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji 12-, 24- i 30-mies. Dodatkowo pacjenci otrzymujący ocenianą interwencję w porównaniu do osób leczonych sunitynibem znacznie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie, w tym również odpowiedź całkowitą; dłuższy był u nich także czas trwania uzyskanych odpowiedzi. Wysoka skuteczność terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu znajduje odzwierciedlenie w poprawie oceny jakości życia, którą mierzono za pomocą różnych kwestionariuszy, w tym FKSI-19, FACT-G oraz EQ-5D-3L.

Analiza znaczenia klinicznego ocenianej interwencji, przeprowadzona w oparciu o skalę ESMO-MCBS, jednoznacznie wskazuje, że terapia złożona z niwolumabu z ipilimumabem jest opcją której stosowanie w populacji docelowej związane jest z istotnymi klinicznymi korzyściami.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest opcją terapeutyczną o akceptowalnym oraz dobrze opisanym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu z sunitynibem nie zwiększa ryzyka występowania AE ogółem jak również zmniejsza ryzyko wystąpienia AE stopnia 3–4., AE związanych z leczeniem oraz AE związanych z leczeniem stopnia 3–4 oraz zaprzestania leczenia. Mimo, iż analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, iż leczenie pacjentów wnioskowaną terapią może być związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia SAE oraz zaprzestania leczenia z powodu toksyczności terapii, ryzyko zgonu związanego z leczeniem było porównywalne z sunitynibem. Tym samym należy uznać, iż stosunek ryzyka do korzyści w przypadku wnioskowanej terapii jest akceptowalny. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zmieniają dotychczas opisanego profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Na podstawie wyników zestawienia jakościowego z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, iż niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest terapią o silniejszym potencjale działania niż temsyrolimus. Świadczą o tym m.in. znacznie korzystniejsze wskaźniki odnoszące się do przeżycia

całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych niwolumabem i ipilimumabem niż u pacjentów leczonych temsorylimusem. Na korzyść wnioskowanej terapii przemawia również zestawienie odsetków odpowiedzi na leczenie. Pacjenci stosujący niwolumab z ipilimumabem w porównaniu do grupy TEMS 4-krotnie częściej uzyskiwali ogólną odpowiedź na leczenie, a 9% z nich uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy u żadnego pacjenta z grupy TEMS nie stwierdzono tego rodzaju odpowiedzi. Odsetek pacjentów doświadczających AE ogółem oraz stopnia 3–4. był porównywalny, przy czym w grupie NIV + IPI rzadziej dochodziło do zaprzestania leczenia. Pacjenci leczeni NIV + IPI rzadziej niż otrzymujący TEMS doświadczali: wysypki, anemii (w tym stopnia 3–4.), nudności, zapalenia jamy ustnej, z kolei pacjenci leczeni TEMS raportowali biegunki.

**Podsumowując, w świetle zebranych dowodów naukowych, terapia niwolumabem (Opdivo®) stosowana łącznie z ipilimumabem pozwala uzyskać większą korzyść zdrowotną niż aktualnie dostępne opcje terapeutyczne u pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym. Schemat NIV + IPI zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w tym odpowiedzią całkowitą, wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji oraz poprawia jakość życia, a wymienione powyżej korzyści mają charakter istotny klinicznie.**

## 12. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Główne badanie kliniczne dla terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu - CheckMate 214 - jest badaniem dotąd niezakończonym (data zakończenia wg *clinicaltrial.gov* to 30 września 2019 r.), nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zebrane do tej pory wyniki analiz cząstkowych w sposób jednoznaczny wskazują na wysoką skuteczność kliniczną ocenianej interwencji w porównaniu do sunitynibu, ponadto wyniki wspomnianego badania były podstawą dla EMA odnośnie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianej interwencji.
2. Oba zakwalifikowane do analizy klinicznej badania (CheckMate 214, GLOBAL ARCC) zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli definicja populacji docelowej. W przypadku badania CheckMate 214 rozbieżność ta dotyczyła uwzględnienia w populacji badania także pacjentów z rokowaniem korzystnym, przy czym należy zauważyć, że w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją odnośnie grupy rokowniczej, co pozwala uzyskane dla populacji docelowej wyniki traktować jako w pełni wiarygodne. Z kolei w przypadku badania GLOBAL ARCC, które dotyczyło terapii temsyrolimusem, rozbieżności te w szczególności dotyczyły faktu, iż badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów o różnych typach histologicznych raka nerkowokomórkowego oraz o gorszym stanie sprawności ogólnej niż chorzy z populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że we wspomnianym badaniu dostępne były wyniki z uwzględnieniem typu histologicznego, zaś terapia temsyrolimusem została uwzględniona w niniejszej analizie klinicznej, jako dodatkowy komparator.
3. W badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC nie zastosowano zaślepienia, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienne schematy dawkowania, a także różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych. Warto również podkreślić, że z uwagi na specyfikę terapii oraz jednostki chorobowej zaślepienie odgrywa mniejsze znaczenie zwłaszcza, że jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych było OS. Natomiast ocenę pozostałych punktów końcowych (PFS, czy ORR) przeprowadzono przez niezależną komisję.
4. W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni NIV + IPI względem TEMS, w związku z tym konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
5. Z uwagi na zidentyfikowaną niejednorodność badań w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji dla NIV + IPI (CheckMate 214) oraz TEMS (GLOBAL ARCC) porównanie pośrednie możliwe było wyłącznie metodą jakościową, a uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody.

6. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności w zakresie raportowania wyników dla tego samego okresu obserwacji, w różnych dokumentach źródłowych, a także wewnątrz tych samych dokumentów. W przypadku wystąpienia takiej sytuacji, w pierwszej kolejności prezentowano wyniki najbardziej precyzyjne lub stosowano podejście konserwatywne. W przypadku braku możliwości zastosowania powyższego podejścia, wyniki opatrywano stosownym komentarzem.
7. Część wyników w przypadku badania GLOBAL ARCC została odczytanych z krzywych Kaplana-Maiera (prawdopodobieństwo OS i PFS), co może wiązać się z niepewnością w odniesieniu do precyzji wyników.
8. W obydwu badaniach zakwalifikowanych do analizy, dla zdecydowanej większości punktów końcowych wyniki skuteczności przedstawiono łącznie tj. pośrednie/niekorzystne, bez podziału na grupę rokowniczą (rokowanie pośrednie, rokowanie niekorzystne). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż obie podgrupy stanowią populacje docelową, a zaprezentowane w badaniu CheckMate 214 wyniki analiz warstwowych dla wybranych punktów końcowych wskazują na porównywalny efekt względny dla porównania z SUN.

## 13. Dyskusja

Rak nerki jest trzecim najczęściej występującym nowotworem układu moczowego, a jego najczęstszym typem histologicznym jest rak nerkowokomórkowy (RCC), diagnozowany u 85–90% pacjentów z mięszzowym guzem nerki [76, 77]. Choroba ta u około 1/3 pacjentów diagnozowana jest w zaawansowanych stadiach klinicznych, w którym doszło do przerzutów nowotworu [78]. Rodzaj terapii systemowej, dedykowanej pacjentom w zaawansowanym stadium jest ściśle uzależniony od rokowania [79]. Rozpowszechnienie oraz długość przeżycia pacjentów znacząco różni się pomiędzy poszczególnymi grupami rokowniczymi. Zdecydowaną większość pacjentów z RCC stanowią pacjenci z rokowaniem pośrednim (ok. 60%), dla których mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 25–29 mies., mniejszy jest natomiast udział pacjentów z niekorzystnej grupy ryzyka (15–30%), cechujących się znacznie krótszą medianą przeżycia, wynoszącą ok. 10 mies. [79]. W warunkach polskich, możliwości terapeutyczne w I linii leczenia pacjentów o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym są znacząco ograniczone - finansowane ze środków publicznych są zaledwie trzy opcje terapeutyczne: sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus, dostępne w ramach programu lekowego B.10 („Leczenie raka nerki”). Pierwsze dwie opcje cechują się zbliżoną skutecznością i podlegają finansowaniu u pacjentów o rokowaniu pośrednim (oraz korzystnym, przy czym grupa ta nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy), natomiast temsyrolimus dedykowany jest pacjentom o rokowaniu niekorzystnym.

Szacowane na podstawie danych epidemiologicznych 5-letnie przeżycie całkowite w Polsce w latach 2003–2005 u pacjentów z rakiem nerki wynosi 58%, podczas gdy na świecie w zbliżonym przedziale czasowym wynosiło 75% [80]. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba wprowadzania do terapii RCC nowych i skutecznych opcji terapeutycznych, zwłaszcza dedykowanych pacjentom o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (*therapeutic unmet need*). Odpowiedź na powyższą niezaspokojoną potrzebę może stanowić immunoterapia złożona z niwolumabu (Opdivo®) oraz ipilimumabu (Yervoy®), która została dopuszczona do obrotu przez EMA w populacji docelowej w styczniu 2019 r. [81]. Jednocześnie należy zaznaczyć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym [82–84].

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, dotychczas nieleczonych systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, iż najbardziej odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji będą opcje aktualnie stosowane w Polsce w populacji docelowej, tj. sunitynib (komparator główny) oraz temsyrolimus (komparator dodatkowy) [3]. Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne, w tym jedno bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję

względem sunitynibu (CheckMate 214). Z kolei drugie badanie było dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu względem IFN $\alpha$ .

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania (CheckMate 214 i GLOBAL ARCC) zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej niż populacja docelowa – w przypadku badania CheckMate 214 oprócz pacjentów o rokowaniu niekorzystnym i pośrednim w badaniu uczestniczyli pacjenci z rokowaniem korzystnym, przy czym we wspomnianej pracy przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na rokowanie, a autorzy przedstawili wszystkie istotne wyniki badania we wnioskowanej populacji. Z kolei w przypadku badania GLOBAL ARCC różnice dotyczyły typu histologicznego RCC, gdyż oprócz pacjentów z jasnokomórkowym typem RCC, uczestniczyli również chorzy z innymi typami histologicznymi, którzy nie stanowią populacji docelowej dla NIV + IPI. Oba badania przeprowadzono metodą otwartej próby, co należy tłumaczyć przesłankami obiektywnymi, tj. różnicami w schematach dawkowania oraz w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami, które uniemożliwiałyby skuteczne zaślepienie. Warto również podkreślić, że z uwagi na specyfikę terapii oraz specyfikę jednostki chorobowej zaślepienie odgrywa mniejsze znaczenie zwłaszcza, że jednym z I-rzędowych punktów końcowych było OS. Natomiast ocenę pozostałych punktów końcowych (PFS, czy ORR) przeprowadzono przez niezależną komisję.

Wyniki bezpośredniego porównania, wskazują, iż niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem cechuje się skutecznością przewyższającą sunitynib w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji (w ocenie badacza), a także w zakresie uzyskiwania ogólnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. W przypadku przeżycia wolnego od progresji (mediana OB: 25,2 mies.) w ocenie niezależnej komisji radiologicznej nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianą interwencją a sunitynibem, przy czym należy zwrócić uwagę, że przy ocenie zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria, tj. dla oceny istotności statystycznej przyjęto  $\alpha = 0,09\%$  ( $p = 0,009$ ). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 32,4 mies. w grupie leczonej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem nadal nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, natomiast w grupie leczonej sunitynibem wynosiła ona ok. 26–27 mies., a obserwowana różnica była związana z 34% redukcją ryzyka zgonu. Jednocześnie wnioskowana interwencja blisko 2-krotnie zwiększała szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz 10-krotnie odpowiedzi całkowitej, co w dużej mierze stanowi wytłumaczenie obserwowanej redukcji śmiertelności. W tym miejscu warto również zwrócić uwagę na fakt, że terapia z wykorzystaniem niwolumabu i ipilimumabu to pierwsza interwencja w leczeniu RCC, dla której zaobserwowano tak wysoki odsetek odpowiedzi całkowitych, stosowane dotychczas opcje w populacji docelowej pozwalały głównie na uzyskanie odpowiedzi o charakterze częściowym, z kolei odpowiedzi całkowitej praktycznie nie obserwowano. Ponadto wykazano również, iż stosowanie niwolumabu i ipilimumabu w porównaniu z sunitynibem jest związane z istotną statystycznie poprawą jakości życia, a także z wydłużeniem czasu do jej pogorszenia, co potwierdzono za pomocą trzech odrębnych kwestionariuszy (FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L), zarówno w odniesieniu do ich wyników ogólnych, jak i dla poszczególnych domen. Co więcej powyższe wyniki należy interpretować jako istotne klinicznie, na co wskazuje ocena z wykorzystaniem kwestionariusza ESMO-MCBS.



Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż oceniana interwencja cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do sunitynibu nie zwiększa ona częstości występowania AE ogółem, a jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia AE stopnia 3–4. W szczególności korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji dla AE niezależnie od ich stopnia, odnotowano w przypadku dolegliwości mogących być szczególnie uciążliwe dla pacjenta w codziennym funkcjonowaniu, takich jak zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność czy zmniejszony apetyt. Jednocześnie stosowanie ocenianej interwencji było związane z większym ryzykiem zdarzeń o charakterze skórny, typu wysypka czy świąd oraz stanów ogólnych, takich jak gorączka czy ból stawów. Mimo, iż leczenie pacjentów niwolumabem oraz ipilimumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia SAE oraz ryzyko zaprzestania leczenia z powodu toksyczności terapii, w badaniu CheckMate 214 nie odnotowano zwiększenia ryzyka zgonu związanego z leczeniem. Przeciwnie, w odniesieniu do ryzyka zgonu ogółem, terapia niwolumabem i ipilimumabem była związana z istotną statystycznie redukcją względem sunitynibu, co w świetle wyników dotyczących skuteczności świadczy o akceptowalnym stosunku korzyści do ryzyka wnioskowanej terapii.

