



**FOTIVDA® (TIWOZANIB)  
W I LINII LECZENIA CELOWANEGO  
ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO  
U PACJENTÓW DOROSŁYCH**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, czerwiec 2019 (aktualizacja: luty 2020)

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ**

<b>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead, HP2 4TZ Wielka Brytania		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	8
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	19
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	19
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	19
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	20
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	21
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	22
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	24
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	24
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	25
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	27
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	28
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	32
4.1. WSTĘP .....	32
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	32
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH .....	36
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO SORAFENIBU .....	36
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU .....	57
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	83
6.1. OMÓWIENIE BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	83
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	84
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) .....	85
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH .....	86
7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) .....	99
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	100
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	100
8.2. PODSUMOWANIE WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	101
9. DYSKUSJA .....	102
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	113
11. WNIOSKI KOŃCOWE .....	115
12. BIBLIOGRAFIA .....	118
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW .....	126
14. ANEKS .....	130
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	130
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	143

---

14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	144
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	145
14.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	156
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	157
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ (OPRACOWAŃ) WTÓRNYCH.....	162
14.8.	OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK.....	168
14.9.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	170
14.10.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	171
14.11.	METODY PRZEPROWADZENIA SKORYGOWANEGO PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO (MAIC), DLA PORÓWNIANIA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU WZGLĘDEM SUNITYNIBU I PAZOPANIBU.....	176
14.12.	METODY PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY SIECIOWEJ (NMA), DLA PORÓWNIANIA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU WZGLĘDEM SUNITYNIBU I PAZOPANIBU.....	179
14.13.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.... .....	181
14.14.	TABELE POMOCNICZE.....	184

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

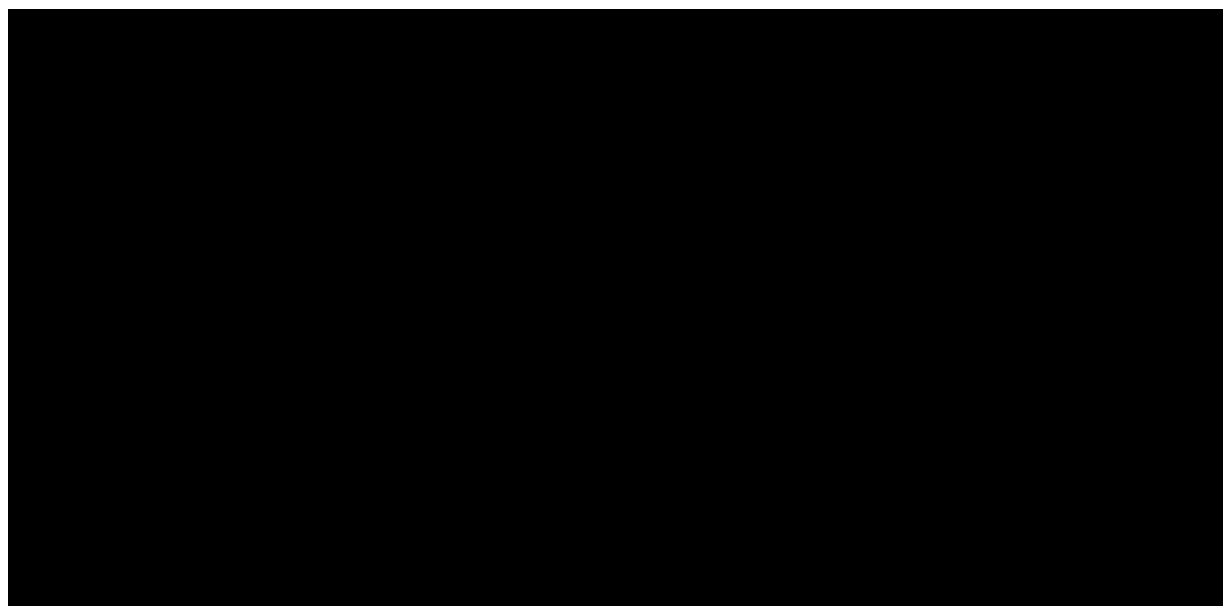
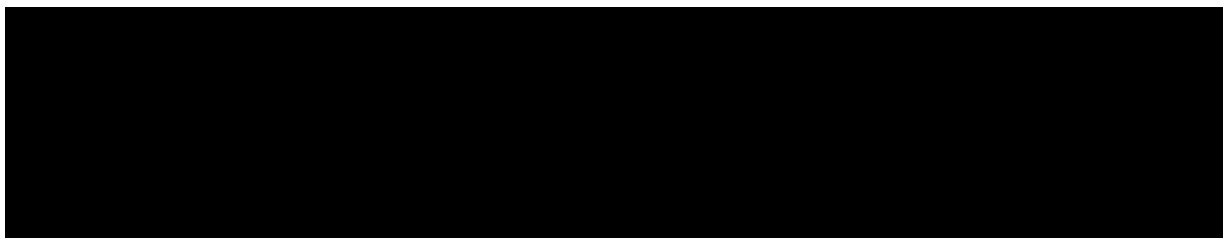
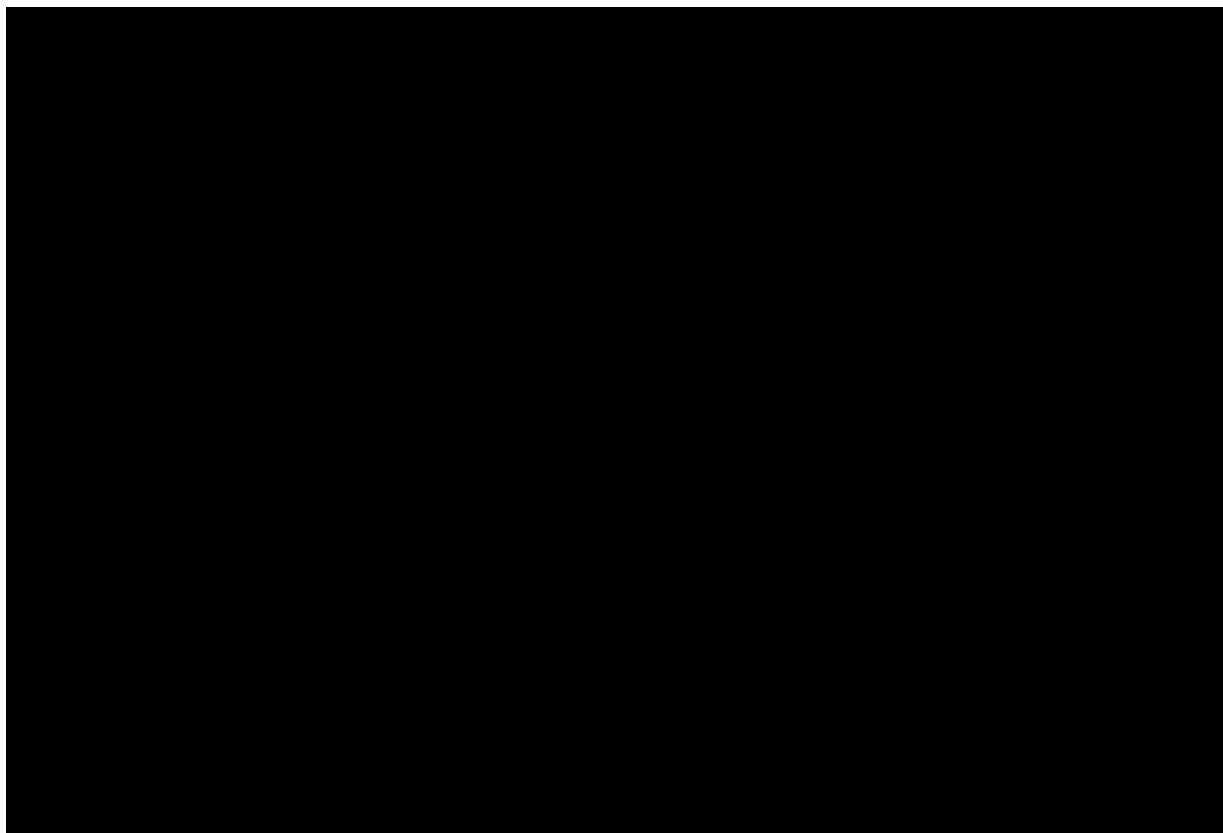
Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo na rzecz Walki z Rakiem
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
COMPARZ	Akronim badania dotyczącego bezpośredniego porównania pazopanibu z sunitynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CROSS-J-RCC	Akronim badania dotyczącego bezpośredniego porównania sorafenibu z sunitynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja działań/zdarzeń niepożądanych
CTLA-4	ang. <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4</i>
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> ; Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECC	ang. <i>European Cancer Congress</i> ; Europejski Kongres Raka
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> Skala utworzona przez ECOG; pozwala na ocenę sprawności oraz jakości życia chorego na nowotwór
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia/samopoczucia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FKSI-DRS	ang. <i>FACT Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IL-2	Interleukina-2
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INF	Interferon
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany – wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
LS	ang. <i>Last-square means</i> ; Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MAIC	ang. <i>Matched-adjusted indirect comparison</i> ; Skorygowane porównanie pośrednie
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MSKCC	ang. <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> ; Model prognostyczny służący ocenie rokowania pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym
mTOR	ang. <i>Mammalian target of rapamycin</i> ; Ssaczy cel rapamycyny
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NMA	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
ORR	ang. <i>Objective response rate</i> ; Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>Progressive disease</i> ; Progresja choroby
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Czas wolny od progresji choroby nowotworowej
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PS	ang. <i>Performance status</i> ; Stan sprawności
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RB	ang. <i>Relative benefit</i> ; Korzyść względna
RCC	ang. <i>Renal cell carcinoma</i> ; Rak nerkowokomórkowy
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RNK	Rak nerkowokomórkowy
RR	ang. <i>Relative risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SD	ang. <i>sSable disease</i> ; Stabilizacja choroby
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SMD	ang. <i>Standardized mean difference</i> ; Standaryzowana średnia różnic
SWICH	Akronim badania dotyczącego bezpośredniego porównania sorafenibu z sunitynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.
TIVO-1	Akronim badania dotyczącego bezpośredniego porównania tiwozanibu z sorafenibem w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.
TKI	ang. <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	ang. <i>Tumor, noduli, metastases</i> ; Klasyfikacja służąca ocenie zaawansowania klinicznego nowotworu
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF(R)	ang. <i>Vascular endothelial growth factor (receptor)</i> ; (Receptor) czynnik/czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

---

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ





[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

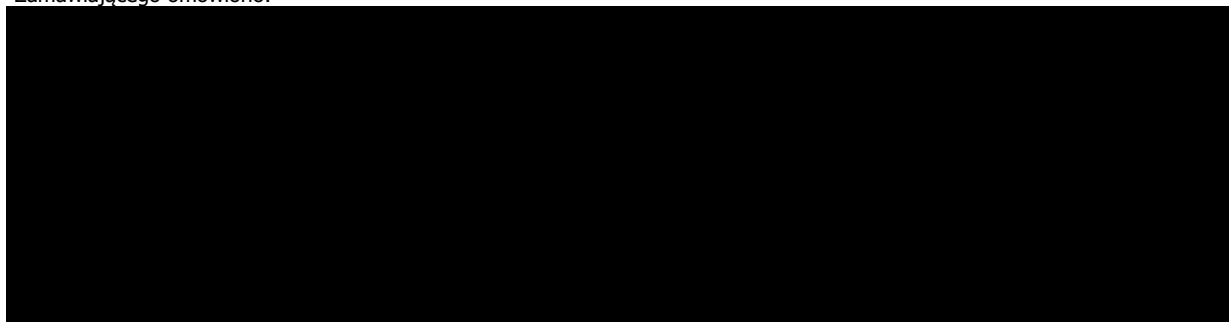
- celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Fotivda® (tiwosanib) stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RNK) oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny [65]. Powyższa populacja jest równoznaczna z populacją chorych leczonych I linią terapii celowanej. Jako komparatory dla tiwosanibu stosowanego w ramach I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wybrano: sunitynib, pazopanib i sorafenib. Sunitynib i pazopanib będą rozpatrywane u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych (ang. *naive*), natomiast sorafenib i pazopanib u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny, zgodnie z ich finansowaniem w ramach programu lekowego NFZ [134].