Nie odnaleziono dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIV + IPI z TEMS, stąd zdecydowano o przeprowadzeniu wnioskowania pośredniego w oparciu zakwalifikowane do analizy klinicznej badania – CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC. Z uwagi na zidentyfikowaną heterogeniczność pomiędzy obydwoma badaniami w odniesieniu do wyjściowych charakterystyk pacjentów, które dotyczyły m.in. nierównomiernego rozkładu pacjentów dla poszczególnych grup rokowniczych, ogólnego stanu sprawności oraz typów histologicznych nowotworu, uznano iż przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC (*mixed treatment comparison*) jest nieuprawnione, a wyniki dla porównania niwolumabu i ipilimumabu z temsyrolimusem przedstawiono w postaci zestawienia jakościowego. Przeprowadzone zestawienie jakościowe z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na przewagę wnioskowanej terapii nad temsyrolimusem, a o silniejszym potencjale działania niwolumabu i ipilimumabu świadczą znacznie dłuższe mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, a także wyższe odsetki przeżyć (80,1% vs 45,0% oraz 66,5% vs 23,6%) oraz przeżyć wolnych od progresji (41% vs 13,5% oraz 30% vs 3,8%) w 12. oraz 24. mies. Dodatkowo, na korzyść ocenianej interwencji przemawia również fakt, iż stosowanie terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu znacznie częściej prowadziło do uzyskania ogólnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie niż w przypadku temsyrolimusu, którego stosowanie sprowadzało się praktycznie do stabilizacji choroby.

Brak przeprowadzenia porównania pośredniego, innymi metodami niż zestawienie jakościowe, w przypadku niniejszej analizy klinicznej nie stanowi istotnego ograniczenia przede wszystkim z uwagi na fakt, że temsyrolimus został uwzględniony w ramach niniejszej analizy klinicznej jako komparator dodatkowy





## 14. Bibliografia

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2012/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf).
3. [REDACTED]
4. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
5. Motzer R, Tannir N, McDermott D, Aren Frontera O, Melichar B. (2018) Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 378:1277–1290.
6. Cella D, Grünwald V, Escudier BJ, Hammers HJ, George S. (2019) Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*
7. Betts K, Yang S, Du EX, Johansen J, Rao S. Comparison of adverse event costs of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib for previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Meeting Library*; 2018Abstrakt 160589.
8. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers H, George S. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized open-label CheckMate 214. 2018Abstrakt 159249.
9. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *ASCO Annual Meeting*; 2018; USA. Poster 3073.
10. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S. (2018) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial - prezentacja ASCO.
11. (2018) Raport EMA do produktów leczniczych Opdivo i Yervoy® 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (25.1.2019).
12. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *ESMO*; 2017; 28 (supplement 5):621–622.
13. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B. (2017) CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Prezentacja ESMO. Spain.
14. George S, Betts KA, Yang S, Du EX, Johansen J. Nivolumab plus ipilimumab is associated with lower number needed to treat compared with sunitinib for preventing death in advanced renal cell carcinoma. Poster SITC. *SITC Meeting*; 2018; USA. Poster.
15. Kiliijn S, Hofstra M, Malcolm B, Johannsen KM. Validating survival extrapolations in first line treatment of renal cell carcinoma using literature based conditional survival probabilities. 2018; 21:Abstrakt CN1.
16. McDermott DF, Rini BI, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK. Treatment-free interval (TFI) following discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (s) in patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 214. *Annals of Oncology*; 29 (Supplement 8):Abstrakt 874P.
17. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. 2017; 5 (Suppl 3):89.
18. Motzer RJ. (2018) Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. Prezentacja do abstraktu O38.
19. Rini BI, Tannir NM, McDermott DF, Grimm M-O, Porta C. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214. 2018; 29 (Supplement 8):Abstrakt 875P.
20. Rini BI, Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, Grimm M-O. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma: CheckMate 214. *ESMO 2018 congress*; 2018; Germany. .

21. Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm M-O, Rini BI. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). 2018Abstrakt 156890.
22. Tannir N, Hammers H, Amin A, Grimm M-O, Rini B. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N + I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). Poster nr 686 Genitourinary Cancers Symposium. *Genitourinary Cancers Symposium*; 2018.
23. Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm M-O, Rini BI. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). Poster 13th European International Kidney Cancer Symposium. *13th European International Kidney Cancer Symposium*; 2018; Praga. .
24. Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm M-O, Rini BI. (2018) Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab versus sunitinib for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (CheckMate 214). Prezentacja nr 686 Genitourinary Cancers Symposium. USA.
25. Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci M, McDermott DF. 30-months follow-up of the phase 3 CheckMate 214 trial of first-line nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Poster 547. Genitourinary Cancers Symposium. 2019; USA. .
26. Vyas C, Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): Results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. 2018; 24 5 (Supplement):17–18.
27. (2014) Raport Clinical Trials do badania CheckMate 214. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02231749?term=02231749&rank=1> (28.1.2019).
28. (2016) Raport BMS do badania CheckMate214. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. (18.3.2019).
29. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271–2281.
30. Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J. (2011) Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. *J. Med. Econ.* 14(2):245–252.
31. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. (2008) Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann. Oncol.* 19(8):1387–92.
32. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin R, Berkenblit A. (2009) Effect of temsirolimus versus interferon- $\alpha$  on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med. Oncol.* 26:202–209.
33. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan T, White CS. (2011) Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J. Clin. Oncol.* 29(13):1750–1756.
34. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. (2010) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$ . *Br. J. Cancer* 102:1456–1460.
35. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A. (2010) Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 28(7):577–584.
36. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + INF in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). 2006; 24:Abstrakt LBA4.
37. Rajagopalan S, Pullenayegum E, Alemao E, Strahs A, Purvis J. Evaluation of adverse event-related hospitalizations in patients with advanced renal cell carcinoma on treatment with temsirolimus or interferon=alfa: results from a phase 3 randomized trial. 2009Poster 7160.
38. Yang S, Hudes G, de Souza P, Alemao E, Strahs A. Evaluation of quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus vs interferon-alfa: results from a phase III randomized trial. 2009Poster 7134.
39. Yang S, Alemao E. Loss of work activity and productivity on care givers attending to patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alfa evaluations from a phase 3 randomized trial. 2009; 12 (7):A281 abstrakt PCN126.
40. (2003) Raport Clinical Trials do badania Global ARCC. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00065468?term=00065468&rank=1> (28.1.2019).
41. (2003) Raport Pfizer do badania Global ARCC. Dostęp: [https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/clinical%20trials/csr%20synopsis/3066K1-304%20alias%20B1771098%20Public%20Disclosure%20Synopsis%20%5B2%5D\\_0.pdf](https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/clinical%20trials/csr%20synopsis/3066K1-304%20alias%20B1771098%20Public%20Disclosure%20Synopsis%20%5B2%5D_0.pdf) (28.1.2019).
42. Lalani A-KA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R. (2018) Systematic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions. *Eur. Urol.* 75(1):100–110.
43. Laliman V, Wang X, Cawston H, Doan J, Dale P, Malcolm B. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Spain. poster PUK9.

44. Laliman V, Wang X, Cawston H, Doan J, Dale P. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. 2018; 21:S476 abstrakt PUK9.
45. Wallis C, Klaassen Z, Bhindi B, Ye X, Chandrasekar T. (2018) First-line systematic therapy for metastatic renal cellcarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. Urol.* 74(3):309–321.
46. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann. Oncol.* 28(10):2340–2366.
47. (2017) Alert FDA Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/ucm204091.htm> (13.7.2018).
48. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20180424093541/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm> (28.6.2018).
49. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20180125100921/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm> (28.6.2018).
50. (2015) Alert FDA Opdivo (nivolumab) Injection. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406124751/https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm472431.htm> (28.6.2018).
51. (2017) Alert EMA New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 February 2017 PRAC. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_en.pdf) (25.1.2019).
52. (2017) Alert EMA New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 March 2017 PRAC. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf) (25.1.2019).
53. (2018) Alert URPL Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 lutego 2017 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_pl.pdf) (25.1.2019).
54. (2018) Alert URPL Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 marca 2017 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_pl.pdf) (25.1.2019).
55. (2012) Alert WHO Niwolumab. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (5.7.2018).
56. (2011) Alert FDA Yervoy (ipilimumab) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Severe Immune-mediated Adverse Reactions. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113163703/http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM249813.pdf> (28.6.2018).
57. (2011) Alert FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for YERVOY (ipilimumab) on the Risks of and Recommended Management for Severe Immune-mediated Adverse Reactions. Dostęp: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm249770.htm> (25.6.2018).
58. (2012) Alert FDA Yervoy (Ipilimumab) Injection. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112172700/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm328023.htm> (28.6.2018).
59. (2018) Alert URPL Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 września 2018 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018_pl.pdf) (25.1.2019).
60. (2008) Alert WHO Ipilimumab. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (5.7.2018).
61. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between January – March 2010. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723010942/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm216272.htm> (27.6.2018).
62. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2008. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20171103040819/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm085916.htm> (27.6.2018).
63. (2011) Alert FDA Torisel (temsirolimus) injection. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112172326/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262796.htm> (27.6.2018).

64. (2003) Alert WHO Temsyrolimus. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (5.7.2018).
65. (2010) Alert URPL Komunikat dotyczący martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów chorych na nowotwór leczonych sunitynibem (SUTENT®) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-martwicy-ko%C5%9Bci-szcz%C4%99ki%C5%BCuchwy-u-pacjent%C3%B3w-chorych-na-nowotw%C3%B3r-leczonych> (25.6.2018).
66. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between January - March 2009. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406124446/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm185260.htm> (27.6.2018).
67. (2013) Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2013. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20180424093559/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm391572.htm> (27.6.2018).
68. (2010) Alert FDA Sutent (sunitinib malate) capsules. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112172433/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm224050.htm> (28.6.2018).
69. (2003) Alert WHO Sunitynib. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (5.7.2018).
70. ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nivolumab-bms-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nivolumab-bms-epar-product-information_pl.pdf) (25.1.2019).
71. ChPL Yervoy (INN-ipilimumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf) (25.1.2019).
72. ChPL Sutent (sunitynib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf) (25.1.2019).
73. ChPL Sunitinib Teva (sunitinib). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37497> (25.1.2019).
74. ChPL Torisel (INN-temsyrolimus). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/torisel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf) (25.1.2019).
75. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF. (2017) Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J. Clin. Oncol.* 35(34):3851–3858.
76. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg O. (2012) Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol. Suppl.* 11(2):52–59.
77. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. (2011) The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 60(4):615–621. *Eur. Urol.* 60(4):615–621.
78. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br. J. Cancer* 115(5):505–516.
79. Kubackova K, Melichar B, Bortlicek Z, Pavlik T, Poprach A. (2015) Comparison of two models in patients with metastatic renal cancer treated with sunitynib: a retrospective, registry-based study. *Target. Oncol.* 10(4):557–563.
80. Krajowy Rejestr Nowotworów Nowotwory złośliwe nerki (C64). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/> (22.5.2018).
81. Opdivo. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (20.2.2019).
82. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercg N, Bex A. (2019) Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz056/5345645> (1.3.2019).
83. Wytyczne European Association of Urology. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7> (15.6.2018).
84. (2019) Wytyczne NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Kidney cancer. Version 3.2019 - February 6, 2019.
85. NICE. (2019) Wytyczne NICE. Renal cancer overview. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer/renal-cancer-overview.pdf> (12.2.2019).
86. (2013) Rekomendacja nr 53/2013 z dnia 27 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Torisel (temsyrolimus). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/042/REK/RP\\_58\\_2013\\_AL\\_Torisel.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/REK/RP_58_2013_AL_Torisel.pdf) (22.3.2018).