### **Metody:**

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatorów zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [133],
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [128], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [129] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, wiarygodność pozostałych badań pierwotnych została określona na podstawie skali NICE (badania prospektywne jednoramienne), natomiast badań wtórnych na podstawie skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych oraz na podstawie dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego omówiono:



[Redacted content]

**Wyniki:**

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

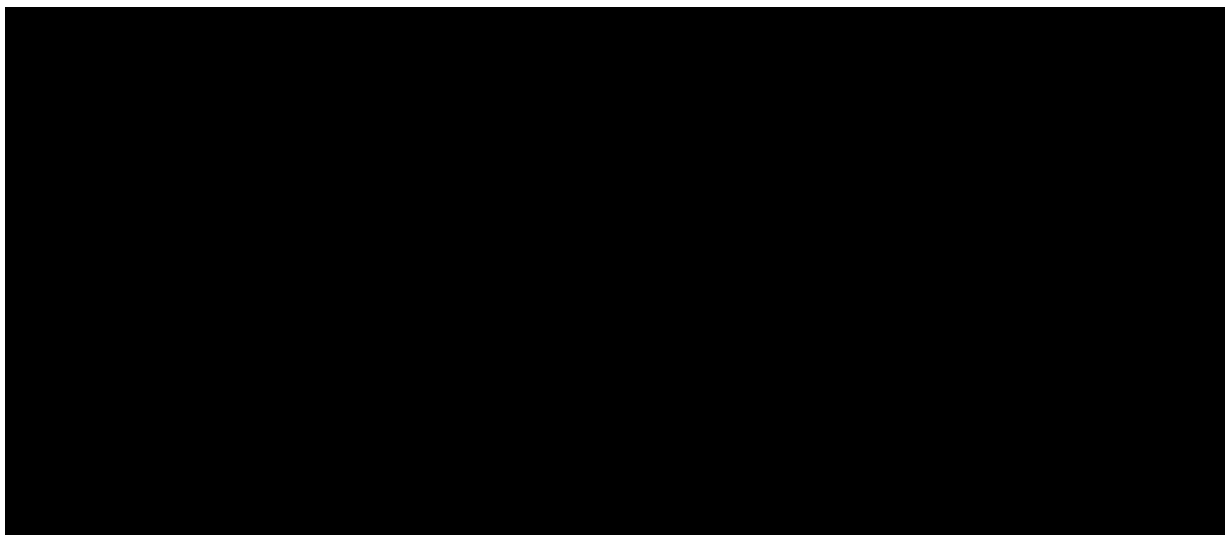
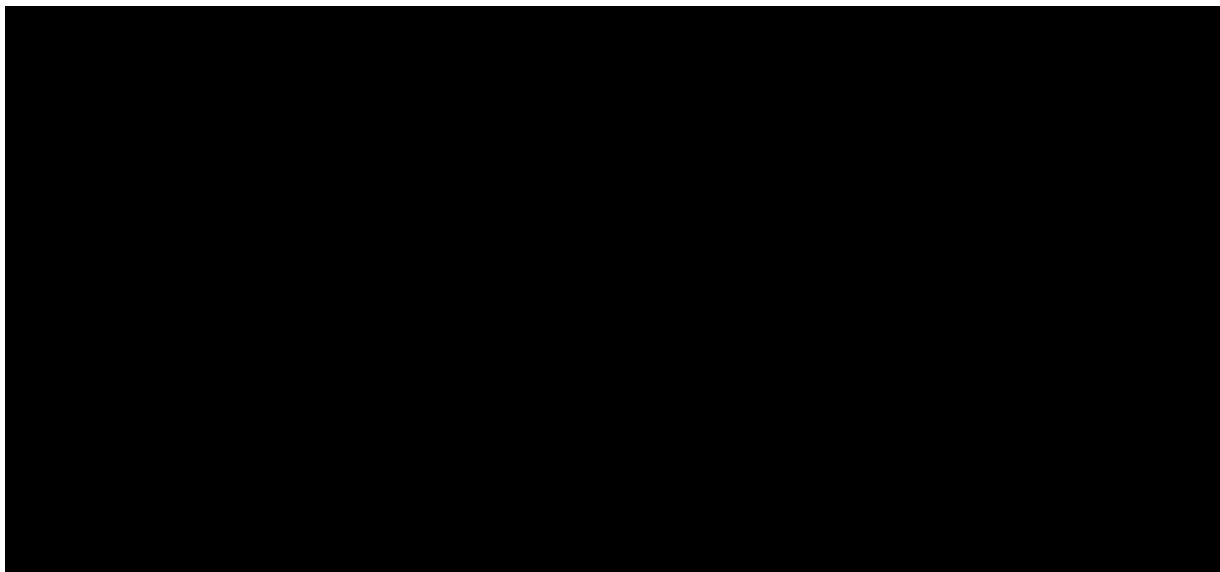
[Redacted text block]

[Redacted text block]

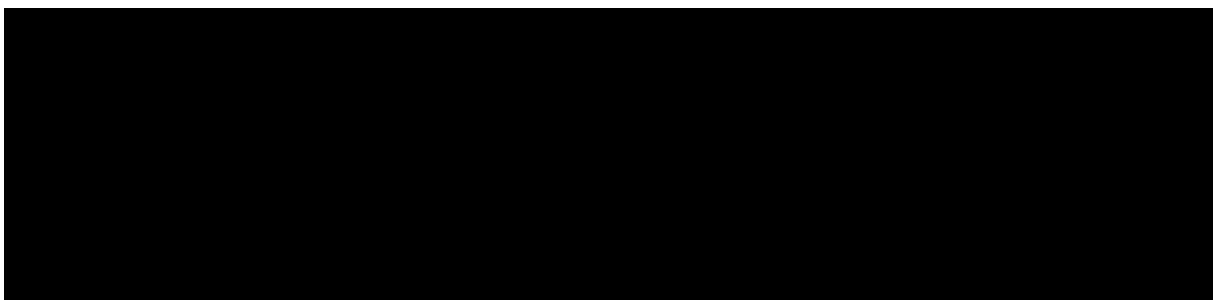
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



*Skuteczność kliniczna*



**Charakterystyka badań klinicznych o akronimie TIVO-1 i COMPARZ, wykorzystanych do porównania efektywności klinicznej tiwosanibu względem sunitynibu i pazopanibu, w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26].**

Badanie/Referencja	Rodzaj badania	Leczenie stosowane w I linii	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Założenia protokołu dotyczące zmiany leczenia	Odsetek pacjentów leczonych II linią terapii celowanej
<b>Badanie o akronimie TIVO-1 [1]</b>	RCT, fazy III, otwarte	tiwosanib vs sorafenib	PFS (w tym ocena niezależnego komitetu), OS, ORR, profil bezpieczeństwa, jakość życia	24 miesiące, dłuższy dla pacjentów uczestniczących w fazie przedłużonej badania	Pacjenci leczeni sorafenibem mogli rozpocząć terapię tiwosanibem w przypadku wystąpienia progresji lub po zakończeniu planowanego okresu badania. Dalsze leczenie pacjentów przydzielonych pierwotnie do grupy tiwosanibu zależało od decyzji lekarza.	Tiwosanib: 13% Sorafenib: 63%.
<b>Badanie o akronimie COMPARZ [33], [34]</b>	RCT, fazy III, otwarte	pazopanib vs sunitynib	PFS (w tym ocena niezależnego komitetu), OS, ORR, profil bezpieczeństwa, jakość życia	40 miesięcy	Dalsze leczenie pacjentów w obydwu grupach po wystąpieniu progresji choroby zależało od decyzji lekarza.	Pazopanib: 55%. Sunitynib: 54%.

RCT – randomizowane badanie kliniczne, PFS - czas wolny od progresji choroby, OS – czas przeżycia całkowitego, ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Metoda skorygowanego porównania pośredniego [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Czas wolny od progresji choroby (PFS)

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*wartości podane w referencji [26]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. #dane dotyczące czasu do zdarzenia (ang. *time to event*) zostały zrekonstruowane z wykorzystaniem metody opracowanej przez Guyot i wsp. 2012 [143].

*Czas przeżycia całkowitego (OS)*

[Redacted]

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

\*wartości podane w referencji [26]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. #dane dotyczące czasu do zdarzenia (ang. *time to event*) zostały zrekonstruowane z wykorzystaniem metody opracowanej przez Guyot i wsp. 2012 [143].

[Redacted]

[Redacted]

**Profil bezpieczeństwa**

[Redacted]

**Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do sunitynibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [27].**

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

\*wartości podane w referencji [27]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. *fixed effect* - model efektów stałych, *random effect* – model efektów zmiennych.

W obliczeniach uwzględniono [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

**Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do pazopanibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [27].**

Punkt końcowy	Zastosowana metoda obliczeń	OR [95% CI]* tivozanib vs pazopanib	wartość p**
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*wartości podane w referencji [27]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. *fixed effect* - model efektów stałych, *random effect* – model efektów zmiennych.

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

Wyniki zidentyfikowanej w wyniku przeglądu baz danych meta-analizy sieciowej wskazują [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]



**Wyniki badania RCT - porównanie tiwozanib vs placebo**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

W randomizowanym badaniu [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

***Badanie nierandomizowane, jednoramienne***

W nierandomizowanym, jednoramiennym badaniu II fazy (AV-951-10-202), w którym uczestniczyło 105 chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczonych tiwozanibem, [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:***

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Fotivda® [65], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [66] oraz Raport Oceniający dla Produktu Leczniczego Fotivda® [67] wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa tiwozanibu [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

***Opracowania (badania) wtórne:***

Wnioski Autorów opracowań wtórnych opierają się [redacted]

[Redacted text block]

*Wnioski z analizy klinicznej:*

[Redacted text block]

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanibu chlorowodorek jednowodny, kapsułki twarde) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*; receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego) i mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*; ssaczego celu rapamycyny), z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny, w porównaniu do [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] zgodnie z ich finansowaniem w ramach programu lekowego NFZ [134].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [128], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [129] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [130]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa, z siedzibą w Krakowie [133].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu

PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [128], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz

danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 14.12.2018 oraz 30.05.2019 roku (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019; aktualizacja: 04.02.2020). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań

opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. ang. *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), ang. *European Society for Medical Oncology* (ESMO), ang. *American Cancer Society* (ACS) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 14.12.2018 oraz 30.05.2019 roku (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019; aktualizacja: 04.02.2020). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem

nerkowokomórkowym leczeni I rzutem terapii oraz dorośli pacjenci bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny; zgodnie z programem lekowym NFZ [134] oraz propozycją programu lekowego dla tiwozanibu [173], obydwie powyższe populacje pacjentów rozpatrywane są jako chorzy leczeni I linią terapii celowanej,

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanibu chlorowoderek jednowodny, kapsułki twarde), zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Fotivda® [65],
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – dla tiwozanibu stosowanego w ramach I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego stanowi stosowanie: sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu [sunitynib i pazopanib będą rozpatrywane u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych (ang. *naive*), natomiast sorafenib i pazopanib u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny], zgodnie z ich finansowaniem w ramach programu lekowego NFZ [134],
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna [czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS), czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR), ocena odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów RECIST, jakość życia (ang. *quality of life*; QoL)] oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzykiem wycofania z badania/ zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wcześniej nieleczonym lub dorośli pacjenci bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny [65],
- badania oceniające skuteczność kliniczną/ praktyczną i profil bezpieczeństwa tiwozanibu podawanego w schemacie dawkowania zgodnym z zamieszczonym w ChPL Fotivda® [65],
- randomizowane badania kliniczne, a także badania o niższej wiarygodności.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLWMIPIB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia



badania, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej – [REDAKTOR]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [128].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 [128]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [135].

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [136].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [138], [139]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o

umiarkowanej jakości;  $\geq 9$  przegląd o wysokiej wartości [140].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.14.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95%CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy),
- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie

określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności [95% CI], , parametru bezwzględnego – NNT lub NNH i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [137].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności [95% CI]. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p;

jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację planowano przeprowadzić dla wyników tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. Oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki, a następnie decydowano o możliwości przeprowadzenia meta-analizy.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

## 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Rak nerkowokomórkowy (RNK); ang. *renal cell carcinoma* (RCC) jest najczęściej występującym rakiem nerki (85%) i stanowi około 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych [148]. U około 30% chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty odległe, a u niemal połowy chorych dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym o założeniu doszczętnym. W stanie uogólnionym u pacjentów pojawiają się przerzuty narządowe [168].

Najczęstszymi objawami raka nerki są: krwimocz, ból w okolicy lędźwiowej, wyczuwalny guz. Do innych oznak zaawansowanego raka nerki zalicza się: spadek masy ciała, dolegliwości ze strony układu pokarmowego i oddechowego, bóle kostne, podwyższone ciśnienie, stany podgorączkowe, nocne poty

a także niedokrwistość [165].

W oparciu o dane epidemiologiczne pochodzące z danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 rak nerki był ósmym najczęściej rejestrowanym typem nowotworu złośliwego w Polsce w populacji mężczyzn (3,9%) i jedenastym w populacji kobiet (2,4%), co odpowiada standaryzowanemu współczynnikowi zachorowalności wynoszącemu  $10,6/10^5$  u mężczyzn i  $5,1/10^5$  u kobiet [166]. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta z wiekiem i u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet. Zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet ryzyko zachorowania najwyższe wartości osiąga w ósmej dekadzie życia (odpowiednio  $65/10^5$  i  $35/10^5$ ) [167].

Najsukuteczniejszą metodą leczenia systemowego RNK jest terapia celowana, obejmująca podawane systemowo leki ukierunkowane molekularnie, należące do następujących grup: inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus), inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych TKI (sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib), przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab) oraz blokujące antygen CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) - ipilimumab. W terapii znajduje też zastosowanie inhibitor receptora zaprogramowanej śmierci-1, obecnego na powierzchni limfocytów T (niwolumab) [65], [151], [152], [153], [169].

Obecnie w Polsce leczenie pacjentów z rakiem nerki odbywa się w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach którego finansowanych jest 8 substancji czynnych: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus, kabozantynib, niwolumab. Zgodnie z programem lekowym, u chorych wcześniej nieleczonych stosowane są: sunitynib, pazopanib, temsyrolimus (ten ostatni jedynie w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC - ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; model prognostyczny służący ocenie rokowania pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym), natomiast po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem cytokin: sorafenib, pazopanib, aksytynib [134]. Wszystkie powyższe leki refundowane są w 100% przez Narodowy Fundusz Zdrowia, z zerową odpłatnością dla pacjenta.

Łączna liczba chorych z rakiem nerkowokomórkowym, leczonych sunitynibem, sorafenibem, pazopanibem i aksytynibem w ramach powyższego programu lekowego NFZ wynosiła w 2017 roku 2141 pacjentów [170], [171].

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z zaawansowanym

rakiem nerkowokomórkowym), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [133].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczeni I rzutem terapii oraz dorośli pacjenci bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny; zgodnie z programem lekowym NFZ [134] oraz propozycją programu lekowego dla tiwosanibu [173], obydwie powyższe populacje pacjentów rozpatrywane są jako chorzy leczeni I linią terapii celowanej.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie produktu leczniczego Fotivda® (tiwosanibu chlorowoderek jednowodny, kapsułki twarde), zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Fotivda® [65].

**(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne** dla tiwosanibu stosowanego w ramach I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego stanowi stosowanie: sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu [sunitynib i pazopanib będą rozpatrywane u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych (ang. *naive*), natomiast sorafenib i pazopanib u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny], zgodnie z ich finansowaniem w ramach programu lekowego NFZ [134]. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [133].

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
  - czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS),
  - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR),
  - ocena odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów RECIST,
  - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),









W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) w leczeniu I rzutu terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym:</b>	<b>Randomizowane badania kliniczne</b>			
Wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i> ) lub z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny (bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR)	Badanie RCT III fazy, o akronimie TIVO-1 - AV-951-09-301	tiwozanib vs soarfenib	bezpośrednie	[1]-[25]
	Badanie RCT II fazy, o charakterze odstawienia leku (ang. <i>discontinuation</i> ) – AV-951-07-201	tiwozanib vs placebo	bezpośrednie	[49]-[56]
<b>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym:</b>	<b>Randomizowane badania kliniczne wykorzystane w ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu</b>			
Wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i> )	Badanie RCT III fazy o akronimie SWICH <sup>^</sup>	sorafenib vs sunitynib	bezpośrednie	[29]
	Badanie RCT III fazy o akronimie CROSS-J-RCC <sup>^</sup>	sorafenib/sunitynib vs sunitynib/sorafenib	bezpośrednie	[30]-[32]
	Badanie RCT III fazy o akronimie COMPARZ <sup>^^</sup>	pazopanib vs sunitynib	bezpośrednie	[33]-[34]
<b>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym:</b>	<b>Randomizowane badania kliniczne wykorzystane w ramach porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu</b>			
Wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i> ) lub otrzymujący wcześniej cytokiny	Badania RCT II i III fazy	bezpośrednie porównanie opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego		[29], [33], [35]-[48]
<b>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym:</b>	<b>Modele wykorzystane do porównania pośredniego wnioskowanej interwencji względem sunitynibu i pazopanibu*</b>			
Wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i> )	Model oparty na wynikach zidentyfikowanych badań RCT, wykorzystany w ocenie skuteczności klinicznej			[26], [28]
	Model oparty na wynikach zidentyfikowanych badań RCT, wykorzystany w ocenie profilu bezpieczeństwa			[27], [28]
<b>Populacja</b>	<b>Rodzaj badania/ publikacji</b>			<b>Referencja</b>
<b>Badania nierandomizowane</b>				
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i> ) lub otrzymujący wcześniej cytokiny	Badanie jednoramienne - AV-951-10-202	tiwozanib		[57]-[58]
Dorośli pacjenci z przerzutującym rakiem	Badanie jednoramienne, obserwacyjne	tiwozanib		[59]

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
nerkowokomórkowym wcześniej nieleczeni lub otrzymujący wcześniej inne terapie				
<b>Badania nieopublikowane</b>				
<b>Dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym</b>	badania RCT oraz non-RCT uwzględnione w rejestrze badań klinicznych; <i>www.clinical.trial.gov</i> oraz <i>www.clinicaltrialsregister.eu</i>	tiwozanib	[60]-[61], [62]-[64]	
	<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	tiwozanib	ChPL [65], EPAR [66], Raport Oceniający [67]	
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> (brak dokładnych danych na temat wskazania; biorąc pod uwagę jedyne zarejestrowane wskazanie – najprawdopodobniej byli to pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym)	tiwozanib	Raporty o zdarzeniach/działaniach niepożądanych [68]	
	<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową lub meta-analizą	tiwozanib	[69], [70], [71], [72], [73]-[74], [75], [76], [77], [78]	
	Przeglądy systematyczne bez meta-analizy		[79], [80], [81], [82], [83], [84]	
Przegląd niesystematyczny opracowany przez NHSC	[85]			

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EPAR - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające. NHSC - ang. *National Horizon Scanning Centre*. \*Dokumenty dostarczone przez Zamawiającego. ^wykorzystane w opublikowanych meta-analizach sieciowych. ^^wykorzystane w modelu MAIC dostarczonym przez Zamawiającego.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH**

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO SORAFENIBU**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte randomizowane badanie kliniczne o akronimie TIVO-1 (AV-951-09-301), w którym oceniano efekty kliniczne stosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) w bezpośrednim porównaniu do sorafenibu, w terapii 517 dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z komponentą jasnokomórkową [1]-[25]. W badaniu brali udział zarówno chorzy wcześniej nieleczeni (70% pacjentów), jak również pacjenci otrzymujący wcześniej jedną terapię systemową: immunoterapię, chemioterapię lub terapię hormonalną (30% chorych). Spośród pacjentów wcześniej leczonych, ponad 90% przyjmowało jako wcześniejszą terapię interferon alfa (cytokinę) [1].

Badanie o akronimie TIVO-1 było badaniem wieloośrodkowym, do którego zrekrutowano pacjentów z 76 ośrodków w 15 krajach (88% chorych zrekrutowano z krajów Europy Wschodniej). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup leczonych tiwozanibem (N=260) lub sorafenibem (N=257), a więc I linią terapii celowanej. Obydwa leki stosowane były w ramach cykli podań do czasu: progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności, zgonu lub innych przyczyn przerwania leczenia. Jeden cykl podań tiwozanibu obejmował podawanie leku doustnie w dawce 1,5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie, z następującą tygodniową przerwą. Cykl podawania sorafenibu obejmował podawanie leku doustnie w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 800 mg) przez 4 tygodnie. W przypadku nadmiernej toksyczności leczenia dozwolone były modyfikacje dawki: redukcja dawki tiwozanibu do 1 mg na dobę oraz sorafenibu do 400 mg na dobę, a następnie do 400 mg co drugi dzień. Odpowiednio u 27% i 34% chorych włączonych do grupy badanej i kontrolnej, rokowanie w skali MSKCC było korzystne, natomiast u 67% i 62% pośrednie. Jedynie 7% chorych leczonych tiwozanibem oraz 4% pacjentów leczonych sorafenibem charakteryzowało się niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC [1].

Pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej otrzymującej sorafenib, po udokumentowanej progresji choroby z opartej o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), mieli opcję przyjmowania tiwozanibu w ramach osobnego protokołu badania. W ramach tego protokołu, pacjenci uczestniczący w badaniu o akronimie TIVO-1, zrandomizowani pierwotnie do grupy leczonej sorafenibem, po udokumentowanej progresji choroby mogli otrzymywać tiwozanib w dawce dobowej 1,5 mg. Pacjenci z korzyścią kliniczną i tolerujący przydzielone w ramach randomizacji leczenie

(tiwozanib lub sorafenib), mogli kontynuować jego stosowanie w tym samym schemacie dawkowania jak w fazie randomizowanej [24].

Głównym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby (PFS), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu. Dane dla pacjentów bez progresji były odcinane podczas ostatniej wizyty kontrolnej dokumentującej brak progresji choroby. Zgon był traktowany jako zdarzenie włączane do powyższego punktu końcowego tylko, jeśli wystąpił w okresie 140 dni od ostatniej oceny dokumentującej brak progresji choroby (zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi oceny PFS). Pozostałe punkty końcowe obejmowały: przeżycie całkowite, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), w ramach którego oceniano całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie, jakość życia, objawy specyficzne dla nerek i profil bezpieczeństwa. Oceny guza dokonywano przy zastosowaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w momencie randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu progresji choroby. Analizę wyników badań obrazowych przeprowadzała niezależna komisja radiologiczna w sposób zamaskowany. Ocenę odpowiedzi guza przeprowadzano w oparciu o kryteria RECIST. Ocenę jakości życia przeprowadzano przy zastosowaniu kwestionariuszy: ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), ang. *FACT Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS) oraz EuroQoL-5D (EQ-5D) w czasie pierwszego dnia każdego cyklu terapii oraz w momencie przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane, raportowano do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki stosowanej terapii i klasyfikowano według kryteriów ang. *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 3.0 [1].

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dawkowanie obydwu leków było zgodne z zalecanym w ChPL Fotivda® (tiwozanib) [65] oraz ChPL Nexavar® (sorafenib) [132]. W badaniu o akronimie TIVO-1, tiwozanib stosowano w dawce 1,5 mg raz na dobę, co odpowiada zalecanej w ChPL Fotivda® dawce dobowej 1,34 mg [1] (1,34 mg jest to ilość tiwozanibu w postaci wolnej zasady, równoważna 1,5 mg soli) [67].

Planowany okres leczenia w badaniu wynosił około 12 miesięcy, natomiast planowany okres obserwacji około 26 miesięcy (co najmniej 24 miesiące). Brakujące lub nieprawidłowe dane były ogólnie traktowane jako brakujące i nie uwzględniane w analizie, chyba że podano inaczej [1].