## 15. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	14
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań w analizie klinicznej .....	17
Tabela 3.	Zestawienie badań RCT włączonych do niniejszej analizy klinicznej .....	22
Tabela 4.	Zestawienie przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej .....	25
Tabela 5.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	30
Tabela 6.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej .....	31
Tabela 7.	Przeżycie całkowite w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	33
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	33
Tabela 9.	Ryzyko zgonu w badaniu CheckMate214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	34
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	36
Tabela 11.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	36
Tabela 12.	Ryzyko progresji lub zgonu w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	36
Tabela 13.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji radiologicznej (IRRC) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV+IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	38
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (OBa) na podstawie RECIST v1.1 w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV+IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	38
Tabela 15.	Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	39
Tabela 16.	Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	39
Tabela 17.	Zmiana jakości życia w ramach analizy MMRM ( <i>mixed-model repeated measures</i> ) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	40
Tabela 18.	Czasy do pogorszenia wyników jakości życia w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB: 25,2 mies.) ...	41
Tabela 19.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	44
Tabela 20.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniu CheckMate 214 w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC .....	45
Tabela 21.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.) .....	46
Tabela 22.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu w badaniu CheckMate 214 w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.) ....	47
Tabela 23.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące $\geq 15\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB 32,4 mies.) .....	48

Tabela 24.	Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania NIV + IPI vs SUN w badaniu CheckMate 214 .....	49
Tabela 25.	Mediana OS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	50
Tabela 26.	Prawdopodobieństwo OS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	51
Tabela 27.	Hazard względny OS dla porównania NIV + IPI względem SUN oraz TEMS względem IFN $\alpha$ w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	51
Tabela 28.	Mediana PFS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	51
Tabela 29.	Prawdopodobieństwo PFS w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	52
Tabela 30.	Hazard względny PFS dla porównania NIV + IPI względem SUN oraz TEMS względem IFN $\alpha$ w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników).....	52
Tabela 31.	Odpowiedź na leczenie w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	53
Tabela 32.	Odpowiedź na leczenie w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .....	53
Tabela 33.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe wyników) .	54
Tabela 34.	Bezpieczeństwo ogólne w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe).....	54
Tabela 35.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w grupach NIV + IPI oraz TEMS w populacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (zestawienie jakościowe).....	54
Tabela 36.	Podsumowanie zestawienia jakościowego.....	55
Tabela 37.	Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego Opdivo® wg <i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> , v. 1.1 .....	57
Tabela 38.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 25.01.2019 r.) .....	62
Tabela 39.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji .....	65
Tabela 40.	Skrócona charakterystyka pacjentów w ramieniu N3I1 w badaniu CheckMate 016 .....	70
Tabela 41.	Bezpieczeństwo ogólne w ramieniu N3I1 w badaniu CheckMate 016 (mediana OB = 22,3 mies.) .....	70
Tabela 42.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące niezależnie od stopnia nasilenia u $\geq 10\%$ pacjentów oraz stopnia 3. lub 4. w ramieniu N3I1 w badaniu CheckMate 016 (mediana OB = 22,3 mies.) .....	70
Tabela 43.	Charakterystyka opracowań wtórnych.....	72
	.....	90
	.....	91
	.....	92
Tabela 47.	Wyniki przeszukania towarzystw naukowych w ramach przeszukania RCT .....	93
Tabela 48.	Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej w ramach przeszukania RCT .....	93
	.....	93
	.....	94
	.....	95
Tabela 52.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	100
Tabela 53.	Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych.....	101
Tabela 54.	Przeżycie całkowite w badaniu CheckMate dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT.....	102
Tabela 55.	Ryzyko zgonu w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT.....	102
Tabela 56.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	102

Tabela 57.	Przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	103
Tabela 58.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT.....	103
Tabela 59.	Ryzyko progresji lub zgonu w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	103
Tabela 60.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji (IRRC) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT.....	104
Tabela 61.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (OBa) na podstawie kryteriów RECIST v1.1 w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	104
Tabela 62.	Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu CHECKMATE 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT.....	105
Tabela 63.	Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu CHECKMATE 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	105
Tabela 64.	Czasy do pogorszenia wyników jakości życia w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT .....	105
Tabela 65.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem a w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.) .....	107
Tabela 66.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu CheckMate 214 w populacji o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.) .....	109
Tabela 67.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego pojawiające się < 100 dni od ostatniej dawki niezależnie od przyczyny w populacji ITT przyjmujących NIV + IPI stosujących lek(i) immunomodulujący(e) (wyjątek AE wewnątrzwydzielnicze) w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.).....	110
Tabela 68.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z lekiem pochodzenia immunologicznego w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.) .....	110
Tabela 69.	Definicje punktów końcowych.....	111
Tabela 70.	Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RCT .....	112
Tabela 71.	Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RWD/PS.....	118
Tabela 72.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego ( <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	121
Tabela 73.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	121
Tabela 74.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	124
Tabela 75.	Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne.....	127
Tabela 76.	Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań .....	128
Tabela 77.	Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych dychotomicznych.....	129
Tabela 78.	Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych ciągłych .....	130



## Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.) .....	34
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.).....	37
Wykres 3.	Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu CheckMate 214 (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.).....	39
Wykres 4.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FKSI-19 (analiza MMRM) .....	42
Wykres 5.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FACT-G (analiza MMRM).....	42



Wykres 6.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 w skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L (analiza MMRM).....	43
Wykres 7.	Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 25.01.2019 r.) .....	63
Wykres 8.	Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2012-2018 (stan na dzień 25.01.2019 r.) .....	63
Wykres 9.	Przeżycie całkowite w badaniu Checkmate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.) .....	103
Wykres 10.	Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza wg kryteriów RECIST v1.1 w badaniu ChackMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.) .....	104
Wykres 11.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FKSI-19 w populacji ITT (analiza MMRM) .....	106
Wykres 12.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FACT-G w populacji ITT (analiza MMRM) .....	106
Wykres 13.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 w skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L w populacji ITT (analiza MMRM) .....	107

## Spis rysunków

		23
		26
Rysunek 3.	Schemat leczenia w grupie badanej i w grupie kontrolnej w badaniu CheckMate 214 .....	28
Rysunek 4.	Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB: 25,2 mies.) .....	35



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



Tabela 47.  
Wyniki przeszukania towarzystw naukowych w ramach przeszukania RCT

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
<b>ASCO</b> ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )	(renal OR kidney OR kidneys OR nephroid OR nephrotic) AND (nivolumab OR ipilimumab OR sunitinib OR temsirolimus)	1146 (3)
<b>ESMO</b> ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )	nivolumab AND ipilimumab AND renal cell carcinoma	103 (0)
	sunitinib AND renal cell carcinoma	563 (0)
	temsirolimus AND renal cell carcinoma	191 (0)
	(renal OR kidney OR kidneys OR nephroid OR nephrotic) AND (nivolumab OR ipilimumab OR sunitinib OR temsirolimus)	204 (2)
<b>PTOK</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	niwolumab	36 (0)
	ipilimumab	17 (0)
	sunitinib	12 (0)
	temsirolimus	2 (0)
<b>PUO</b> (Polska Unia Onkologii)	przeszukanie ręczne	nd (0)
<b>Data przeszukania: 24 stycznia 2019 r.</b>		

Tabela 48.  
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej w ramach przeszukania RCT

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
<b>Strona firmy Bristol-Myers Squibb</b>	„nivolumab”, „ipilimumab”, „sunitinib”, przeszukanie ręczne	nd (0)
<b>Strona internetowa firmy Pfizer</b>	„sunitinib”, „temsirolimus” przeszukanie ręczne	nd (1)
<b>Raporty Clinical Trials</b> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> )	Renal Cell Carcinoma AND (nivolumab OR ipilimumab OR sunitinib OR temsirolimus)   Studies With Results	105 (2)
<b>EMA</b> ( <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> )	przeszukanie ręczne	nd (1)
<b>Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji</b>	-	nd (0)
<b>Materiały dostarczone przez Zamawiającego</b>		nd (8)
<b>Data przeszukania: 24 stycznia 2019 r.</b>		

## A.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)




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

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

### B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

CheckMate 214					
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa NIV + IPI w porównaniu do SUN wśród pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej nieleczonych.					
KRYTERIA WŁĄCZENIA					
1) wiek $\geq 18$ lat; 2) pacjenci wcześniej nieleczeni; 3) histologicznie potwierdzony zaawansowany, jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy lub rak nerkowokomórkowy z przerzutami (stadium IV wg AJCC) 4) wynik w skali Karnofsky'ego $\geq 70$ ; 5) choroba mierzalna wg kryteriów RECIST					
KRYTERIA WYKLUCZENIA					
1) przerzuty do centralnego układu nerwowego; 2) wcześniejsza terapia z wykorzystaniem terapii opartej na VEGF lub receptorach VEGF (w tym m.in.: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem, tiwozanibem i bewacyzumabem); 3) terapia z wykorzystaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137) lub przeciwciał skierowanych przeciwko CTLA-4 lub innych przeciwciał regulujących aktywność limfocytów T; 4) aktywna, niedawna lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania glikokortykoidów (prednizon $> 10$ mg/dobę lub ekwiwalent) lub immunosupresantów, z wyjątkiem syndromów które nie powinny wystąpić w przypadku braku zewnętrznego czynnika; 5) każdy stan wymagający ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami ( $>10$ mg/dobę prednizonu lub ekwiwalent) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Steroidy wziewne i inne sterydy w dawce $>10$ mg/dobę prednizon lub ekwiwalenty dozwolone przy braku aktywnej choroby autoimmunologicznej.					
POPULACJA		NIV+IPI <sup>a</sup>	SUN <sup>a</sup>	NIV+IPI <sup>b</sup>	SUN <sup>b</sup>
Liczba pacjentów zrandomizowanych		425	422	550	546
Liczba pacjentów z charakterystyką		425	422	550	546
Odsetek mężczyzn (%)		74	71	75	72
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62 (26-85)	61 (21-85)	62 (26-85)	62 (21-85)
Histologiczny podtyp nowotworu (%)	Jasnokomórkowy RCC	100	100	100	100
	Inny	0	0	0	0
Wcześniejsze leczenie (%)	Radioterapia	12	12	11	13
	Nefrektomia	80	76	82	80
	Terapia systemowa	1	<1	bd	bd
	Inne stosowane terapie	bd	bd	bd	bd
	Niekorzystne	21	21	17	16
Grupa ryzyka wg klasyfikacji IMDC (%)	Pośrednie	79	79	61	61
	Korzystne	0	0	23	23
	Niekorzystne	bd	bd	bd	bd
Grupa ryzyka wg klasyfikacji MSKCC (%)	Pośrednie	bd	bd	bd	bd
	Korzystne	bd	bd	bd	bd
	Niekorzystne	bd	bd	bd	bd
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji Karnofsky'ego (%)	$\geq 70$	100	100	100	100
	$< 70$	0	0	0	0
Choroba uogólniona (%)		bd	bd	bd	bd



CheckMate 214					
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	21	21	18	20
	Płuca	69	70	69	68
	Węzły chłonne	45	51	45	49
	Kości	22	23	20	22
SCHEMAT BADANIA					
Schemat leczenia w grupie badanej	Faza indukująca: NIV iv 3 mg/kg przez 60 min + IPI iv 1 mg/kg przez 30 min co 3 tyg. (4 dawki), Faza podtrzymująca: NIV iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg. <sup>c</sup>				
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	SUN po 50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy w 6 tyg. cyklu				
Kointerwencje	kortykosteroidy (ekwiwalent prednizonu w dawce ≤10 mg/dobę), leczenie objawowe				
Okres leczenia: mediana (95%CI)	Do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności NIV + IPI: 7,9 mies. [6,5; 8,4] SUN: 7,8 mies. [6,4; 8,5]				
Okres obserwacji (zakres)	W ramach badania przeprowadzono analizy: <u>Analiza I:</u> data odcięcia 7 VIII 2017 (mediana OB 25,2 mies.) <u>Analiza II:</u> data odcięcia 1 III 2018 (minimalny OB 24 mies.) <u>Analiza III:</u> data odcięcia 6 VIII 2018 (mediana OB 32,4 mies.)				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA				
Testowana hipoteza	Superiority				
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (blokowa ze stratyfikacją)				
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralne, przy użyciu systemu IVRS				
Zaślepienie	NIE				
Analiza wyników	SK: ITT; BP: mITT – uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali oceniane interwencje				
Utrata z badania (n (%))	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 3 (<1) vs 11 (2) <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 419 (76) vs 438 (80)				
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2)				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, USA, Kanada, Am. Południowa, Korea Południowa, Tajwan, Australia)				
Sponsor badania	Bristol-Meyers Squibb Ono Pharmaceutical Co. Ltd				
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: złożony punkt końcowy obejmujący - PFS, OS, ORR dla pacjentów o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym Pozostałe pk: ORR, PFS, OS, jakość życia wg kwestionariuszy: FKSI-19, FACT-G oraz EQ-5D, bezpieczeństwo u wszystkich pacjentów oraz ORR, PFS i OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem jako element analizy rozpoznawczej ( <i>exploratory analysis</i> ) Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.				
KOMENTARZ					
W badaniu uwzględniono pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem od korzystnego, przez pośrednie do niekorzystnego. W niniejszej analizie wyniki odnośnie do skuteczności przedstawiono dla pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, z kolei wyniki bezpieczeństwa zaprezentowano dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu co wynikało ze sposobu prezentacji tych danych w materiałach źródłowych.					

AJCC – American Joint Committee on Cancer, CTLA-4 - Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

a) Populacja docelowa: pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC,

b) Populacja pacjentów badania CheckMate 214.

c) Zgodnie ze zmianami w protokole w fazie podtrzymującej pacjenci mogą otrzymywać niwolumab w dawce 240 mg co 2 tyg.

## GLOBAL ARCC

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie, badanie fazy III przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa TEMS, IFNa lub TEMS + IFNa wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami i rokowaniem pośrednim i niekorzystnym.

## KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) histologicznie potwierdzony zaawansowany rak nerkowokomórkowy (stadium IV lub nawrót choroby); 2) wynik w skali Karnofsky'ego  $\geq 60$ ; 3) brak wcześniejszej terapii systemowej; 4) nowotwór mierzalny wg kryteriów RECIST; 5) prawidłowe funkcje szpiku kostnego, nerek i wątroby, które definiowano jako liczba neutrofilii  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>, liczba PLT  $\geq 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, poziom Hb  $\geq 8$  g/dl, poziom kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$ xULN, poziom aminotransferazy asparaginowej  $\leq 3$ xULN ( $\leq 5$  razy jeśli występują przerzuty do wątroby), poziom bilirubiny całkowitej  $\leq 1,5$ xULN; 6) poziom cholesterolu całkowitego na czczo  $\leq 350$  mg/dl (9,1 mmol/l), poziom trójglicerydów  $\leq 400$  mg/dl (4,5 mmol/l); 7) pacjenci z wcześniejszymi przerzutami do mózgu, jeśli ich stan neurologiczny jest stabilny i nie wymagali terapii kortykosteroidami po resekcji lub radioterapii; 8) obecność przynajmniej 3 z 6 czynników predykcyjnych krótkiego czasu przeżycia: a) poziom dehydrogenazy mleczanowej  $\leq 1,5$ xULN, b) poziom Hb we krwi  $<ULN$ ; c) stężenie skorygowanego wapnia w surowicy  $>10$  mg/dl (2,5 mmol/l); d) czas od wstępnej diagnozy do randomizacji poniżej 1 roku, e) wynik w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, f) przerzuty do wielu narządów

## KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; 2) wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa wobec RCC; 3) wcześniejsze terapie w ciągu 4 tyg. przed randomizacją

POPULACJA		TEMS	IFNa
Liczba pacjentów zrandomizowanych		209	207
Liczba pacjentów z charakterystyką		209	207
Odsetek mężczyzn (%)		66	71
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		58 (32-81)	60 (23-86)
Histologiczny podtyp nowotworu (%)	Jasnokomórkowy RCC	81	82
	Inny	19	18
Wcześniejsze leczenie (%)	Radioterapia	bd	bd
	Nefrektomia	66	67
	Terapia systemowa	0	0
	Inne stosowane terapie	bd	bd
Grupa ryzyka wg klasyfikacji IMDC (%)	Niekorzystne	bd	bd
	Pośrednie	bd	bd
	Korzystne	bd	bd
Grupa ryzyka wg klasyfikacji MSKCC (%)	Niekorzystne	69	76
	Pośrednie	31	24
	Korzystne	0	0
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji Karnofsky'ego (%)	$>70$	20	16
	$\leq 70$	80	83
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	bd	bd
	1	bd	bd
	$\geq 2$	bd	bd
Choroba uogólniona (%)		100	100
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	bd	bd
	Płuca	bd	bd
	Węzły chłonne	bd	bd
	Kości	bd	bd

## SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej

TEMS 25 mg/tyg. podawany przez 30 min.  
Średnia dawka: 23,1 mg/tyg.

GLOBAL ARCC	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	<b>IFN<math>\alpha</math> (Roferon-A®) sc:</b> 1 tyg. - 3 mln U 3x tyg. 2 tyg. - 9 mln U 3x tyg. 3 tyg. - 18 mln U 3x tyg. W przypadku nietolerancji dawki 9 i 18 mln U pacjenci otrzymywali najwyższą tolerowaną dawkę: 3, 4,5 lub 6 mln. Średnia dawka: 30,2 mln U/tyg.
<b>Kointerwencje</b>	Premedykacja przed podaniem TEMS (profilaktyka reakcji alergicznych) : 25-50 mg <i>iv</i> difenhydraminy lub podobnego H1 blokera 30 min przed podaniem TEMS. Leki podawane w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.
<b>Okres leczenia: mediana (zakres)</b>	TEMS: 17 (1-126) tyg. IFN $\alpha$ : 8 (1-124) tyg.
<b>Okres obserwacji (zakres)</b>	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, metoda prawidłowa (blokowa, ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Analiza wyników</b>	SK: ITT; BP: mITT (oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianej interwencji)
<b>Utrata z badania (n/N (%))<sup>a</sup></b>	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 1 (<1) vs 7 (3) <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 199 (94) vs 194 (95)
<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa, USA, Kanada, Am. Południowa, Afryka, Azja, Australia)
<b>Sponsor badania</b>	Pfizer
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: OS (ITT) Pozostałe pk: PFS, ORR, CBR, jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 3.0.
KOMENTARZ	
Badanie zaprojektowane było jako trójramienne dla porównania następujących opcji: TEMS, IFN $\alpha$ oraz TEMS + IFN $\alpha$ . W niniejszej analizie z uwagi na jej zakres uwzględniono wyniki dla TEMS i IFN $\alpha$ .	

## B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 52.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	N	N	W	N	N	N	
<b>CheckMate 214</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja metodą blokową ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny oraz rokowanie wg IMDC	Centralne, przy użyciu systemu IVRS	Brak zaślepienia	W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na których nie wpływa obecność zaślepienia. PFS i ORR oceniła niezależna komisja ds. oceny radiologicznej IRRC.	Analiza ITT/mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, brak informacji o implementacji brakujących wyników	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-
	<b>Ryzyko</b>	N	NJ	W	N	NJ	N	
<b>GLOBAL ARCC</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja metodą blokową ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny oraz przebytą nefektomię	Brak informacji nt. ukrycia kodu alokacji	Brak zaślepienia	W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na który nie wpływa obecność zaślepienia. PFS oceniano w zaślepionym ośrodku.	Analiza ITT/mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, brak informacji o implementacji brakujących wyników	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-

IVRS (*interactive voice response system*) – system w telekomunikacji, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej

N – niskie ryzyko, **W** – wysokie ryzyko

### B.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 53.  
Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych

Domena	Lalani 2019	Laliman 2018	Wallis 2018
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	NIE	NIE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	NIE	NIE <sup>a</sup>
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE <sup>a</sup>
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Meta-analiza nie została przeprowadzona	NIE	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Meta-analiza nie została przeprowadzona	NIE	NIE
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	NIE	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Meta-analiza nie została przeprowadzona	NIE	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
<b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>	4 x NIE	7 x NIE	4 x NIE
<b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>	5 x NIE	8 x NIE	6 x NIE
<b>JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** 1 wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

# Aneks C. Dodatkowe wyniki z badania CheckMate 214

## C.1. Wyniki analizy klinicznej porównania NIV + IPI vs SUN w populacji ITT

### C.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 54.

Przeżycie całkowite w badaniu CheckMate dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [99,8% CI] <sup>a</sup>	
I: 7 VIII 2017 / 25,2	550	NR [NE; NE]	546	32,9 [NE; NE]	<b>0,68 [0,49; 0,95]</b>	0,0003
II: 1 III 2018 / bd <sup>b</sup>	550	NR [NE; NE]	546	34,8 [31,4; NE]	<b>0,70 [0,58; 0,85]<sup>c</sup></b>	0,0003
III: 6 VIII 2018 / 32,4	550	NR [NE; NE]	546	37,9 [32,2; NE]	<b>0,71 [0,59; 0,86]<sup>d</sup></b>	0,0003

NE – nie do oszacowania (*not estimable*); NR – nie osiągnięto (*not reached*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Minimalny okres obserwacji: 24 mies.

c) Przedział ufności niemożliwy do określenia – w tym samym źródle (raport EMA) raportowane jako 95% CI oraz 99,8% CI.

d) HR [95% CI].

Tabela 55.

Ryzyko zgonu w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
I: 7 VIII 2017 / 25,2	161/550 (29)	204/546 (37)	<b>0,69 [0,54; 0,89]</b>	<b>NNT = 13 [8; 40]</b>	bd
II: 1 III 2018 / bd <sup>a</sup>	191/550 (35)	232/546 (42)	<b>0,72 [0,56; 0,92]</b>	<b>NNT = 13 [8; 50]</b>	bd

a) Minimalny okres obserwacji: 24 mies.

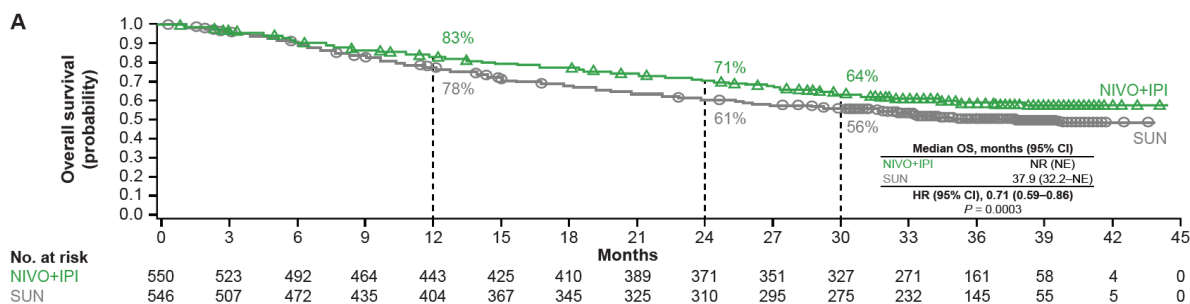
Tabela 56.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

OB (mies.)	NIV + IPI	SUN
	% [95% CI]	% [95% CI]
6	91,3 [bd]	89,3 [bd]
12	83 [80; 86]	77 [74; 81]
18	78 [74; 81]	68 [63; 72]
24	71 [bd]	61 [bd]
30	64 [bd]	56 [bd]

## Wykres 9.

Przeżycie całkowite w badaniu Checkmate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)



## C.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 57.

Przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN HR [99,1% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
I: 7 VIII 2017 / 25,2	IRRC	550	12,4 [9,9; 16,5]	546	12,3 [9,8; 15,2]	0,98 [0,79; 1,23]	0,8498
III: 6 VIII 2018 / 32,4	OBa	550	9,7 [8,1; 11,1]	546	9,7 [8,3; 11,1]	<b>0,85 [0,73; 0,98]<sup>b</sup></b>	0,0267

IRRC – ocena niezależnej komisji; OBa – ocena badacza

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) HR [95% CI].

Tabela 58.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

OB (mies.)	Ocena	NIV + IPI		SUN	
		% [95% CI]		% [95% CI]	
12	IRRC	50,6 [bd]		51,1 [bd]	
	OBa	44 [bd]		44 [bd]	
24	OBa	31 [bd]		23 [bd]	
30	OBa	28 [bd]		18 [bd]	

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza wg kryteriów RECIST v1.1

Tabela 59.

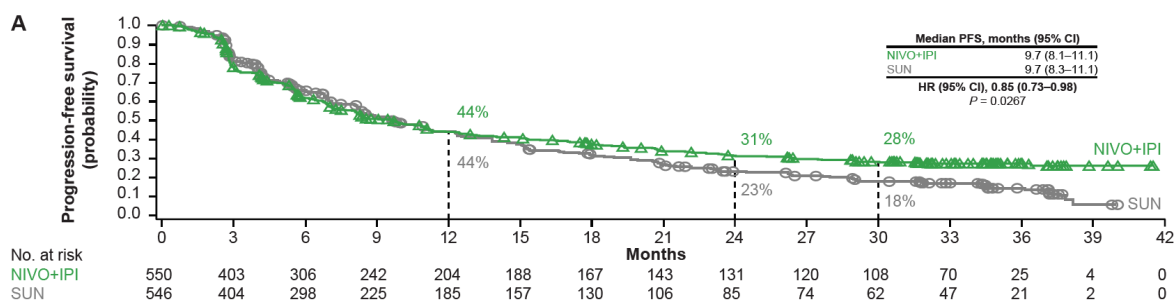
Ryzyko progresji lub zgonu w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
I: 7 VIII 2017 / 25,2	IRRC	296/550 (54)	271/546 (50)	1,18 [0,93; 1,50]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej

## Wykres 10.

Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza wg kryteriów RECIST v1.1 w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT (Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)



## C.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 60.

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji (IRRC) w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Punkt końcowy	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB: 25,2 mies.</b>					
ORR	213/550 (39)	176/546 (32)	<b>1,33 [1,04; 1,70]</b>	<b>NNT=16 [ 9; 119]</b>	0,0191
CR	54/550 (10)	12/546 (2)	<b>4,84 [2,56; 9,16]</b>	<b>NNT = 14 [10; 21]</b>	bd
PR	159/550 (29)	164/546 (30)	0,95 [0,73; 1,23]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
SD	199/550 (36)	232/546 (42)	<b>0,77 [0,60; 0,98]</b>	<b>NNH = 15 [8; 186]</b>	bd
PD	99/550 (18)	78/546 (14)	1,32 [0,95; 1,82]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
Utd/NR	39/550 (7)	60/546 (11)	<b>0,62 [0,41; 0,94]</b>	<b>NNT = 26 [14; 197]</b>	bd

Utd/NR – niemożliwe do określenia/nieraportowane (*unable to determine/not reported*)

a) Wyniki raportowane przez autorów badania, nie przekracza predefiniowanego progu istotności p = 0,001.

Tabela 61.

Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (OBA) na podstawie kryteriów RECIST v1.1 w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Punkt końcowy	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>Analiza II: data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB 32,4 mies.</b>					
ORR	227/550 (41)	186/546 (34)	<b>1,36 [1,06; 1,74]</b>	<b>NNT = 14 [8; 68]</b>	0,0154 <sup>a</sup>
CR	58/550 (11)	10/546 (2)	<b>6,32 [3,19; 12,50]</b>	<b>NNT = 12 [9; 17]</b>	bd
PR	169/550 (31)	176/546 (32)	0,93 [0,72; 1,20]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
SD	165/550 (30)	222/546 (41)	<b>0,63 [0,49; 0,80]</b>	<b>NNH = 9 [6; 19]</b>	bd
PD	121/550 (22)	86/546 (16)	<b>1,51 [1,11; 2,05]</b>	<b>NNH = 16 [9; 61]</b>	bd
OnR <sup>b</sup>	131/225 (58)	69/186 (37)	<b>2,36 [1,59; 3,52]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>	bd
OnCR	51/58 (88)	6/10 (60)	<b>4,86 [1,09; 21,58]</b>	<b>0,28 [-0,04; 0,59]</b>	bd

Utd/NR – niemożliwe do określenia/nieraportowane (*unable to determine/not reported*)

a) Wyniki raportowane przez autorów badania. b) Trwanie odpowiedzi nie mogło zostać ocenione u 2 pacjentów z odpowiedzią częściową z powodu braku daty wystąpienia częściowej odpowiedzi.



Tabela 62.

Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu CHECKMATE 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN		p
		N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI]		
I: 7 VIII 2017 / 25,2	IRRC	213	2,8 (0,9–11,3)	176	4,0 (0,6–20,8)	bd	bd	bd
III: 6 VIII 2018 / 32,4	OBa	225 <sup>a</sup>	2,8 (2,7–4,0)*	186	4,0 (2,8–6,0)*	bd	bd	bd

\*Mediana (IQR); IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza

a) Czas do odpowiedzi nie mógł być oceniony u 2 pacjentów z odpowiedzią częściową z powodu braku daty wystąpienia częściowej odpowiedzi.

Tabela 63.

Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu CHECKMATE 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Analiza cząstkowa: data odcięcia / mediana OB [mies.]	Ocena	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN		p
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
I: 7 VIII 2017 / 25,2	IRRC	213	NR [21,8; NE]	176	21,0 [18,2; NE]	bd	bd	bd
III: 6 VIII 2018 / 32,4	OBa	225 <sup>a</sup>	NR [24,7; NE]	186	18,0 [13,8; 22,2]	bd	bd	bd

IRRC – ocena niezależnej komisji radiologicznej; OBa – ocena badacza; NE – nie do oszacowania (*not estimable*), NR – nie osiągnięto (*not reported*)

a) Czas trwania odpowiedzi nie mógł być oceniony u 2 pacjentów z odpowiedzią częściową z powodu braku daty wystąpienia częściowej odpowiedzi.

### C.1.4. Jakość życia

Tabela 64.

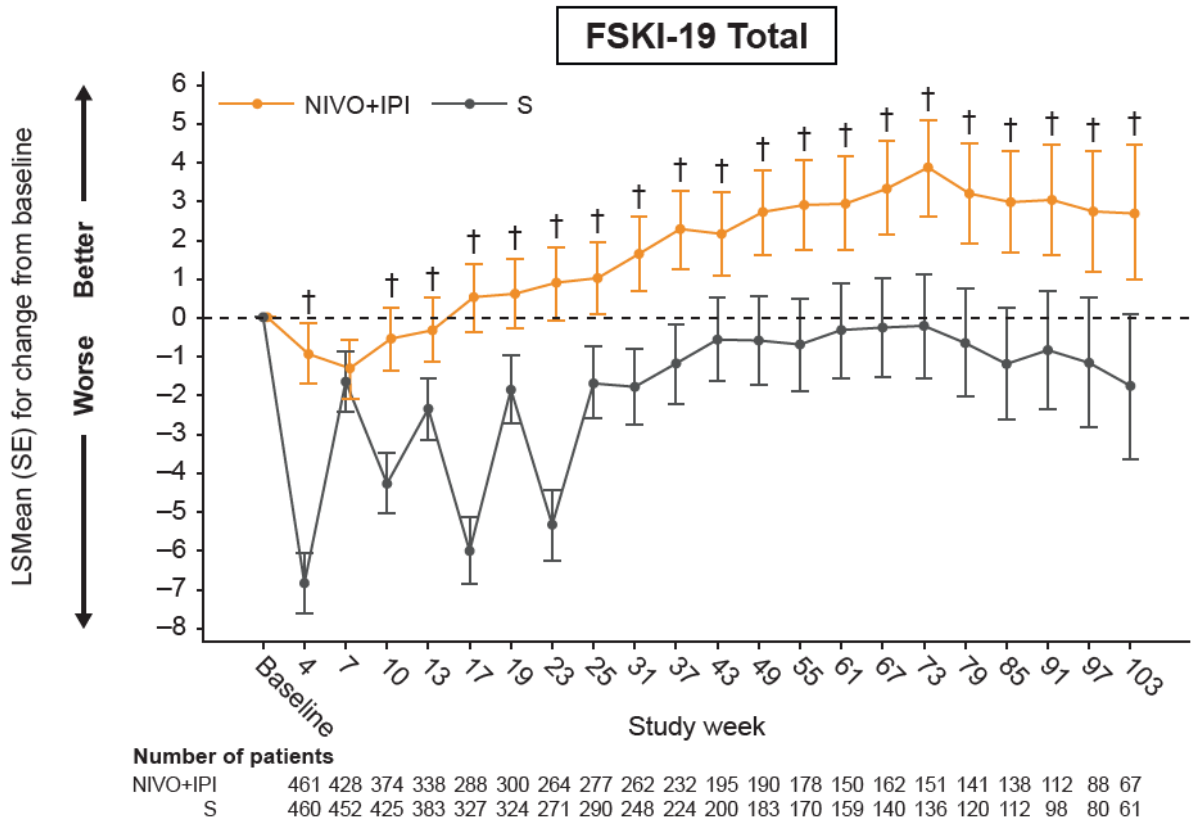
Czasy do pogorszenia wyników jakości życia w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV + IPI względem SUN w populacji ITT

Domena	N	NIV + IPI		SUN		NIV + IPI vs SUN		p
		Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>			
<b>TTD jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19</b>								
Ogółem	550	2,14 [1,74; 2,60]	546	0,89 [0,82; 0,95]	<b>0,54 [0,47; 0,63]</b>	bd	bd	bd
DRS	550	3,02 [2,79; 4,01]	546	1,41 [1,02; 1,64]	<b>0,63 [0,54; 0,73]</b>	bd	bd	bd
Fizyczne DRS	550	3,84 [2,96; 5,13]	546	1,45 [1,05; 1,68]	<b>0,57 [0,49; 0,66]</b>	bd	bd	bd
Emocjonalne DRS	550	26,38 [20,07; NE]	546	21,91 [14,09; NE]	0,88 [0,73; 1,07]	bd	bd	bd
Skutki uboczne leczenia	550	2,10 [1,74; 2,20]	546	0,82 [NE; NE]	<b>0,42 [0,36; 0,49]</b>	bd	bd	bd
Dobrostan czynnościowy	550	2,23 [1,84; 2,76]	546	1,41 [1,02; 1,45]	<b>0,76 [0,66; 0,88]</b>	bd	bd	bd
<b>TTD jakości życia wg kwestionariusza FACT-G</b>								
Ogółem	550	5,13 [3,91; 6,14]	546	2,14 [1,54; 2,30]	<b>0,62 [0,53; 0,73]</b>	bd	bd	bd
Dobrostan fizyczny	550	3,78 [3,02; 4,67]	546	1,02 [0,95; 1,41]	<b>0,49 [0,42; 0,57]</b>	bd	bd	bd
Dobrostan czynnościowy	550	4,27 [3,06; 5,42]	546	2,17 [1,61; 2,66]	<b>0,72 [0,62; 0,84]</b>	bd	bd	bd
Dobrostan emocjonalny	550	NR	546	16,23 [9,73; 23,52]	0,84 [0,70; 1,01]	bd	bd	bd
Dobrostan społeczny/rodzinny	550	8,35 [5,52; 12,49]	546	5,59 [4,27; 9,92]	0,96 [0,81; 1,13]	bd	bd	bd

DRS – *disease-related symptoms* – objawy związane z chorobą; NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); NR – nie osiągnięto (*not reached*) OKRES OBSERWACJI: 103 tyg.

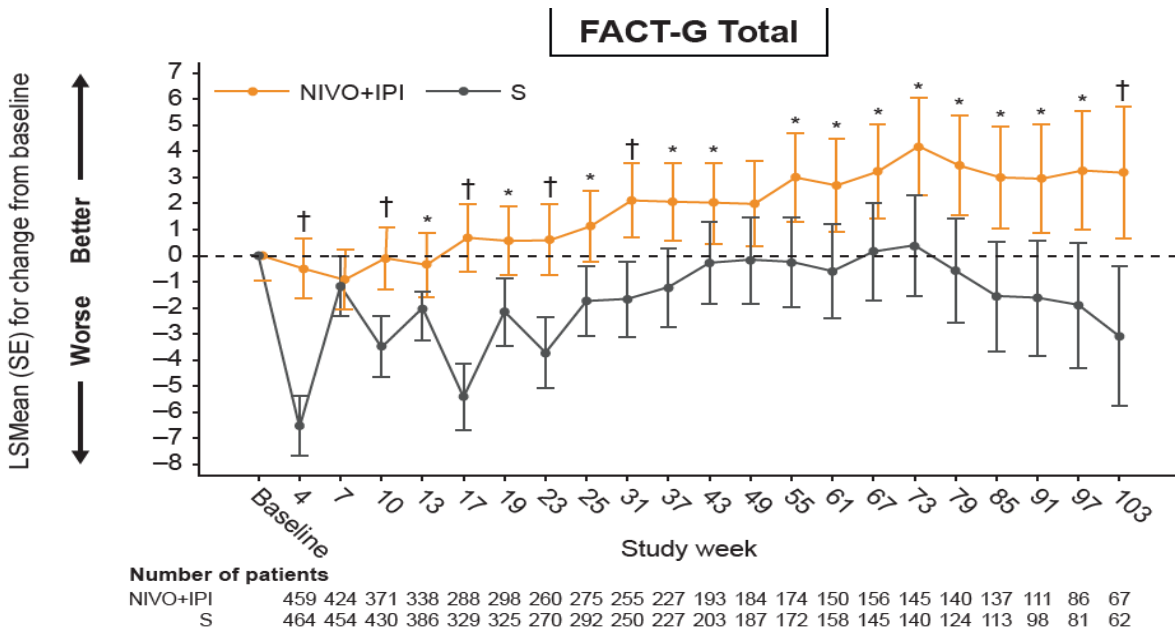
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

**Wykres 11.**  
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FKSI-19 w populacji ITT (analiza MMRM)



† Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,001$ ).

**Wykres 12.**  
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 wg kwestionariusza FACT-G w populacji ITT (analiza MMRM)

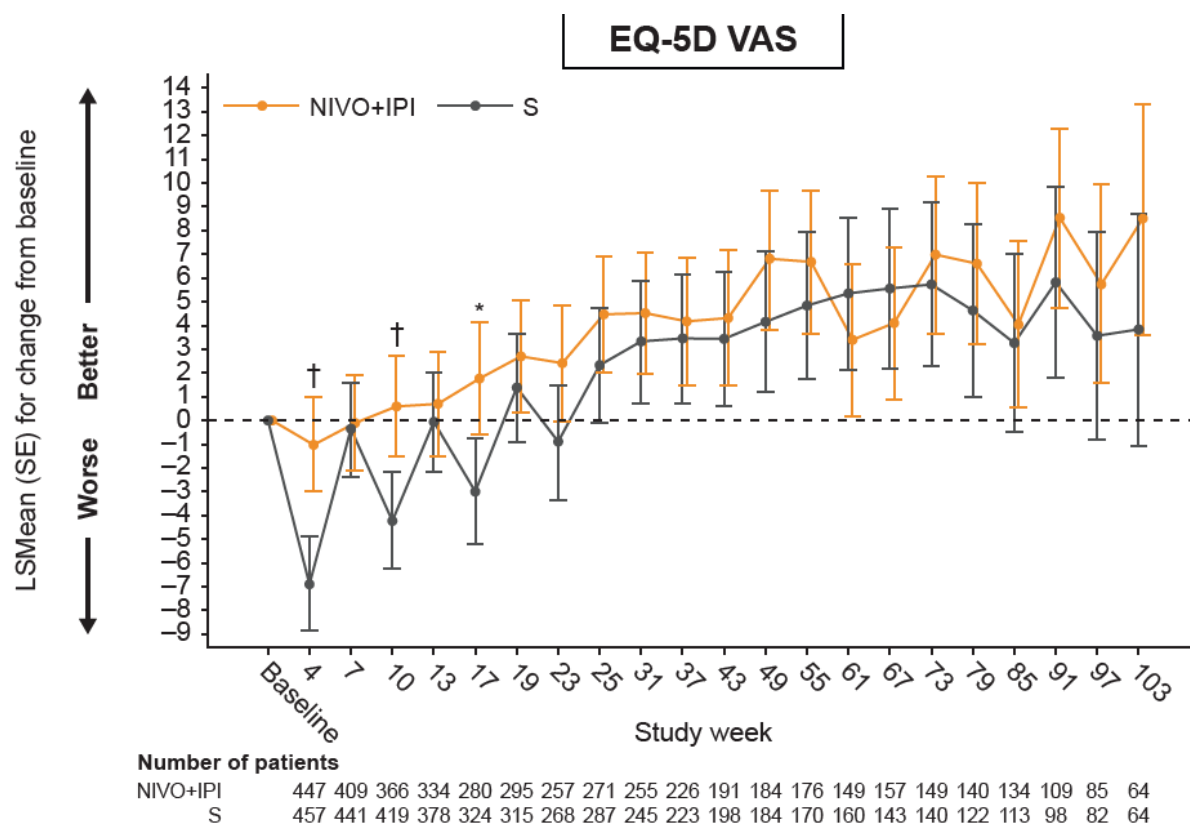


\* Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,05$ ).

† Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,001$ ).

## Wykres 13.

Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu CheckMate 214 w skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L w populacji ITT (analiza MMRM)



\* Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,05$ ).

† Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami NIV + IPI vs SUN ( $p < 0,001$ ).

## C.2. Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa

Tabela 65.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem a w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)

AE związane z leczeniem	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		P
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zmęczenie	202/547 (37)	264/535 (49)	<b>0,60 [0,47; 0,77]</b>	<b>NNT = 9 [6; 16]</b>	bd
Świąd	154/547 (28)	49/535 (9)	<b>3,89 [2,74; 5,50]</b>	<b>NNH = 5 [4; 6]</b>	bd
Biegunka	145/547 (27)	278/535 (52)	<b>0,33 [0,26; 0,43]</b>	<b>NNT = 4 [4; 6]</b>	bd
Wysypka	118/547 (22)	67/535 (13)	<b>1,92 [1,39; 2,66]</b>	<b>NNH = 11 [7; 21]</b>	bd
Nudności	109/547 (20)	202/535 (38)	<b>0,41 [0,31; 0,54]</b>	<b>NNT = 6 [5; 8]</b>	bd
Podwyższenie poziomu lipazy	90/547 (16)	58/535 (11)	<b>1,62 [1,14; 2,31]</b>	<b>NNH = 17 [10; 64]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	85/547 (16)	134/535 (25)	<b>0,55 [0,41; 0,75]</b>	<b>NNT = 11 [8; 22]</b>	bd
Zmniejszenie apetytu	75/547 (14)	133/535 (25)	<b>0,48 [0,35; 0,66]</b>	<b>NNT = 9 [7; 16]</b>	bd
Astenia	72/547 (13)	91/535 (17)	0,74 [0,53; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,004]	bd
Wymioty	59/547 (11)	110/535 (21)	<b>0,47 [0,33; 0,66]</b>	<b>NNT = 11 [8; 19]</b>	bd
Anemia	34/547 (6)	83/535 (16)	<b>0,36 [0,24; 0,55]</b>	<b>NNT = 11 [8; 18]</b>	bd
Zaburzenia smaku	31/547 (6)	179/535 (33)	<b>0,12 [0,08; 0,18]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd

AE związane z leczeniem	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		P
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Zapalenie jamy ustnej	23/547 (4)	149/535 (28)	<b>0,11 [0,07; 0,18]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	bd
Niestrawność	15/547 (3)	96/535 (18)	<b>0,13 [0,07; 0,23]</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>	bd
Zapalenie błony śluzowej	13/547 (2)	152/535 (28)	<b>0,06 [0,03; 0,11]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Nadciśnienie	12/547 (2)	216/535 (40)	<b>0,03 [0,02; 0,06]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	5/547 (1)	231/535 (43)	<b>0,01 [0,005; 0,03]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Trombocytopenia	2/547 (<1)	95/535 (18)	<b>0,02 [0,004; 0,07]</b>	<b>NNT = 6 [5; 8]</b>	bd
Nadczynność tarczycy	61/547 (11)	10/535 (2)	<b>6,59 [3,34; 13,01]</b>	<b>NNH = 10 [8; 15]</b>	bd
Wzrost ALT	61/547 (11)	52/535 (10)	1,17 [0,79; 1,72]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Wzrost AST	56/547 (10)	47/535 (9)	1,18 [0,79; 1,78]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Zapalenie płuc	31/547 (6)	0/535 (0)	<b>65,32 [3,99; 1070,19]</b>	<b>NNH = 17 [13; 27]</b>	bd
Wzrost kreatyniny we krwi	36/547 (7)	36/535 (7)	0,98 [0,61; 1,58]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Wysypka grudkowo-plamista	51/547 (9)	21/535 (4)	<b>2,52 [1,49; 4,52]</b>	<b>NNH = 18 [11; 40]</b>	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					
Zmęczenie	23/547 (4)	49/535 (9)	<b>0,44 [0,26; 0,73]</b>	<b>NNT = 21 [13; 51]</b>	bd
Świąd	3/547 (1)	0/535 (0)	6,88 [0,35; 133,60]	0,01 [-0,002; 0,01]	bd
Biegunka	21/547 (4)	28/535 (5)	0,72 [0,41; 1,29]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Wysypka	8/547 (1)	0/535 (0)	16,87 [0,97; 293,08]	NNH = 68 [39; 252]	bd
Nudności	8/547 (1)	6/535 (1)	1,31 [0,45; 3,80]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
Podwyższenie poziomu lipazy	56/547 (10)	35/535 (7)	<b>1,63 [1,05; 2,53]</b>	<b>NNH = 27 [14; 248]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	2/547 (<1)	1/535 (<1)	1,96 [0,18; 21,68]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Zmniejszenie apetytu	7/547 (1)	5/535 (1)	1,37 [0,43; 4,36]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
Astenia	8/547 (1)	12/535 (2)	0,65 [0,26; 1,60]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Wymioty	4/547 (1)	10/535 (2)	0,39 [0,12; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Anemia	2/547 (<1)	24/535 (4)	<b>0,08 [0,02; 0,33]</b>	<b>NNT = 25 [17; 44]</b>	bd
Zaburzenia smaku	0/547 (0)	1/535 (<1)	0,33 [0,01; 8,01]	-0,002 [-0,01; 0,003]	bd
Zapalenie jamy ustnej	0/547 (0)	14/535 (3)	<b>0,03 [0,002; 0,55]</b>	<b>NNT = 39 [25; 82]</b>	bd
Niestrawność	0/547 (0)	0/535 (0)	nd	nd	bd
Zapalenie błony śluzowej	0/547 (0)	14/535 (3)	<b>0,03 [0,002; 0,55]</b>	<b>NNT = 39 [25; 82]</b>	bd
Nadciśnienie	4/547 (1)	85/535 (16)	<b>0,04 [0,01; 0,11]</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	0/547 (0)	49/535 (9)	<b>0,01 [0,001; 0,15]</b>	<b>NNT = 11 [9; 15]</b>	bd
Trombocytopenia	0/547 (0)	25/535 (5)	<b>0,02 [0,001; 0,30]</b>	<b>NNT = 22 [16; 36]</b>	bd
Nadczynność tarczycy	bd/547 (<1)	0/535 (0)	bd	bd	bd
Wzrost ALT	25/547 (5)	10/535 (2)	<b>2,51 [1,20; 5,29]</b>	<b>NNH = 37 [20; 164]</b>	bd
Wzrost AST	20/547 (4)	5/535 (1)	<b>4,02 [1,50; 10,80]</b>	<b>NNH = 36 [22; 105]</b>	bd
Zapalenie płuc	5/547 (1)	0/535 (0)	<b>10,86 [0,60; 196,85]</b>	<b>NNH = 109 [55; 2474]</b>	bd
Wzrost kreatyniny we krwi	bd/5547 (<1)	bd/535 (<1)	bd	bd	bd

Tabela 66.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu CheckMate 214 w populacji o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)

AE związane z leczeniem	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		P
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zmęczenie	140/423 (33)	183/416 (44)	<b>0,63 [0,48; 0,83]</b>	<b>NNT = 10 [6; 24]</b>	bd
Astenia	55/423 (13)	64/416 (15)	0,82 [0,56; 1,21]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
Zapalenie błon śluzowych	11/423 (3)	113/416 (27)	<b>0,07 [0,04; 0,14]</b>	<b>NNT = 5 [4; 5]</b>	bd
Świąd	122/423 (29)	35/416 (8)	<b>4,41 [2,94; 6,62]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	bd
Wysypka	84/423 (20)	47/416 (11)	<b>1,95 [1,32; 2,86]</b>	<b>NNH = 11 [7; 27]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwowy	2/423 (<1)	162/416 (39)	<b>0,01 [0,00; 0,03]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Biegunka	102/423 (24)	199/416 (48)	<b>0,35 [0,26; 0,47]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	bd
Nudności	78/423 (18)	142/416 (34)	<b>0,44 [0,32; 0,60]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	bd
Wymioty	42/423 (10)	88/416 (21)	<b>0,41 [0,28; 0,61]</b>	<b>NNT = 9 [7; 16]</b>	bd
Zapalenie jamy ustnej	14/423 (3)	100/416 (24)	<b>0,11 [0,06; 0,19]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
Niestrawność	8/423 (2)	66/416 (16)	<b>0,10 [0,05; 0,22]</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	bd
Podwyższenie poziomu lipazy	67/423 (16)	43/416 (10)	<b>1,63 [1,08; 2,46]</b>	<b>NNH = 18 [9; 104]</b>	bd
Zmniejszenie apetytu	55/423 (13)	102/416 (25)	<b>0,46 [0,32; 0,66]</b>	<b>NNT = 9 [6; 16]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	65/423 (15)	97/416 (23)	<b>0,60 [0,42; 0,85]</b>	<b>NNT = 13 [8; 39]</b>	bd
Zaburzenia smaku	24/423 (6)	128/416 (31)	<b>0,14 [0,09; 0,21]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Anemia	27/423 (6)	75/416 (18)	<b>0,31 [0,20; 0,49]</b>	<b>NNT = 9 [7; 14]</b>	bd
Nadciśnienie	7/423 (2)	151/416 (36)	<b>0,03 [0,01; 0,06]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
Trombocytopenia	2/423 (<1)	69/416 (17)	<b>0,02 [0,01; 0,10]</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					
Zmęczenie	16/423 (4)	34/416 (8)	<b>0,44 [0,24; 0,81]</b>	<b>NNT = 23 [14; 84]</b>	bd
Astenia	6/423 (1)	10/416 (2)	0,58 [0,21; 1,62]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zapalenie błon śluzowych	0/423 (0)	11/416 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,71]</b>	<b>NNT = 38 [24; 97]</b>	bd
Świąd	3/423 (1)	0/416 (0)	6,93 [0,36; 134,64]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Wysypka	8/423 (2)	0/416 (0)	17,04 [0,98; 296,20]	<b>NNH = 52 [30; 193]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwowy	0/423 (0)	32/416 (8)	<b>0,01 [0,001; 0,23]</b>	<b>NNT = 13 [10; 20]</b>	bd
Biegunka	15/423 (4)	19/416 (5)	0,77 [0,38; 1,53]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Nudności	6/423 (1)	5/416 (1)	1,18 [0,36; 3,91]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd
Wymioty	3/423 (1)	9/416 (2)	0,32 [0,09; 1,20]	-0,01 [-0,03; 0,002]	bd
Zapalenie jamy ustnej	0/423 (0)	12/416 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,65]</b>	<b>NNT = 35 [22; 83]</b>	bd
Niestrawność	0/423 (0)	0/416 (0)	nd	nd	bd
Podwyższenie poziomu lipazy	40/423 (9)	26/416 (6)	1,57 [0,94; 2,62]	0,03 [-0,004; 0,07]	bd
Zmniejszenie apetytu	4/423 (1)	4/416 (1)	0,98 [0,24; 3,96]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
Niedoczynność tarczycy	2/423 (<1)	1/416 (<1)	1,97 [0,18; 21,83]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	0/423 (0)	1/416 (<1)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Anemia	2/423 (<1)	22/416 (5)	<b>0,09 [0,02; 0,36]</b>	<b>NNT = 21 [15; 39]</b>	bd
Nadciśnienie	1/423 (<1)	60/416 (14)	<b>0,01 [0,002; 0,10]</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	bd
Trombocytopenia	0/423 (0)	19/416 (5)	<b>0,02 [0,001; 0,40]</b>	<b>NNT = 22 [16; 40]</b>	bd

Tabela 67.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego pojawiające się < 100 dni od ostatniej dawki niezależnie od przyczyny w populacji ITT przyjmujących NIV + IPI stosujących lek(i) immunomodulujący(e) (wyjątek AE wewnątrzwydzielnicze) w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)

AE pochodzenia immunologicznego	NIV + IPI, n/N (%)	
	Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.
Wysypka	93/547 (17)	16/547 (3)
Biegunka/zapalenie jelita	55/547 (10)	27/547 (5)
Zapalenie wątroby	38/547 (7)	33/547 (6)
Dysfunkcje nerek i zapalenie nerek	27/547 (5)	11/547 (2)
Zapalenie płuc	22/547 (4)	11/547 (2)
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	5/547 (1)	0/547 (0)
Niedoczynność tarczycy	104/547 (19)	bd/547 (<1)
Nadczynność tarczycy	66/547 (12)	bd/547 (<1)
Niewydolność kory nadnerczy	44/547 (8)	16/547 (3)
Zapalenie przysadki	27/547 (5)	16/547 (3)
Zapalenie tarczycy	16/547 (3)	bd/547 (<1)
Cukrzyca	16/547 (3)	5/547(1)

Tabela 68.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z lekiem pochodzenia immunologicznego w badaniu CheckMate 214 w populacji ITT (Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017, mediana OB 25,2 mies.)