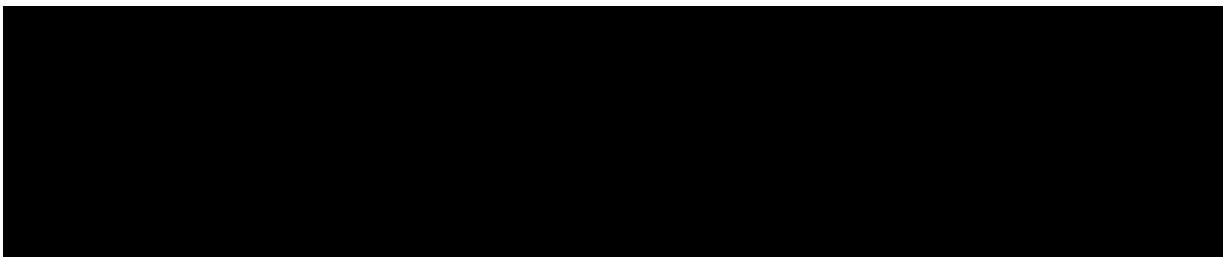
Badanie o akronimie TIVO-1 opisano w 25 referencjach [1]-[25]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]








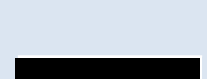












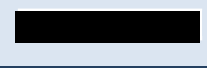





**5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO SORAFENIBU**

**Czas wolny od progresji choroby (PFS)**

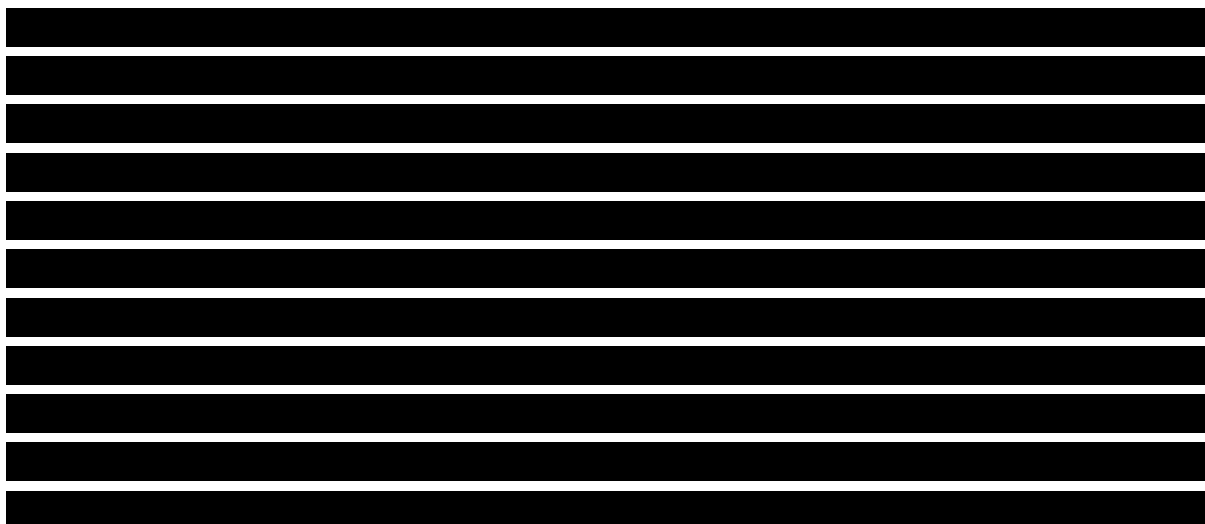
Głównym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby (PFS), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu. Planowany okres leczenia w badaniu wynosił około 12 miesięcy, natomiast planowany okres obserwacji około 26 miesięcy (co najmniej 24 miesiące).



**Tabela 2. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas wolny od progresji choroby (PFS), populacja ITT [1], [2].**

Punkt końcowy/ populacja	Referencja				
					
					
					
<b>Brak wcześniejszego leczenia</b>	[1]#	12,7 [9,1; 15,0]	9,1 [7,3; 10,8]	0,756 [0,580; 0,985]	<b>0,037</b>
<b>Wcześniejsze leczenie systemowe</b>		11,9 [8,0; 16,6]	9,1 [7,2; 11,1]	0,877 [0,587; 1,309]	0,520
<b>Stan sprawności w skali ECOG=0</b>		14,8 [11,3; nie osiągnięta]	9,1 [7,5; 11,0]	0,617 [0,442; 0,860]	<b>0,004</b>
<b>Stan sprawności w skali ECOG=1</b>		9,1 [7,5; 12,9]	9,0 [7,2; 10,9]	0,920 [0,680; 1,245]	0,588
<b>Ocena rokowania w skali MSKCC-korzystna</b>		16,7 [14,7; nie osiągnięta]	10,8 [9,0; 16,5]	0,590 [0,378; 0,921]	<b>0,018</b>
<b>Ocena rokowania w skali MSKCC-pośrednia</b>		9,4 [8,2; 13,0]	7,4 [7,1; 9,2]	0,786 [0,601; 1,028]	0,076
<b>Ocena rokowania w skali MSKCC-niekorzystna<sup>^</sup></b>		3,7 [1,9; 7,4]	10,9 [5,3; 11,0]	1,361 [0,546; 3,393]	0,504
					
					

\*wartości podane w referencji [1], [2]. #Okres obserwacji i leczenia - nie podano, dane zebrane do 15 grudnia 2011 roku (rekrutację prowadzono pomiędzy lutym a sierpnem 2010 roku) [1]; ##ostateczna analiza danych (10 lipiec 2013); ^w oparciu o analizę 17 pacjentów otrzymujących tiwozanib i 10 chorych leczonych sorafenibem. ECOG - skala utworzona przez ECOG, która pozwala na ocenę sprawności oraz jakości życia chorego na nowotwór. MSKCC – model prognostyczny służący ocenie rokowania pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Należy również podkreślić, że praktycznie we wszystkich analizowanych subpopulacjach tiwozanib

[Redacted text block]



[REDACTED]

### Ocena odpowiedzi guza na leczenie

Ocenę odpowiedzi guza przeprowadzano w oparciu o kryteria RECIST. W ramach oceny odpowiedzi na leczenie, analizowano: całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie, stabilizację i progresję choroby oraz wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Wskaźnik ORR definiowano jako całkowitą + częściową odpowiedź na leczenie. Planowany okres leczenia w badaniu wynosił około 12 miesięcy, natomiast planowany okres obserwacji około 26 miesięcy (co najmniej 24 miesiące).

[REDACTED]

Tabela 3. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – odpowiedź guza na leczenie<sup>^</sup>, populacja ITT [1], [2], [9].

<b>Przebieg choroby</b>						
<b>Przebieg choroby</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
<b>Przebieg choroby</b>						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
<b>Przebieg choroby</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
<b>Przebieg choroby</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						
Przebieg choroby						

<sup>^</sup>Odpowiedź na leczenie definiowana jako najlepsza potwierdzona odpowiedź guza oceniana według kryteriów RECIST. \*wartości podane w referencjach [1], [2], [9]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. #Okres obserwacji i leczenia - nie podano, dane zebrane do 15 grudnia 2011 roku (rekrutację prowadzono pomiędzy lutym a sierpnem 2010 roku); ##ostateczna analiza danych (10 lipca 2013);

W grupie pacjentów leczonych tiwozanibem względem sorafenibu, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Obliczone parametry NNT/NNH wskazują, że** podawanie tiwozanibu zamiast sorafenibu:

[REDACTED]

[REDACTED]

w okresie obserwacji, który upłynął do 15 grudnia 2011 roku (rekrutację prowadzono pomiędzy lutym a sierpniem 2010 roku).

Nie wykazano znamienych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie [1].

Analiza przeprowadzona przez Autorów referencji [2], [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Czas przeżycia całkowitego (OS)**

Przeżycie całkowite definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku braku potwierdzenia zgonu, dane dla tego punktu końcowego były odcinane względem

ostatniej potwierdzonej daty kiedy pacjent żył lub końca zbierania danych (zależnie co nastąpiło wcześniej). Planowany okres leczenia w badaniu wynosił około 12 miesięcy, natomiast planowany okres obserwacji około 26 miesięcy (co najmniej 24 miesiące) [1]. Końcową analizę czasu przeżycia całkowitego planowano przeprowadzić w momencie zgonu lub utraty z badania wszystkich chorych lub w momencie, kiedy wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu będą poddani obserwacji przez okres co najmniej 2 lat (w zależności co nastąpi wcześniej) [5].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna tiwosanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas przeżycia całkowitego (OS), populacja ITT [1], [2], [5], [15], [21].

Punkt końcowy/ populacja	Referencja			HR [95% CI]*	wartość p*
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS); mediana [95% CI]; [miesiące]^</b>	[1], [5]			1,245 [0,954; 1,624]	0,105
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS); mediana; [miesiące]^</b>	[2], [15], [21]			1,147 [0,896; 1,470]	0,276

\*wartości podane w referencjach [1], [2], [5], [15], [21]. ^Okres obserwacji i leczenia - nie podano, dane zebrane do 27 sierpnia 2012 roku (rekrutację prowadzono pomiędzy lutym a sierpniem 2010 roku). ^^Okres obserwacji i leczenia - dane zebrane w momencie końcowej analizy – 10 lipiec 2013 roku).

W analizie przeprowadzonej w populacji ITT,

[21].

W poniższej tabeli przedstawiono najnowsze dane pochodzące z badania o akronimie TIVO-1 (dane pochodzące z końcowej analizy wyników badania), dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów, z uwzględnieniem rejonu geograficznego, w którym byli oni leczeni oraz zastosowania u nich terapii II linii [2], [15].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas przeżycia całkowitego (OS) [2], [15].

Populacja/ rejon geograficzny	Grupa badana: tiwozanib	Grupa kontrolna: sorafenib	HR; p*
	Czas przeżycia całkowitego (OS); mediana; [miesiące] (% pacjentów otrzymujących terapię II linii, którzy przegrali leczenie)		
ITT (N=517)	28,2 (38,4%)	30,8 (75,7%)	1,147; p=0,276
Ameryka Północna/ Europa Zachodnia i Środkowa (N=186)	32,9 (55,6%)	29,5 (79,5%)	0,846; p=0,433
Ameryka Północna/ Europa Zachodnia (N=40)	brak danych (84,2%)	29,5 (82,4%)	0,497; p=0,136
Rosja i Ukraina (N=291)	26,3 (28,4%)	32,0 (71,0%)	1,383; p=0,051

\*wartości podane w referencjach [2], [15]. Okres obserwacji i leczenia - dane zebrane w momencie końcowej analizy – 10 lipiec 2013 roku).

[Redacted text block]

Tabela 6. Kolejne linie leczenia wobec zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w populacji pacjentów leczonych wcześniej tiwozanibem w porównaniu do sorafenibu w ramach badania o akronimie TIVO-1, populacja ITT [1], [21].

Punkt końcowy/ rejon geograficzny /referencja		[1]		[21]		[1]		[21]										
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)									
Pacjenci, którzy przegrali przydzieloną terapię	[1]*	190	(73)	226	(88)	165	(72)	198	(87)	16	(73)	17	(94)	9	(100)	11	(100)	
	[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		
Pacjenci, którzy otrzymali kolejną terapię	[1]*	68	(26)	168	(65)	52	(23)	145	(64)	13	(59)	14	(78)	3	(33)	9	(82)	
	[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		
Pacjenci, którzy otrzymali kolejną terapię celowaną		34	(13)	162	(63)	26	(11)	139	(61)	7	(32)	14	(78)	1	(11)	9	(82)	
Pacjenci leczeni w kolejnej linii:	inhibitorem VEGFR	[1]*	18	(7)	158	(61)	13	(6)	138	(61)	5	(23)	11	(61)	0	(0)	9	(82)
		[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd	
	tiwozanibem	[1]*	0	(0)	156	(61)	0	(0)	138	(61)	0	(0)	10	(56)	0	(0)	8	(73)
		[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd	
	inhibitorem mTOR	[1]*	16	(6)	4	(2)	13	(6)	1	(<1)	2	(9)	3	(17)	1	(11)	0	(0)
		[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd	
	cytokinami	[1]*	14	(5)	3	(1)	14	(6)	3	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	radioterapią	[1]*	10	(4)	2	(1)	4	(2)	2	(1)	5	(23)	0	(0)	1	(11)	0	(0)
	inną terapią	[1]*	10	(4)	1	(<1)	8	(3)	1	(<1)	1	(5)	0	(0)	1	(11)	0	(0)
		[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd	
brak terapii	[21]^	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		

\*do 27 sierpnia 2012 roku lub wcześniej. ^dane opublikowane w 2018 roku. VEGFR - receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. mTOR - ssaczy cel rapamycyny. bd – brak danych.