AE związane z leczeniem pochodzenia immunologicznego	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		P
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	154/547 (28)	278/535 (52)	<b>0,36 [0,28; 0,47]</b>	<b>NNH = 5 [4; 6]</b>	bd
Zdarzenia wątrobowe	101/547 (18)	77/535 (14)	1,35 [0,97; 1,86]	0,04 [-0,003; 0,08]	bd
Zdarzenia płucne	34/547 (6)	1/535 (<1)	<b>35,39 [4,83; 259,50]</b>	<b>NNH = 16 [12; 25]</b>	bd
Zdarzenia nerkowe	48/547 (9)	46/535 (9)	1,02 [0,67; 1,56]	0,002 [-0,03; 0,04]	bd
Zdarzenia skórne	267/547 (49)	304/535 (57)	<b>0,72 [0,57; 0,92]</b>	<b>NNH = 13 [8; 49]</b>	bd
Zdarzenia wewnątrzwydzielnicze	178/547 (33)	163/535 (30)	1,10 [0,85; 1,42]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	27/547 (5)	28/535 (5)	0,94 [0,55; 1,62]	-0,003 [-0,03; 0,02]	bd
Zdarzenia wątrobowe	45/547 (8)	20/535 (4)	<b>2,31 [1,34; 3,96]</b>	<b>NNH = 22 [13; 59]</b>	bd
Zdarzenia płucne	6/547 (1)	0/535 (0)	<b>12,86 [0,72; 228,77]</b>	<b>NNH = 91 [49; 647]</b>	bd
Zdarzenia nerkowe	7/547 (1)	6/535 (1)	1,14 [0,38; 3,42]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zdarzenia skórne	20/547 (4)	53/535 (10)	<b>0,35 [0,20; 0,59]</b>	<b>NNH = 16 [11; 31]</b>	bd
Zdarzenia wewnątrzwydzielnicze	38/547 (7)	1/535 (<1)	<b>39,87 [5,45; 291,44]</b>	<b>NNH = 14 [11; 21]</b>	bd

## Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 69.  
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	
OS Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )	CheckMate 214	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu	
	GLOBAL ARCC	Czas od randomizacji do zgonu	
PFS Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression free survival</i> )	CheckMate 214,	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi jako pierwsze)	
	GLOBAL ARCC	Czas od randomizacji do pierwszej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	
ORR Odpowiedź na leczenie ( <i>The objective response rate</i> )	CheckMate 214	Odsetek pacjentów z potwierdzoną najlepszą odpowiedzią w odniesieniu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.)	
	GLOBAL ARCC	Odsetek pacjentów z potwierdzoną najlepszą odpowiedzią w odniesieniu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi (zgodnie z kryteriami RECIST v1.0.)	
CR Całkowita odpowiedź ( <i>Complete response</i> )	CheckMate 214	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1).	
	GLOBAL ARCC	Odpowiedź całkowita definiowana jako zaniku wszystkich zmian (zgodnie z kryteriami RECIST v1.0).	
PR Częściowa odpowiedź ( <i>Partial response</i> )	CheckMate 214	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym (zgodnie z kryteriami RECIST).	
	GLOBAL ARCC		
PD Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )	CheckMate 214	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie $\geq 1$ nowej zmiany (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1).	
	GLOBAL ARCC	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% (zgodnie z kryteriami RECIST v1.0).	
SD Stabilna choroba ( <i>Stable disease</i> )	CheckMate 214 GLOBAL ARCC	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD (zgodnie z kryteriami RECIST).	
DR Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration to response</i> )	CheckMate 214	Czas od pierwszej udokumentowanej pełnej lub częściowej odpowiedzi do czasu pierwszej udokumentowanej progresji określonej przez IRRC (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub śmierci z jakiegokolwiek powodu (w zależności, które wystąpi jako pierwsze)	
TTR Czas do odpowiedzi na leczenie ( <i>Time to response</i> )	CheckMate 214	Czas od randomizacji to pierwszej udokumentowanej pełnej lub częściowej odpowiedzi (wg oceny IRRC)	
Jakość życia	FKSI-19	CheckMate 214	Ocena jakości życia w 19 subskalach łącznie w 4 domenach wg skali w zakresie 0-76, punktowanej tak, że wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.
	FACT-G	CheckMate 214	Ocena jakości życia w 27 subskalach łącznie w 4 domenach wg skali w zakresie 0-108, punktowanej tak, że wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.
	EQ-5D-3L	CheckMate 214 GLOBAL ARCC	Ocena jakości życia w dwóch częściach: część opisowa w 5 domenach: mobilność, samoobsługa, zwykle, codzienne czynności, ból / dyskomfort, lęk / depresja gdzie utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych domen opisane są jako trzy możliwe poziomy oraz część wizualna skala analogowa, za pomocą której pacjent ocenia swój obecny stan zdrowia wg skali w zakresie 0-100 punktowanej tak, że wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.



## Aneks E. Badania wykluczone z analizy klinicznej

**Tabela 70.**  
**Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RCT**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Barrios 2009	Interwencja	Niezgodna interwencja: dawkowanie SUN.	Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Preliminary results	European Journal of Cancer, Supplement. 2009;7:429-430
2.	Bushmakin 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie terapii SUN w różnym dawkowaniu.	Sunitinib (SU) dosing schedule and data collection timepoints: Impact on quality of life (QOL) outcomes in metastatic renal cell carcinoma (MRCC)	Annals of Oncology. 2012;23:ix269
3.	Cella 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Comparison of health-related quality of life (HRQOL) in patients reporting the same adverse event (AE) fatigue on different treatments	European journal of cancer. 2011;47:S233
4.	Cella 2012	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Baseline quality of life as a prognostic survival tool in patients receiving sunitinib for metastatic renal cell carcinoma.	Br J Cancer. 2012 Feb 14;106(4):646-50
5.	Cella. 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja: SUN.	Baseline quality of life as a prognostic tool of median survival in patients receiving sunitinib for metastatic renal cell carcinoma	Annals of Oncology. 2010;21:viii289-viii290
6.	Hammers 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie terapii NIV + IPI w różnym dawkowaniu.	Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab (IPI) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	BJU International. 2014;114:8
7.	Hammers 2015	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie terapii NIV i IPI w różnym dawkowaniu.	Expanded cohort results from CheckMate 016: A phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Journal of Clinical Oncology. 2015;33:
8.	Hidalgo M 2003	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie terapii TEMS w różnym dawkowaniu.	A randomized double-blind phase 2 study of intravenous (IV) CCI-779 administered weekly to patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): prognostic factor analysis	Proceedings of the american society of clinical oncology. 2003:201
9.	Motzer 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie terapii SUN w różnym dawkowaniu.	Novel circulating proteins, single nucleotide polymorphisms (SNPs), and molecular tumor markers as potential biomarkers of sunitinib efficacy in treatment-naive patients (PTS) with advanced renal cell carcinoma (RCC)	Annals of Oncology. 2012;23:ix262
10.	Patil 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	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
11.	Staehler 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Adjuvant sunitinib (SU) in patients (pts) with high risk renal cell carcinoma (RCC): Safety and therapy management in S-TRAC trial	Annals of Oncology. 2017;28:v300



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
12.	Salas 2008	Punkty końcowe	Ocena zmiany komórek odpornościowych we krwi.	Immune cell changes in the peripheral blood of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) treated with sunitinib or temsirolimus	Journal of clinical oncology: ASCO annual meeting proceedings. 2008;26:274
13.	Patil 2009	Punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe.	Prognostic factors for overall survival with sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).	Journal of clinical oncology. 2009;27:244
14.	Bhatt 2011	Punkty końcowe	Ocena zmiany czynników proangiogennych.	Host-mediated changes in patients receiving antiangiogenic therapy for resected RCC	Journal of clinical oncology. 2011;29:
15.	George 2017	Punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe: biomarkery	Phase 3 trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: exploratory molecular analysis of tumor biomarkers.	Cancer research. Conference: american association for cancer research annual meeting 2017. United states. 2017;77:
16.	Weiss 2017	Punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe: markery prognostyczne.	Microvessel density as a prognostic marker in high-risk renal cell carcinoma	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. United states. 2017;35:
17.	Hammers 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	A phase 3, randomized, openlabel study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated metastatic renal cell carcinoma	BJU international.. 2014;114:9
18.	Elaidi 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	A phase 2 BIOMarker driven trial with Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in naive metastatic Kidney cancer: the BIONIKK trial	Annals of oncology. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain. 2017;28:v327
19.	Patil 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Prognostic factors for overall survival with sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).	Journal of Clinical Oncology. 2009;27:5042
20.	Alemao 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Loss of work activity and productivity in caregivers attending to patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alfa: Evaluations from a phase 3 randomized trial	European Journal of Cancer, Supplement. 2009;7:441
21.	Cella2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Comparison of health-related quality of life (HRQOL) in patients reporting the same adverse event (AE) fatigue on different treatments	European Journal of Cancer. 2011;47:S233
22.	Negrier 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Assessment of progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma	European Journal of Cancer. 2011;47:S163
23.	Levakov 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Temsirolimus treatment in advanced renal cell carcinoma	European Urology, Supplements. 2011;10:608

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
24.	Negrier 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Using a weibull parametric model for failure-time data to assess progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in a trial of patients with metastatic renal cell carcinoma	Value in Health. 2011;14:A471
25.	Smith 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Predicting survival in metastatic RCC on sunitinib using MASS criteria: Evaluation of a large multicentered prospective phase III trial	Journal of Clinical Oncology. 2013;31
26.	Beaumont 2013	Punkty końcowe	Walidacja kwestionariusza dotyczącego jakości życia.	Validation of the supplementary quality of life questionnaire for mouth/throat and hand/foot soreness	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
27.	Grünwald 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Prognostic ability of HR-QoL parameters in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Annals of Oncology. 2016;27:
28.	Ho 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	T-cell receptor (TCR) repertoire in metastatic renal cell carcinoma (RCC) patients treated with first-line vascular endothelial growth factor receptor blockade	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
29.	Escudier 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC): Validation of the 16-gene Recurrence Score in stage III patients.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35
30.	Motzer 2008	Punkty końcowe	Ocena nomogramu prognostycznego.	Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Cancer. 2008 Oct 1;113(7):1552-8
31.	Figlin 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Analysis of PTEN and HIF-1 $\alpha$ and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon- $\alpha$ .	Cancer. 2009 Aug 15;115(16):3651-60
32.	Negrier 2014	Punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe: surogaty.	Assessment of progression-free survival as a surrogate end-point for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Eur J Cancer. 2014 Jul;50(10):1766-71
33.	Levakov 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Safety profile of temsirolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma.	J BUON. 2016 Nov-Dec;21(6):1442-1448.
34.	Zurita 2017	Punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe: czynn ki angiogenne.	Integrating cytokines and angiogenic factors and tumour bulk with selected clinical criteria improves determination of prognosis in advanced renal cell carcinoma.	Br J Cancer. 2017 Aug 8;117(4):478-484
35.	Figlin 2009	Punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe: czynniki genetyczne	Analysis of PTEN and HIF-1 $\alpha$ and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon- $\alpha$	Cancer. 2009;115:3651-3660
36.	Bjarnason 2017	Metodyka	Badanie nRCT II fazy.	Phase II study of individualized sunitinib (SUN) as first-line therapy for metastatic renal cell cancer	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. United states. 2017;35:
37.	Shinohara 2012	Metodyka	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sunitynibu	Efficacy and safety of sunitin b (SU) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and lung metastases (mets) only at baseline	Journal of Clinical Oncology. 2012;30:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
			u pacjentów z mRCC i przerzutami do płuc.		
38.	Welsh 2017	Metodyka	Badanie nRCT.	A phase II clinical study evaluating the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)(NeoSun)	Journal of Clinical Oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35:
39.	Heo 2017	Metodyka	Ocena toksyczności terapii celowanych u pacjentów z mRCC (metaanaliza).	Indirect comparisons of safety of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a network meta-analysis	Value in health. Conference: ISPOR 22nd annual international meeting. United states. 2017;20:A87
40.	DiBonaventura 2016	Metodyka	Badanie nRCT.	Predictors of first line treatment persistence among patients with metastatic renal cell carcinoma in the United States, Western Europe, and Japan	Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A743-A744
41.	Pelz 2010	Metodyka	Badanie nRCT.	Evaluation of safety, tolerability and activity: A registry for temsirolimus-treated patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (ARCC) in the usual health care setting (star-tor)	European Urology, Supplements. 2010;9:63
42.	Ewer 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla SUN	Cardiovascular adverse events (CV-AES) in a pooled analysis of 1090 patients (PT) from phase 3 sunitin b (SU) trials	Annals of Oncology. 2010;21:viii166
43.	Szabados 2017	Metodyka	Metaanaliza	Meta-analysis of upfront VEGF targeted therapy prior to nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer	European Urology, Supplements. 2017;16:e1604
44.	Ornstein 2017	Metodyka	Badanie nRCT.	A phase II study of intermittent sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:1764-1769
45.	Boni 2005	Metodyka	Ocena farmakokinetyki TEMS.	Population pharmacokinetics of CCI-779: correlations to safety and pharmacogenomic responses in patients with advanced renal cancer.	Clin Pharmacol Ther. 2005 Jan;77(1):76-89
46.	Cho 2007	Metodyka	Analiza wpływu czynników histologicznych i molekularnych na odpowiedź na leczenie TEMS.	Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma.	Clin Genitourin Cancer. 2007 Sep;5(6):379-85
47.	Luo 2009	Metodyka	Ocena i walidacja kwestionariusza FKSI-DRS	Using the Rasch model to validate and enhance the interpretation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index--Disease-Related Symptoms scale.	Value Health. 2009 Jun;12(4):580-6
48.	Lee 2012	Metodyka	Ocena wpływu cholesterolu, TG i glukozy na przeżycie.	Increase in cholesterol predicts survival advantage in renal cell carcinoma patients treated with temsirolimus.	Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3188-96