Zgodnie z najnowszymi danymi (pochodzącymi z 2015 roku), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS) w populacji 260 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy tiwozanibu wynosił 14,6 miesiąca i 29,0 miesiąca, natomiast w grupie 257 chorych początkowo przyjmujących sorafenib wynosił odpowiednio 9,7 i 34,1 miesiąca (PFS HR=0,77; OS HR=1,18). Spośród 163 pacjentów, którzy przeszli z leczenia sorafenibem do terapii tiwozanibem w II linii, mediana PFS wynosiła 11 miesięcy, a mediana OS 21,6 miesięcy od momentu rozpoczęcia przyjmowania tiwozanibu w terapii II linii. [REDACTED]

[REDACTED]

## Jakość życia

Ocenę jakości życia przeprowadzano przy zastosowaniu kwestionariuszy: ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), ang. *FACT Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS) oraz EuroQoL-5D (EQ-5D). Kwestionariusze oceny jakości życia zostały wypełnione przez ponad 99% pacjentów w momencie rozpoczęcia badania oraz przez poniżej 50% chorych w 13. cyklu leczenia. Z tego powodu ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o dane zebrane podczas pierwszych 12 miesięcy terapii obejmujących 13 cykli leczenia. Analizowano dane pacjentów, którzy dokonali oceny jakości życia na początku badania i co najmniej raz od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie wyniku w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na pogorszenie jakości życia lub zwiększenie liczby objawów choroby [1].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – jakość życia [1].

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

\*wartości podane w referencji [1]. ^średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *last-square means*; LS) dla każdego z ramion badawczych na podstawie danych z pierwszych 12 miesięcy, zbieranych za pomocą powtarzanych pomiarów modeli efektów mieszanych uwzględniających leczenie, czas oceny, zależność leczenia od czasu, wynik początkowy, wiek, stan sprawności ECOG, region geograficzny, liczbę miejsc przerzutów, liczbę wcześniejszych terapii, rokowanie według MSKCC, czas od diagnozy do wejścia do badania i wszelkie redukcje dawki podczas badania.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi tiwozanibem i sorafenibem w zakresie zmian jakości życia względem wartości początkowej, ocenianej w oparciu o 3 różne kwestionariusze (FACT-G, FKSI-DRS i EQ-5D). Podczas analizowanych 12 miesięcy terapii, jakość życia utrzymywała się na porównywalnym poziomie do tego sprzed rozpoczęcia leczenia, w obydwu grupach badawczych (zmniejszenie wyników nie przekraczało ustalonych kryteriów dla klinicznie znaczących zmian) [1].

Szczegółowa analiza punktów końcowych z zakresu oceny jakości życia wykazała, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



[REDACTED]

**5.1.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO SORAFENIBU**

[REDACTED]

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; populacja ogólna (zdarzenia/działania niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  chorych w jednym z ramion badawczych oraz wybrane zaburzenia parametrów laboratoryjnych); dane z referencji [1].

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



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

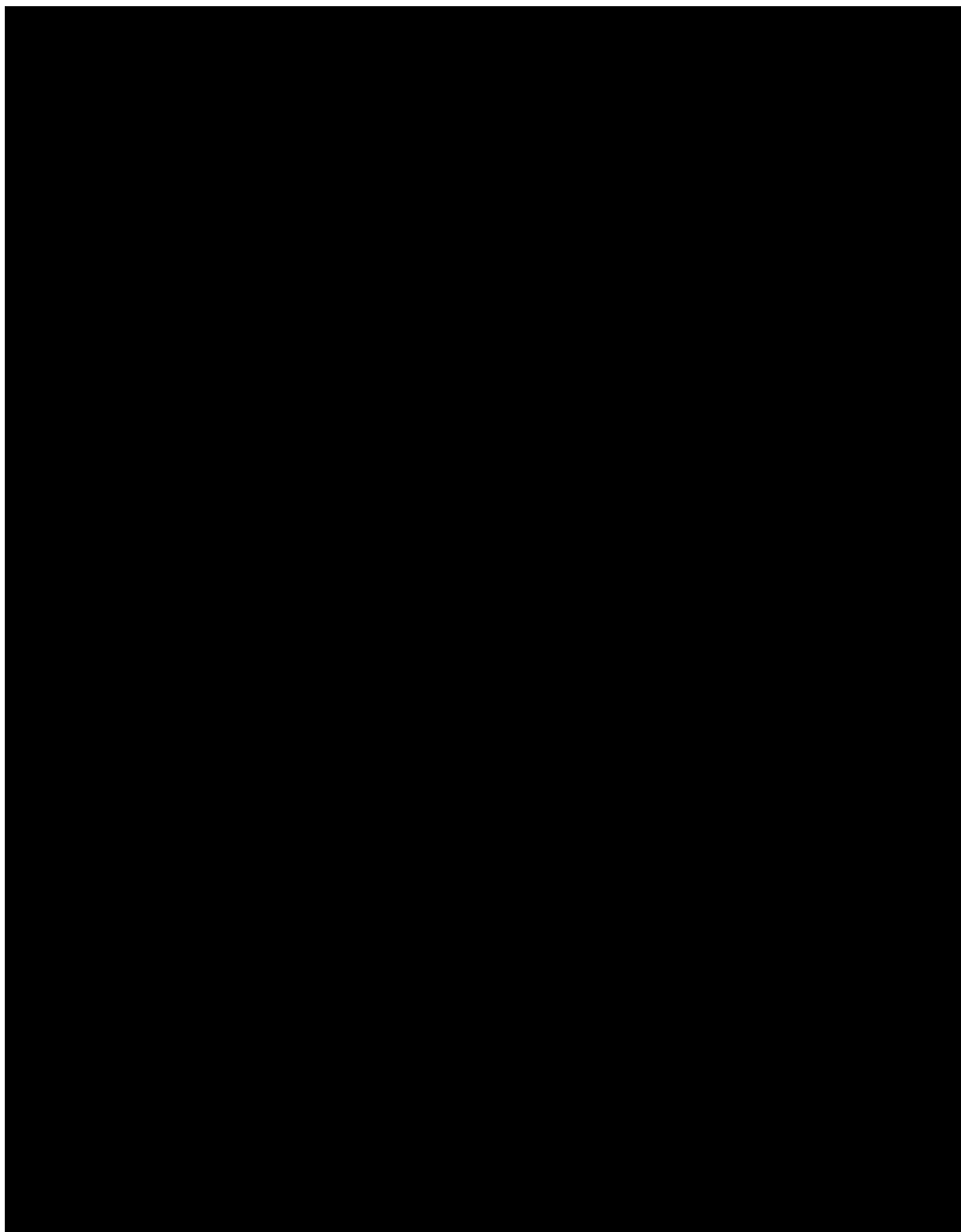
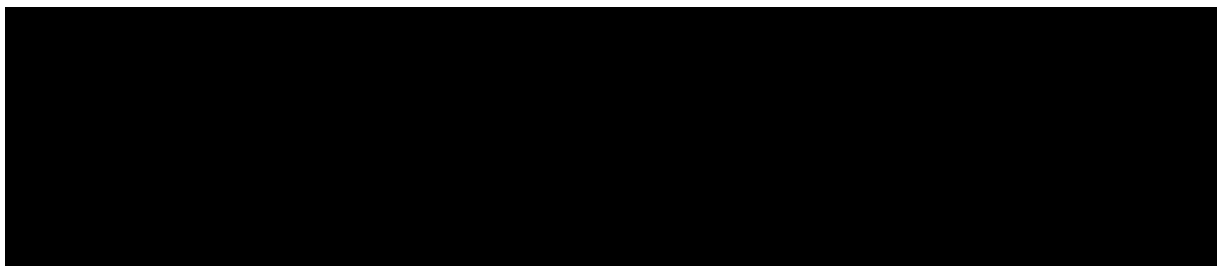


	≥3. [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że [redacted]

[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

[Redacted text block]



## **5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Porównanie efektywności klinicznej tiwozanibu względem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (potwierdził to przeprowadzony przez Autorów niniejszej analizy klinicznej przegląd medycznych baz danych).

### **5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU**

#### **5.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU, Z WYKORZYSTANIEM METODY SKORYGOWANEGO PORÓWNANIA POŚREDNIEGO (MAIC)**

Rozpatrywano różne metody porównania pośredniego tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, jednak z uwagi na ograniczenia charakteryzujące badanie kliniczne o akronimie TIVO-1 zdecydowano,

że najodpowiedniejszą metodą porównania skuteczności klinicznej powyższych opcji terapeutycznych będzie wykorzystanie [REDACTED]

[REDACTED]

Powyższe czynniki muszą być brane pod uwagę podczas porównania wyników uzyskanych w badaniu o akronimie TIVO-1, z wynikami badań dotyczących komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie skuteczności klinicznej tiwozanibu względem [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 10. Charakterystyka badań klinicznych o akronimie TIVO-1 i COMPARZ, wykorzystanych do porównania efektywności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26].

Badanie/Referencja	Rodzaj badania	Leczenie stosowane w I linii	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Założenia protokołu dotyczące zmiany leczenia	Odsetek pacjentów leczonych II linią terapii celowanej
<b>Badanie o akronimie TIVO-1 [1]</b>	RCT, fazy III, otwarte	tiwozanib vs sorafenib	PFS (w tym ocena niezależnego komitetu), OS, ORR, profil bezpieczeństwa, jakość życia	24 miesiące, dłuższy dla pacjentów uczestniczących w fazie przedłużonej badania	Pacjenci leczeni sorafenibem mogli rozpocząć terapię tiwozanibem w przypadku wystąpienia progresji lub po zakończeniu planowanego okresu badania. Dalsze leczenie pacjentów przydzielonych pierwotnie do grupy tiwozanibu zależało od decyzji lekarza.	Tiwozanib: 13% Sorafenib: 63%.
<b>Badanie o akronimie COMPARZ [33], [34]</b>	RCT, fazy III, otwarte	pazopanib vs sunitynib	PFS (w tym ocena niezależnego komitetu), OS, ORR, profil bezpieczeństwa, jakość życia	40 miesięcy	Dalsze leczenie pacjentów w obydwu grupach po wystąpieniu progresji choroby zależało od decyzji lekarza.	Pazopanib: 55%. Sunitynib: 54%.

RCT – randomizowane badanie kliniczne, PFS - czas wolny od progresji choroby, OS – czas przeżycia całkowitego, ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Metoda skorygowanego porównania pośredniego (MAIC) polega na porównaniu wyników uzyskanych w badaniach, z uwzględnieniem danych pochodzących od poszczególnych pacjentów dla

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizach wykorzystano dane z badania o akronimie TIVO-1,

[REDACTED]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli podano liczebność pacjentów z grupy tiwozanibu uczestniczących w badaniu o akronimie TIVO-1, uwzględnionych w analizach przed i po dopasowaniu grup.

Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych tiwozanibem w badaniu o akronimie TIVO-1, uwzględniona w analizach przed i po dopasowaniu grup [26].

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

\*uwzględniono tylko populację pacjentów wcześniej nieleczonych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Czas wolny od progresji choroby (PFS)

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Czas przeżycia całkowitego (OS)**

W obydwu porównywanych badaniach [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

\*wartości podane w referencji [26]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. #dane dotyczące czasu do zdarzenia (ang. *time to event*) zostały zrekonstruowane z wykorzystaniem metody opracowanej przez Guyot i wsp. 2012 [143].



Tabela 16. Metodologia opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych z meta-analizami sieciowymi) dotyczących porównania efektywności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, stosowanych w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych oraz metodyka	Populacja	Oceniane punkty końcowe
<b>Przeگłady systematyczne z meta-analizami sieciowymi</b>					
<p><b>Wallis i wsp. 2018 [69]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów (wysoka).</p>	<p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii systemowych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>Medline, EMBASE, Web of Science, Scopus</i> (do 23 października 2017 roku). Przeszukano również abstrakty konferencyjne towarzystw medycznych (m. in. ASCO) oraz listy referencyjne włączonych do opracowania badań. Poszukiwano badań RCT opublikowanych w języku angielskim.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych, dotyczące leczenia systemowego I linii, wobec pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-badania, w których część pacjentów leczona była wcześniej systemowo i w których nie wyodrębniono wyników dla chorych wcześniej nieleczonych;</li> <li>- badania obserwacyjne, edytoriale, komentarze, artykuły przeglądowe.</li> </ul> <p>Dla każdego punktu końcowego przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem modelu efektów stałych (ang. <i>fixed-effect</i>) z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego, wobec porównań pośrednich i bezpośrednich.</p>	<p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii systemowej.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>-czas przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>-profil bezpieczeństwa – zdarzenia/działania niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia.</li> </ul>
<p><b>Chang i wsp. 2016 [70]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 8 punktów (umiarkowana)</p>	<p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii systemowych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz stronę rejestru badań klinicznych <i>“clinicaltrials.gov”</i> (do 31 stycznia 2016 roku). Dodatkowo podjęto próbę kontaktu z autorami opublikowanych badań w celu uzyskania pełnych informacji. Poszukiwano badań RCT bez względu na język publikacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia systemowego I linii, wobec pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym,</li> <li>-badania do których włączono co najmniej 60 pacjentów i raportujące takie punkty końcowe jak: czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-badania nierandomizowane,</li> <li>-wstępne wyniki badań,</li> <li>-badania prowadzone w modelach zwierzęcych,</li> <li>-badania opublikowane jedynie w postaci protokołów lub abstraktów.</li> </ul> <p>Przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem modelu efektów losowych (ang. <i>random-effect</i>) z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego.</p>	<p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii systemowej.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>-czas przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>-czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>-wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie,</li> <li>-profil bezpieczeństwa – zdarzenia/działania niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia.</li> </ul>

<p><b>Larkin i wsp. 2015 [71]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 7 punktów (umiarkowana)</p>	<p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: Ovid Medline, Medline in process, Ovid Embase i Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials i Cochrane Database of Systematic Reviews) (do lipca 2013 roku). Przeszukano również abstrakty konferencyjne towarzystw medycznych (ASCO i ESMO) od 2007 do lipca 2013 roku oraz referencje do włączonych badań i opublikowanych przeglądów systematycznych. Poszukiwano badań RCT opublikowanych w języku angielskim.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia I linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym,</li> <li>-oceniające efektywność leczenia m. in.: aksytynibem, bewacyzumabem, najlepszą opieką wspomagającą (BSC), ewerolimusem, interferonem-<math>\alpha</math>, interleukiną-2, pazopanibem, sorafenibem, sunitynibem, temsyrolimusem i tiwozanibem, pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.</li> </ul> <p>Przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem modelu efektów stałych (ang. <i>fixed-effect</i>) z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego z wykorzystaniem metody Monte Carlo opartej na łańcuchach Markowa [ang. <i>Bayesian Markov Chain Monte Carlo (MCMC) sampling</i>].</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>-czas przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>-profil bezpieczeństwa – zdarzenia/działania niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Gil-Sierra i wsp. 2019 [72]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty (niska)</p>	<p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii antyangiogennych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: PubMed oraz European Medicines Agency (EMA)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotne, randomizowane badania kliniczne, dotyczące zastosowania leków antyangiogennych (subitynibu, pazopanibu, sorafenibu, tiwozanibu, interferonu i bewacyzumab) w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z najbardziej aktualnymi wynikami PFS;</li> <li>- wykorzystano dane z subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotne badania randomizowane, nie zawierające porównania ze wspólnym komparatorem dla analizowanych interwencji.</li> </ul> <p>Przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem modelu efektów stałych (ang. <i>fixed-effect</i>) jak i losowych (ang. <i>random effect</i>) z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego. Modele porównano z zastosowaniem kryterium informacji o odchyleniu (ang. <i>deviance information criteria: DIC</i>).</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</li> </ul>



<p><b>Manz i wsp. 2019/2020 [73]-[74]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 8 punktów (umiarkowana)</p>	<p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania skuteczności klinicznej i toksyczności inhibitorów kinazy tyrozynowej, zatwierdzonych do stosowania w I linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>PubMed, ClinicalTrials.gov, Embase, Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science</i> oraz abstrakty konferencyjne na stronach internetowych: <i>the American Society of Clinical Oncology, ESMO i ASCO-Genitourinary.</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania RCT fazy II/III dotyczące porównania efektywności klinicznej inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowanych w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym względem innych inhibitorów kinazy tyrozynowej, placebo lub interferonu-alfa. , -tylko publikacje w języku angielskim.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania bez randomizacji, badania retrospektywne, opisy przypadków,</li> <li>- badania dotyczące drugiej lub kolejnych linii leczenia,</li> <li>- badania dotyczące inhibitorów kinazy tyrozynowej niezatwierdzonych do stosowania w I linii leczenia.</li> </ul> <p>Przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem modelu efektów losowych (ang. <i>random effect</i>). Przeprowadzona również została meta-analiza z zastosowaniem modelu efektów stałych (ang. <i>fixed-effect</i>), jednak stwierdzono istotną heterogeniczność wyników.</p>	<p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>- odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia.</li> </ul>
<p><b>Hahn i wsp. 2019 [75]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 8 punktów (umiarkowana)</p>	<p>Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków stosowanych w I linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego w populacji ITT.</p>	<p>Metodologia przeszukiwania i ekstrakcji danych zostały przeprowadzone zgodnie z założeniami z wcześniejszej publikacji Wallis i wsp. 2018 [69]. Bazy przeszukano w okresie do 17 lutego 2019 roku.</p>		<p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii systemowej.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>- ogólne przeżycie (OS),</li> <li>- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3 stopnia).</li> </ul>
<p><b>Ratto i wsp., 2019 [76]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 2 punkty (niska)</p>	<p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności pazopanibu oraz innych dostępnych terapii systemowych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p>	<p>Przeszukiwano bazy danych oraz abstrakty konferencyjne. Poszukiwano badań RCT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych, dotyczące leczenia systemowego I linii, wobec pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie podano.</li> </ul> <p>Przeprowadzono meta-analizę sieciową z wykorzystaniem podejścia obiektywnego (ang. <i>frequentist</i>) w celu porównania parami populacji pacjentów (interwencja) oraz subpopulacji o niskim, średnim i wysokim ryzyku.</p>	<p>Pacjenci (≥ 18 roku życia) z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii systemowej.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>- czas przeżycia całkowitego (OS);</li> </ul>

RCT – randomizowane badanie kliniczne. ASCO - ang. *American Society of Clinical Oncology* (Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), ESMO - ang. *European Society for Medical Oncology* (Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej).

Tabela 17. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, które dotyczyły porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego\*.

Badanie/ Referencja	Czas trwania badania	Rejon	Grupa badana (N)	Grupa kontrolna (N)	Charakterystyka pacjentów	Główne kryteria włączenia
<b>Badanie o akronimie TIVO-1 [1]</b>	Luty 2010- sierpień 2010	USA, Argentyna, Bułgaria, Kanada, Chile, Czechy, Francja, Węgry, Indie, Włochy, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Ukraina, Wielka Brytania	Tiwozanib (N=260) (N=181)**	Sorafenib (N=257) (N=181)**	-mediana wieku [zakres]: tiwozanib - 59 lat [23-83] sorafenib – 59 lat [23-85] -płeć męska: tiwozanib 71%, sorafenib 74%, -stan sprawności w skali ECOG=0: tiwozanib 45%, sorafenib 54%	-rak nerkowokomórkowy z komponentą jasnokomórkową, -choroba mierzalna według kryteriów RECIST, -wcześniejsza nefrektomia
<b>Badanie o akronimie SWICH [29]</b>	Luty 2009- grudzień 2011	Niemcy	Sorafenib (N=182)	Sunitynib (N=183)	-mediana wieku [zakres]: sorafenib - 64 lata [39-84] sunitynib – 65 lat [40-83] -płeć męska: sorafenib 76%, sunitynib 74%, -stan sprawności w skali ECOG=0: sorafenib 66%, sunitynib 60%	-histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy, -pacjenci niekwalifikujący się do terapii cytokinami, ≥1 mierzalna zmiana według kryteriów RECIST, -korzystne lub umiarkowane ryzyko w skali MSKCC
<b>Badanie o akronimie CROSS-J-RCC [30]</b>	Styczeń 2010- lipiec 2013	Japonia	Sunitynib (N=57)	Sorafenib (N=63)	nie podano (abstrakt konferencyjny)	-histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy, -korzystne lub umiarkowane ryzyko w skali MSKCC
<b>Badanie o akronimie COMPARZ [33], [34]</b>	Sierpień 2008- wrzesień 2011	USA, Australia, Kanada, Chiny, Niemcy, Irlandia, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania	Pazopanib (N=557)	Sunitynib (N=553)	-mediana wieku [zakres]: pazopanib - 61 lat [18-88] sunitynib – 62 lat [23-86] -płeć męska: pazopanib 71%, sunitynib 75%, -stan sprawności w skali Karnofsky'ego=90-100: pazopanib 75%, sunitynib 76%	-histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentą jasnokomórkową, -choroba mierzalna według kryteriów RECIST

\* w tabeli uwzględniono tylko badania RCT, w których bezpośrednio porównywano leki stanowiące w niniejszej analizie klinicznej interwencję wnioskowaną/komparatory. \*\*pacjenci wcześniej nieleczeni.

## Wallis i wsp. 2018 [69]

Po wstępnej weryfikacji, do opracowania włączono ostatecznie 13 randomizowanych badań klinicznych. W sześciu próbach klinicznych komparatorem był sunitynib, w trzech sorafenib, a w jednej pazopanib. Zidentyfikowano dwa badania dotyczące porównania sorafenibu z sunitynibem (badanie o akronimie SWICH [29] i CROSS-J-RCC [30]), jedno badanie dotyczące porównania pazopanibu z sunitynibem (badanie o akronimie COMPARZ [33], [34]) oraz jedno badanie dotyczące porównania tiwozanibu z sorafenibem o akronimie TIVO-1 [1]. Jeśli w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych analizowano również pacjentów wcześniej leczonych terapią systemową, w opracowaniu Wallis i wsp. 2018 [69] uwzględniano wyniki tylko kohorty pacjentów wcześniej nieleczonych. Oprócz wspomnianych powyżej pierwotnych badań klinicznych, w opracowaniu Wallis i wsp. 2018 [69], uwzględniono również próby kliniczne, w których porównywano: aksytynib vs sorafenib, atezolizumab+bewacyzumab vs sunitynib (2 badania), kabozantynib vs sunitynib, pazopanib+ewerolimus vs pazopanib oraz niwolumab+ipilimumab vs sunitynib.

W poniższej tabeli podano wyniki raportowane w pierwotnych badaniach klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej.

5.2. Analiza efektywności klinicznej tiwosanibu (produkt leczniczy Fotivda®) stosowanego w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych, w porównaniu do sunitynibu, aksytynibu i pazopanibu – na podstawie zidentyfikowanych opracowań wtórnych



Tabela 18. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwosanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [69].

Badanie/ Referencja	Grupa badana/grupa kontrolna	Mediana PFS w grupie badanej (miesiące)	Mediana PFS w grupie kontrolnej (miesiące)	PFS HR [95% CI]	Mediana OS w grupie badanej (miesiące)	Mediana OS w grupie kontrolnej (miesiące)	OS HR [95% CI]	% zdarzeń/ działań niepożądanych w grupie badanej	% zdarzeń/ działań niepożądanych w grupie kontrolnej
<b>Badanie o akronimie SWICH [29]</b>	sorafenib vs sunitynib	5,9	8,5	1,19 [0,97; 1,47]*	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	64,3	64,5
<b>Badanie o akronimie COMPARZ [33], [34]</b>	pazopanib vs sunitynib	8,4	9,5	1,05 [0,90; 1,22]	28,3	29,1	0,92 [0,79; 1,06]	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Badanie o akronimie TIVO-1 [1]</b>	tiwosanib vs sorafenib	12,7	9,1	0,76 [0,58; 0,99]	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Badanie o akronimie CROSS-J-RCC [30]</b>	sunitynib vs sorafenib	8,7	7,0	0,67 [0,42; 1,08]	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

\*90% CI.