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
49.	Armstrong 2012	Metodyka	Ocena poziomu LDH.	Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin.	J Clin Oncol. 2012 Sep 20;30(27):3402-7
50.	Lai 2016	Metodyka	Walidacja kwestionariusza HAMSIQ.	Validation of a short questionnaire to measure symptoms and functional limitations associated with hand-foot syndrome and mucositis in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Cancer. 2016 Jan 15;122(2):287-95
51.	Mallick 2008	Metodyka	Badanie RWD bez interwencji NIV + IPI.	Predictors of survival in patients with advanced renal cell carcinoma who received first line treatment with temsirolimus, interferon-a or combination temsirolimus/interferon-a	Annals of Oncology. 2008;19:viii191
52.	Trump 2004	Typ publikacji	Komentarz	Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma	Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2004;22:431-432
53.	Tuma 2004	Typ publikacji	Artykuł	Three molecularly targeted drugs tested in kidney cancer clinical trials	Journal of the National Cancer Institute. 2004;96:1270-1271
54.	Beldegrun 2005	Typ publikacji	Praca poglądowa	New therapies on the horizon for the treatment of RCC.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2005;3:5-6
55.	Wagstaff 2006	Typ publikacji	Praca poglądowa	New horizons in the treatment of renal cell cancer	Annals of Oncology. 2006;17:x19-x22
56.	Lane 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa	Targeted Molecular Therapy for Renal Cell Carcinoma	Urology. 2007;69:3-10
57.	Figlin 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa	Newly approved therapies for RCC and their effect on the standard of care.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2007;5:35-36
58.	Sosman 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa	Opportunities and obstacles to combination targeted therapy in renal cell cancer	Clinical Cancer Research. 2007;13:764s-768s
59.	Golshayan 2007	Typ publikacji	Komentarz do badania	Is temsirolimus more safe and effective than interferon <math>\alpha</math> for the treatment of advanced renal cell carcinoma? Commentary	Nature Clinical Practice Urology. 2007;4:586-587
60.	Hudes 2008	Typ publikacji	Komentarz do badania	Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma	Journal of Urology. 2008;179:497-498
61.	Waxman 2008	Typ publikacji	Artykuł	New treatments for kidney cancer	BMJ. 2008;336:681-682
62.	Patard 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	New Treatment Options for Renal Cell Cancer-Critical Evaluation	European Urology, Supplements. 2008;7:443-446
63.	Sternberg 2008	Typ publikacji	Program dostępu rozszerzonego	Expanded-access program (EAP) of sunitinib in 458 patients with metastatic renal cell carcinoma	Annals of Oncology. 2008;19:viii194

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
64.	Stockler 2011	Typ publikacji	Komentarz do badania	Quality of life and targeted treatment for metastatic renal cell carcinoma	Oncologist. 2011;16:1070-1071
65.	Motzer 2011	Typ publikacji	Wytyczne dotyczące postępowania w raku nerki	Kidney cancer	JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2011;9:960-977
66.	Verzoni 2013	Typ publikacji	List do redakcji	Complete responses in advanced renal cell carcinoma: Utopia or real chance?	Clinical and Experimental Nephrology. 2013;17:151-152
67.	Lim 2013	Typ publikacji	Artykuł	Renal Cell Cancer Treated with a Single-Edged Sword	Cell Reports. 2013;3:275-276
68.	Pichun 2013	Typ publikacji	Analiza współczynnika regresji i wzrostu	Continuation of sunitinib following RECIST progression on first-line sunitinib	Journal of Clinical Oncology. 2013;31
69.	Crusz 2013	Typ publikacji	Analiza wpływu heterogeniczności na wrażliwość nowotworu na lek	Heterogeneous response and progression patterns of renal cell carcinoma metastases in individual patients reveal intra-tumour heterogeneity of anti-angiogenic drug resistance	European Journal of Cancer. 2013;49:S641
70.	Kroeger 2014	Typ publikacji	List do redakcji	Re: Grant D. Stewart, Fiach C. O'Mahony, Alexander Laird, et al. Carbonic Anhydrase 9 Expression Increases with Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy and Is Predictive of Outcome in Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol. in press. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.007">http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.007</a>	European Urology 2014;66:e69-e70
71.	Gore 2007	Typ publikacji	Artykuł	Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma.	Ann Oncol. 2007 Jul;18 Suppl 9:ix87-8
72.	Simpson 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	Temsirolimus: in advanced renal cell carcinoma.	Drugs. 2008;68(5):631-8.
73.	Escudier 2010	Typ publikacji	Wywiad	Combination therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Clin Adv Hematol Oncol. 2010 Oct;8(10):665-6.
74.	Hammers 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania NIV+IPI w różnym dawkowaniu	Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Journal of clinical oncology. 2014;32:
75.	Ravaud 2008	Język publikacji	Język francuski	Bevacizumab and temsirolimus: Which benefit in the therapeutic management of patients with a metastatic renal cell carcinoma?	Oncologie. 2008;10:653-656

**Tabela 71.**  
**Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RWD/PS**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Nadal 2016	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma	Annals of Oncology. 2016;27:1304-1311
2.	Keskin 2017	Populacja	Pacjenci z sarkomatoidalnym RCC	Outcomes of Patients with Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Dedifferentiation Treated with Nephrectomy and Systemic Therapies: Comparison between the Cytokine and Targeted Therapy Eras	Journal of Urology. 2017;198:530-537
3.	Jeyakumar 2017	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	Neutrophil lymphocyte ratio and duration of prior anti-angiogenic therapy as biomarkers in metastatic RCC receiving immune checkpoint inhibitor therapy	Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2017;5:
4.	Samani 2018	Populacja	Populacja mieszana pod względem rodzaju nowotworu	The nature of checkpoint inhibitor-associated lower gastrointestinal toxicity: A single cancer centre experience	Gut. 2018;67:A91
5.	Lauko 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (różne rodzaje immunoterapii oceniane łącznie)	Efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with brain metastasis from NSCLC, RCC, and melanoma Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:
6.	Xu. 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis	BMJ (Online). 2018;363:
7.	Ornstein 2017	Metodyka	PS nie uwzględniający badania CheckMate 214	Toxicity of checkpoint inhibition in advanced RCC: A systematic review	Kidney Cancer. 2017;1:133-141
8.	Hahn 2018	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego	Optimal first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: A network meta-analysis	Kidney Cancer. 2018;2:115-121
9.	Bedke 2018	Metodyka	Protokół badania dla populacji pacjentów uprzednio leczonych	Collection of real-world data on nivolumab's effectiveness in renal cell carcinoma: Rationale for an observational study	Future Oncology. 2018;14:1023-1034
10.	Hale 2019	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego	Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis	J Geriatr Oncol. 2019 Jan;10(1):149-154
11.	Lyu 2018	Metodyka	PS nie uwzględniający badania CheckMate 214	Systematic review on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma	Future Oncology. 2018;14:2207-2221
12.	Yip 2018	Metodyka	PD-L1 analizowano łącznie bez względu na rodzaj substancji czynnej	Checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	Cancer. 2018 Sep 15;124(18):3677-3683
13.	Dolan 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	PD-1 pathway inhibitors: Changing the landscape of cancer immunotherapy	Cancer Control. 2014;21:231-237

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
14.	Barbee 2015	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dotyczący aktualnej praktyki klinicznej (brak wyników dla ocenianej interwencji)	Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology	Annals of Pharmacotherapy. 2015;49:907-937
15.	Carosella 2015	Typ publikacji	Przegląd systematyczny: immunoterapia stosowana w leczeniu nowotworów układu moczowego (brak wyników dla ocenianej interwencji)	A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G	European Urology. 2015;68:267-279
16.	Coinu 2016	Typ publikacji	Przegląd systematyczny: optymalna terapia dla raka nerki u pacjentów ze złym rokowaniem (brak wyników dla ocenianej interwencji)	Optimal treatment of poor-risk renal cell carcinoma patients with mTOR inhibitors and anti-VEGFR agents	Expert Review of Anticancer Therapy. 2016;16:33-43
17.	Drake 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Combination immunotherapy in renal cell carcinoma	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016;14:99-100
18.	Kroeze 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny: toksyczność radioterapii stereotaktycznej z terapią celowaną lub z immunoterpią (brak wyników dla ocenianej interwencji)	Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review	Cancer Treatment Reviews. 2017;53:25-37
19.	Lalani 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny: immunoterapia w leczeniu raka prostaty i nerki w populacji osób starszych (brak wyników dla ocenianej interwencji)	Immunotherapy in the Elderly	European Urology Focus. 2017;3:403-412
20.	Jain 2017	Typ publikacji	Komentarz	First-line vascular endothelial growth factor inhibitors for advanced renal cell carcinoma and the impact of new agents entering the treatment paradigm	BJU International. 2017;120:749-751
21.	Dizman 2018	Typ publikacji	Opis przypadku	Exceptional Response to Nivolumab Rechallenge in Metastatic Renal Cell Carcinoma with Parallel Changes in Genomic Profile	European Urology. 2018;73:308-310
22.	Rini B.I. 2018	Typ publikacji	Wywiad	Current and emerging first-line systemic therapies in clear cell renal cell carcinoma	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2018;16:115-117
23.	Diana 2018	Typ publikacji	Opis przypadku	Emerging role of vedolizumab in managing refractory immune checkpoint inhibitor-induced enteritis	ACG Case Reports Journal. 2018;5:
24.	Rijnders 2018	Typ publikacji	List do redakcji	Reply to Nelson Martinez Merizalde Balarezo, Mark Monroe Rivera, and Romina A. Tejada's Letter to the Editor re: Maud Rijnders, Ronald de Wit, Joost L. Boormans, Martijn P.J. Lokema, Astrid A.M. van der Veldt. Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. Eur Urol. 2017;72:411-23. Beyond the Survival Rate, Health-related Quality of Life is Important	European Urology. 2018;73:e67-e68

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
25.	Procopio 2018	Typ publikacji	Komentarz do badania	Combination therapies for patients with metastatic renal cell carcinoma	The Lancet Oncology. 2018;19:281-283
26.	Gunjur 2018	Typ publikacji	Komentarz do badania CheckMate 214 (badanie RCT)	Nivolumab plus ipilimumab in advanced renal-cell carcinoma.	Lancet Oncol. 2018 May;19(5):e232
27.	Fuca 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Immunotherapy-based combinations: an update.	Curr Opin Oncol. 2018 Sep;30(5):345-351
28.	Powles 2018	Typ publikacji	Komentarz	Re: Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitin b in Advanced Renal- cell Carcinoma.	Eur Urol. 2018 Nov;74(5):679-680
29.	George 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Emerging Role of Combination Immunotherapy in the First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: A Review.	JAMA Oncol. 2018 Nov 21. pii: 2716076
30.	Alakus 2018	Język publikacji	Język niemiecki	Nivolumab and ipilimumab in renal cell carcinoma	Onkologie. 2018;24:500-504
31.	Manus 2018	Język publikacji	Język francuski	Dual immunotherapy for renal cell carcinoma (RCC)	Revue Francophone des Laboratoires. 2018;2018:5



## Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań oraz ekstrakcji danych

### F.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 72.  
Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 73.  
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> </ul>

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalizacja*.</li> </ul> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obciążone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przezroczyste);</li> <li>System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zabezpieczenia).
<b>ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU</b>	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.</li> </ul>
	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów wykonania.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul>

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

#### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

#### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewieki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

#### RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

##### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;</li> <li>• Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej.	
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów.</b>	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.</b>	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;</li> <li>• Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;</li> <li>• Inne.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.</b>	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;</li> <li>• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.</li> </ul>

## F.2. Skala AMSTAR II

Tabela 74.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b>	
<b>„Tak” jeśli:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b>	
<input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji ( <i>follow-up</i> )	

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publ kacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/b bliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publ kacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalif kowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalif kował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalif kujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalif kującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano założenia dla danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>		
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p>		
<p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</p> <p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analazy</p>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</p> <p><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

NSRI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

### F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej

Tabela 75.

Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 Formularz 2a: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia i dla których pierwszorzędownym punktem końcowym jest OS		
Nazwa badania:		
Lek badany:	Wskazanie:	
Pierwszy autor:	Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:		
JEŻELI mediana OS dla standardowego leczenia jest >24 mies.	Zaznacz X, jeśli dotyczy	
<b>GRADE 4</b>		
HR ≤ 0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥9 mies.		
Wzrost w 5-letnim przeżyciu ≥10%		
<b>GRADE 3</b>		
HR ≤ 0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥6, <9 mies.		
<b>GRADE 2</b>		
HR ≤ 0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥4, <6 mies.		
HR > 0,70-0,75 <u>ORAZ</u> zysk ≥4 mies.		
<b>GRADE 1</b>		



ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 Formularz 2a: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia i dla których pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS			
HR > 0,75 LUB zysk <4 mies.			
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)			
4	3	2	1
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4			
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?			
<b>Dodatkowe punkty:</b>			
1. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.			
2. W przypadku obserwowanego wypłaszczenia krzywej przeżycia ( <i>plateau</i> ) w 7-letnim okresie obserwacji, korzyść kliniczną należy również ocenić za pomocą formularza 1 (dla terapii prowadzących do wyleczenia) i zaprezentować wyniki korzyści klinicznej uzyskanej w ramach obydwu formularzy			
Finalna ocena korzyści klinicznej			
5	4	3	2
			1

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

## F.4. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 76.  
Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1)	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
1)	
POPULACJA	
Liczba pacjentów zrandomizowanych	
Liczba pacjentów z charakterystyką	
Odsetek mężczyzn (%)	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	
Histologiczny podtyp nowotworu (%)	Jasnokomórkowy RCC
	Inny
Wcześniejsze leczenie (%)	Radioterapia
	Nefrektomia
	Terapia systemowa
	Inne stosowane terapie
Grupa ryzyka wg klasyfikacji IMDC (%)	Niekorzystne
	Pośrednie
	Korzystne



Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)	
Grupa ryzyka wg klasyfikacji MSKCC (%)	Niekorzystne
	Pośrednie
	Korzystne
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji Karnofsky'ego (%)	≥70
	<70
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0
	1
	≥2
Choroba uogólniona (%)	
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba
	Płuca
	Węzły chłonne
	Kości
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	
Kointerwencje	
Okres leczenia: mediana (95%CI)	
Okres obserwacji (zakres)	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu randomizacji	
Zaślepienie	
Analiza wyników	
Utrata z badania (n (%))	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	
<b>KOMENTARZ</b>	

Tabela 77.  
Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych dychotomicznych

Badanie/Punkt końcowy	OB [tyg.]	Interwencja	Kontrola	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	

**Tabela 78.**  
**Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych ciągłych**

Badanie/Punkt końcowy	OB [tyg.]	Interwencja		Kontrola		Porównanie	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	