Autorzy opracowania wtórnego podkreślają, że tylko w jednym z opisanych w powyższej tabeli badań klinicznych wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) pomiędzy porównywanymi grupami – w badaniu o akronimie TIVO-1, dotyczącym porównania tiwozanibu względem sorafenibu [1].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej, w której porównywano czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) raportowany podczas leczenia tiwozanibem, sorafenibem i pazopanibem, w porównaniu do sunitynibu.

**Tabela 19. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania tiwozanibu, sorafenibu i pazopanibu względem sunitynibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [69].**



^sunitynib jako komparator. \*wartości podane w referencji [69]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. CrI - ang. *Credible Interval*; przedział wiarygodności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Chang i wsp. 2016 [70]

Po wstępnej weryfikacji, do opracowania włączono ostatecznie 11 randomizowanych badań klinicznych III fazy. Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące porównania pazopanibu z sunitynibem (badanie o akronimie COMPARZ [33]) oraz jedno badanie dotyczące porównania tiwozanibu z sorafenibem o akronimie TIVO-1 [1].

W poniższej tabeli podano wyniki raportowane w pierwotnych badaniach klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynybu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej. W meta-analizie przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chang i wsp. 2016 [70], uwzględniono również próby kliniczne, w których porównywano: aksytynib z sorafenibem, sunitynib z interferonem-alfa, pazopanib z placebo, interferon-alfa z interferonem-alfa+interleukiną-2+fluorouracylem, bewacyzumab+interferon-alfa z interferonem-alfa ( $\pm$ placebo) – 2 badania, sorafenib z placebo oraz temsyrolimus+bewacyzumab z interferonem-alfa+bewacyzumab, temsyrolimus z interferonem-alfa.

Tabela 21. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tivozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [70].

Badanie/ Referencja	Porównanie	Liczba pacjentów	Skuteczność		Bezpieczeństwo	
			PFS; mediana [miesiące]	SMD [95% CI]	Ciężkie zdarzenia/ działania niepożądane; n/N	RR [95% CI]
Badanie o akronimie COMPARZ [33]	pazopanib vs sunitynib	1110	8,4 vs 9,5	0,07 [-0,05; 0,19]	230/554 vs 224/548	0,98 [0,86; 1,13]
Badanie o akronimie TIVO-1 [1]	tivozanib vs sorafenib	517*	11,9 vs 9,1	-0,16 [-0,34; 0,00]	159/260 vs 179/257	0,88 [0,78; 1,00]

\*nie wyodrębniono wyników dla pacjentów wcześniej nieleczonych. SMD – ang. *standardized mean difference* - standaryzowana średnia różnic. PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Autorzy opracowania wtórnego podkreślają, że tylko w jednym z opisanych w powyższej tabeli badań klinicznych wykazano istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz istotnie statystycznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa stosowanej terapii względem komparatora – w badaniu o akronimie TIVO-1, dotyczącym porównania tivozanibu względem sorafenibu [1].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej, w której porównywano czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

[Redacted content]

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

[Redacted content]

### Larkin i wsp. 2015 [71]

Po wstępnej weryfikacji, do opracowania włączono ostatecznie 11 randomizowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące porównania pazopanibu z sunitynibem (badanie o akronimie COMPARZ [33]) oraz jedno badanie dotyczące porównania tivozanibu z sorafenibem o akronimie TIVO-1 [1]/[3]. W meta-analizie uwzględniono również próby kliniczne, w których porównywano: aksytynib z





[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej dotyczącej porównania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy tiwozanibem i lekami wybranymi na komparatory w niniejszej analizie klinicznej, raportowane w opracowaniu Larkin i wsp. 2015 [71].

[Redacted text block]

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

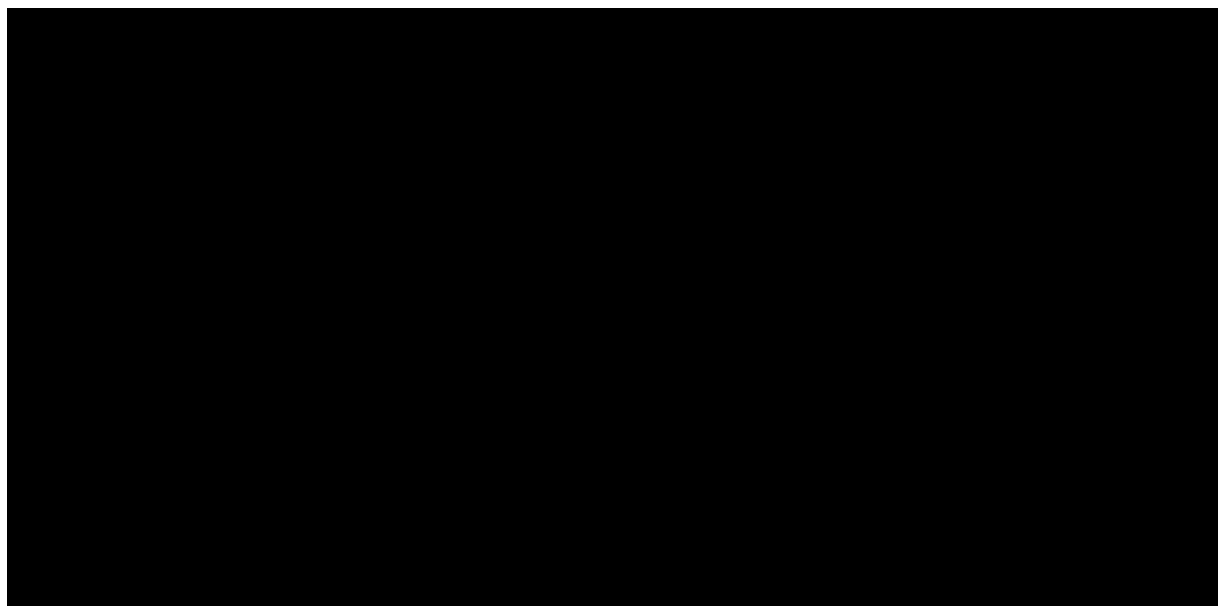
[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Gil-Sierra i wsp. 2019 [72]

Do opracowania włączono ostatecznie 7 randomizowanych badań klinicznych, w tym 3 uwzględniające pacjentów wcześniej nieleczonych jak i wcześniej leczonych. Nie wykazano interakcji statystycznej pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a leczonymi, stąd do meta-analizy wykorzystano dane dla wszystkich pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Kryterium włączenia do badań stanowił stan sprawności 0-1 w wg ECOG; w badaniu dla sorafenibu uczestniczyli pacjenci z przewidywaną długością życia wynoszącą  $\geq 3$  miesięcy. Wartość kryterium informacji o odchyleniu (ang. *deviance information criteria*; DIC) wskazywała, na większą użyteczność modelu efektów stałych (ang. *fixed effects*). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami porównań bezpośrednich i pośrednich. Z uwagi na to, że opracowanie opublikowano w postaci abstraktu konferencyjnego, nie przedstawiono listy włączonych do meta-analizy badań.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej dotyczącej porównania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy tiwozanibem i lekami wybranymi na komparatory w niniejszej analizie klinicznej, raportowane w opracowaniu Gil-Sierra i wsp. 2019 [72].



#### **Manz i wsp. 2020 [73]–[74]**

Po wstępnej weryfikacji, do opracowania włączono ostatecznie 12 randomizowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące porównania pazopanibu z sunitynibem (badanie o akronimie COMPARZ [33]), badanie dotyczące porównania tiwozanibu z sorafenibem (badanie o akronimie TIVO-1 [1]/[3]) badanie o akronimie SWITCH II dotyczące porównania sorafenibu z pazopanibem, dwa badania dotyczące porównania sorafenibu z sunitynibem (badanie o akronimie SWICH [29] i CROSS-J-RCC [30]). W meta-analizie uwzględniono również próby kliniczne, w których porównywano: sunitynib z interferonem-alfa, interferon-alfa z sorafenibem, pazopanib z placebo, sunitynib (50 mg raz dziennie 4/2) z sunitynibem (50 mg raz dziennie 2/1), sorafenib z sunitynibem oraz kabozantynib z sunitynibem.

W poniższej tabeli podano wyniki raportowane w pierwotnych badaniach klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej.

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

$N_{ITT}$  -liczebność populacji ITT;  $n_1$  -liczebność populacji bezpieczeństwa grupy badanej;  $n_2$  -liczebność populacji bezpieczeństwa grupy kontrolnej; mPFS – mediana przeżycia wolnego od progresji choroby; HR – hazard względny; AE – zdarzenia niepożądane; 95%CI – przedział ufności. Wartości mPFS, HR oraz AE przedstawiono dla porównania grupa badana vs grupa kontrolna; \* wartości PFS dla dwóch interwencji następujących po sobie zostały wykorzystane do oszacowania PFS w przypadku pacjentów, którzy zmienili stosowany lek na drugi z powodu wystąpienia progresji w trakcie pierwszej terapii. \*\*wartość 95%CI obliczono na podstawie wartości p ( $p=0,01$ ); ^na podstawie zaktualizowanych danych z zakresu bezpieczeństwa z wewnętrznego banku danych dotyczących bezpieczeństwa tiwozanibu; #

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej, w której porównywano czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) raportowany podczas leczenia tiwozanibem w porównaniu do sorafenibu, pazopanibu i sunitynibu.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Hahn i wsp. 2019 [75]

Po wstępnej weryfikacji, do opracowania włączono ostatecznie 12 randomizowanych badań klinicznych. W dwunastu badaniach raportowano wyniki dotyczące PFS, w dziewięciu OS, w dziesięciu ORR oraz w dziewięciu ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych. Zidentyfikowano dwa badania dotyczące porównania sorafenibu z sunitynibem (badanie o akronimie SWICH [29] i CROSS-J-RCC [30]), jedno badanie dotyczące porównania pazopanibu z sunitynibem (badanie o akronimie COMPARZ [33], [34]) oraz jedno badanie dotyczące porównania tiwosanibu z sorafenibem o akronimie TIVO-1 [1]. Oprócz wspomnianych powyżej pierwotnych badań klinicznych, w opracowaniu Hahn i wsp. 2019 [75], uwzględniono również próby kliniczne, w których porównywano: niwolumab+ipilimumab vs sunitynib, kabozantynib vs sunitynib, atezolizumab+bewacyzumab vs sunitynib, awelumab + aksytynib vs sunitynib, permobrolizumab + aksytynib vs sunitynib, aksytynib vs sorafenib, pazopanib+ewerolimus vs pazopanib, atezolizumab vs sunitynib.

[REDACTED]

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej, w której porównywano czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) raportowany podczas leczenia tiwosanibem, sorafenibem i pazopanibem, w porównaniu do sunitynibu, w subpopulacji pacjentów o umiarkowanym lub niskim ryzyku.

[Redacted text]

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

^sunitynib jako komparator, ITT – ang. *intention to treat*; populacja zgodna z wcześniejszym planem leczenia, \*wartości podane w referencji [75], SUCRA – ang. *Surface Under the Cumulative RAnking curve* \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej; # dla PFS wartość SUCRA w przypadku sunitynibu wynosiła 26%; ##- dla PFS wartość SUCRA w przypadku sunitynibu wynosiła 3%; CrI - ang. *Credible Interval*; przedział wiarygodności.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Ratto i wsp., 2019 [76]

Do meta-analizy sieciowej włączono 23 randomizowane badania kliniczne.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego pomiędzy pazopanibem oraz sunitynibem i tiwozanibem, raportowane w opracowaniu Rattoo i wsp., 2019 [76].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały porównywalną skuteczność pazopanibu i tiwozanibu pod względem ( $p < 0,05$ ) przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

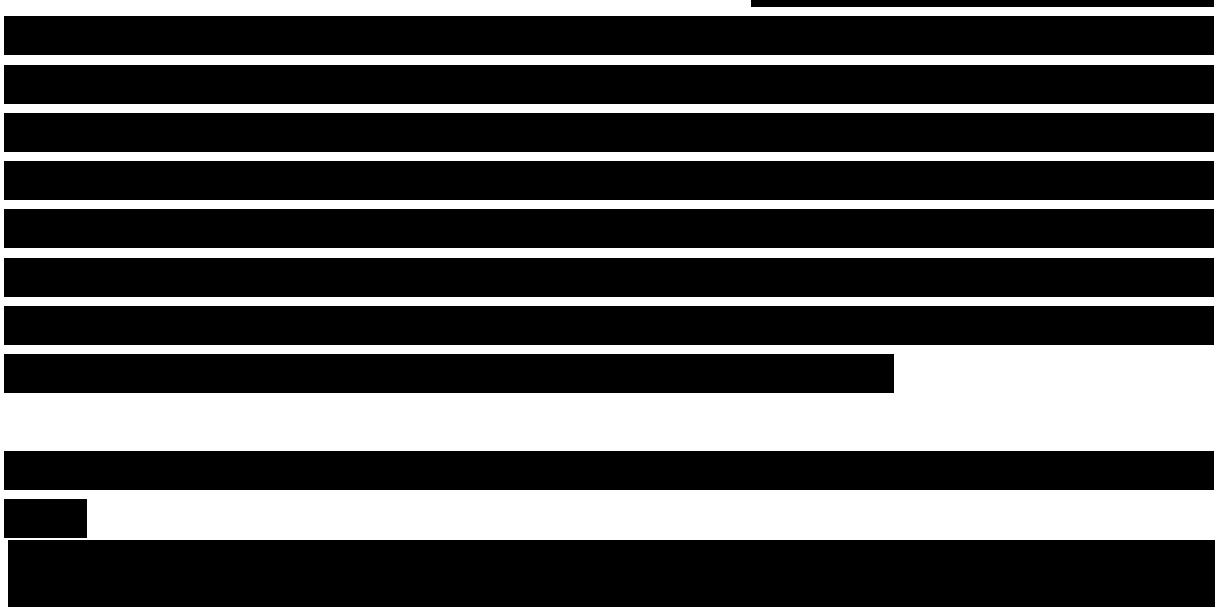
[REDACTED]

## **5.2.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU**

### **5.2.2.1. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU, NA PODSTAWIE META-ANALIZY SIECIOWEJ**

W niniejszej analizie klinicznej oparto się na dokumentacji dostarczonej przez Zamawiającego, w której dokonano systematycznego przeglądu medycznych baz danych, w celu zidentyfikowania badań RCT przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy sieciowej (NMA), dotyczącej porównania ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu I linii zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego [27], [28]. Celem przeprowadzonej NMA było porównanie profilu bezpieczeństwa tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu w zakresie zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w terapii, w opinii klinicystów (biegunka, anemia, astenia/ zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienie). Rozszerzenie meta-analizy sieciowej o wyniki badań oceniających również inne, oprócz tiwozanibu, sunitynibu i pazopanibu opcje terapeutyczne stosowane w analizowanym wskazaniu, pozwoliło na zmniejszenie ryzyka popełnienia błędu systematycznego [27], [28]. Opis metodologii zidentyfikowanych 16 badań RCT wykorzystanych w meta-analizie sieciowej przedstawiono w Aneksie, w rozdz. 14.12.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej



5.2. Analiza efektywności klinicznej tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) stosowanego w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych, w pośrednim porównaniu do sunitynibu i pazopanibu



[REDACTED]

[REDACTED]

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

\*wartości podane w referencji [27]. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. *fixed effect* - model efektów stałych, *random effect* - model efektów zmiennych.

[REDACTED]

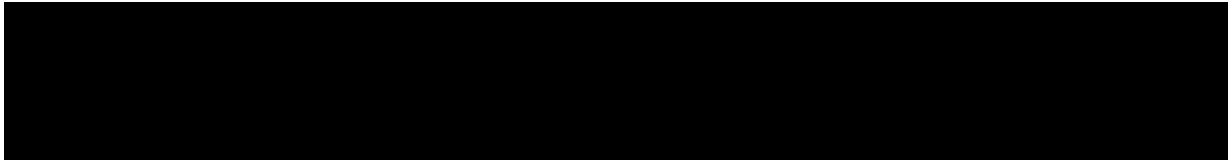
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]





### 5.2.2.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®) STOSOWANEGO W I LINII LECZENIA CELOWANEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO SUNITYNIBU I PAZOPANIBU – NA PODSTAWIE ZIDENTYFKOWANYCH META-ANALIZ SIECIOWYCH

Porównanie profilu bezpieczeństwa tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu zostało przedstawione tylko w dwóch ze zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych [70] oraz [73]-[74].

#### Chang i wsp. 2016 [70]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej, w której porównywano ryzyko wystąpienia ciężkich (stopnia 3. lub 4.) zdarzeń/ działań niepożądanych podczas terapii.







#### Manz i wsp. 2020 [73]–[74]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej, w której porównywano ryzyko wystąpienia zdarzeń/działania niepożądanych stopnia 3. lub 4. nasilenia podczas terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, przeprowadzona meta-analiza sieciowa wszystkich opcji terapeutycznych wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia najmniejszej toksyczności wynosi: 92,6% w przypadku tiwozanibu, 49% w przypadku sunitynibu (50 mg w schemacie 2/1), 42% w przypadku pazopanibu, 38% w przypadku sorafenibu oraz 19% i 18% w przypadku sunitynibu odpowiednio: w dawce 37mg mg (stała dawka dzienna) i 50 mg w schemacie 4/2 [73]–[74].

## 6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

### 6.1. OMÓWIENIE BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zidentyfikowano również:

[REDACTED]

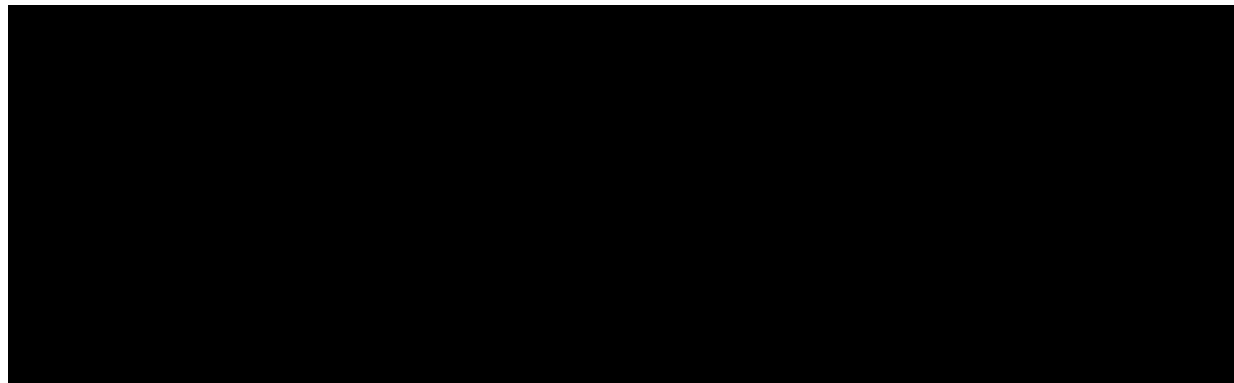
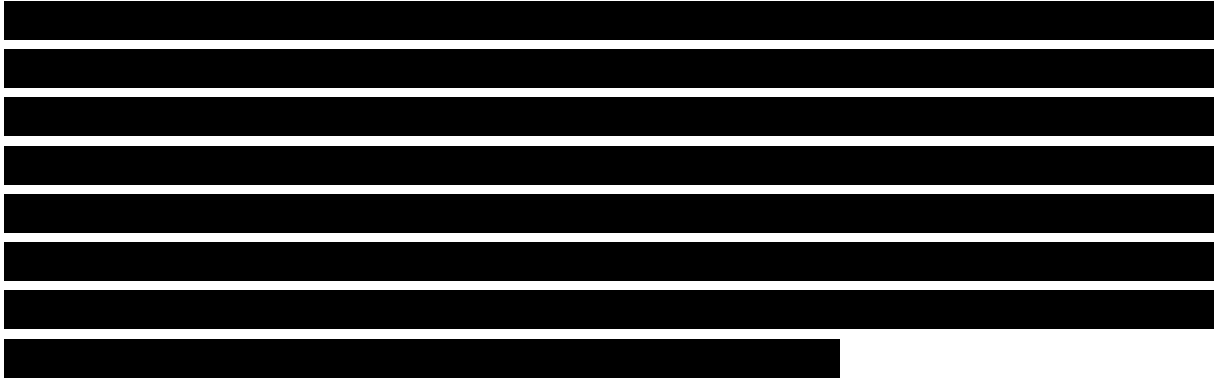
[Redacted text block]

## 6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W randomizowanym badaniu [Redacted text block]

[Redacted text block]

W jednoramiennym badaniu obserwacyjnym [Redacted text block]



## **7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®)**

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania tiwozanibu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa tiwozanibu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu poszukiwano danych z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

## **7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH**

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Fotivda® (tiwozanib) [65] [wersja z 11.2019]**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Dane zbiorcze dotyczące 674 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy kontynuowali przyjmowanie tiwozanibu jako leczenia początkowego w terapii badanej w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, zostały przeanalizowane w celu opracowania ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji tiwozanibu.

Najważniejszym, ciężkim działaniem niepożądanym jest nadciśnienie tętnicze. Najczęściej występujące działania niepożądane każdego stopnia obejmują nadciśnienie tętnicze (47,6%), dysfonię (26,9%), zmęczenie (25,8%) i biegunkę (25,5%).

W pięciu kluczowych badaniach dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, leczenie tiwozanibem zostało przerwane u 20 pacjentów (3%) ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego (0,4%), trwałego, ciężkiego nadciśnienia (0,3%) lub ostrego zawału mięśnia sercowego (0,3%). Najczęściej występujące działania niepożądane, które były przyczyną zmniejszenia dawki tiwozanibu lub przerwania leczenia, to nadciśnienie tętnicze (4,7%), biegunka (3,1%) i zmęczenie (1,8%). U pacjentów przyjmujących tiwozanib jako terapię początkową, wystąpiły trzy działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym. Jednym z nich było niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w przypadku podejrzenia przedawkowania, natomiast dwa pozostałe zostały zgłoszone jedynie jako zgon.

#### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Działania niepożądane występujące u pacjentów, u których kontynuowane było leczenie tiwozanibem jako leczenie początkowe podczas terapii badanej w ramach pięciu badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego zostały zebrane i wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ) i nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 38. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (przedstawione z uwzględnieniem częstości ich występowania dla wszystkich przyczyn) [65].

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			Zakażenia grzybicze Wysypka krostkowa	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Niedokrwistość	Małopłytkowość Zwiększone stężenie hemoglobiny	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy Wole tarczycy <sup>1</sup>	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zmniejszenie apetytu	Anoreksja		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Bezsenność		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Neuropatia obwodowa <sup>2</sup> Zawroty głowy Zaburzenia smaku <sup>3</sup>	Przemijające napady niedokrwienne mózgu Zaburzenia pamięci <sup>4</sup>	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) <sup>5</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia widzenia <sup>6</sup>	Wzmoczone łzawienie	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		Zawroty głowy Szumy uszne	Przekrwienie ucha	
<b>Zaburzenia serca</b>		Zawał mięśnia sercowego (ostry) / niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>7</sup> Dławica piersiowa Tachykardia <sup>8</sup>	Obrzęk płuc Niewydolność tętnicy wieńcowej Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze	Krwawienie <sup>9</sup> Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe <sup>10</sup> Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe <sup>11</sup> Trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze <sup>12</sup> Uderzenia gorąca <sup>13</sup>		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność <sup>14</sup> Dysfonia Kaszel	Krwawienie z nosa Wodnista wydzielina z nosa Przekrwienie błony śluzowej nosa		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha <sup>15</sup> Nudności Biegunka Zapalenie jamy ustnej <sup>16</sup>	Zapalenie trzustki <sup>17</sup> Dysfagia <sup>18</sup> Wymioty Refluks żołądkowo-przełykowy Wzdęcia brzucha Zapalenie języka <sup>19</sup> Zapalenie dziąseł <sup>20</sup> Dyspepsja Zaparcie Suchość w jamie ustnej Wzdęcia	Wrzód dwunastnicy	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Zwiększona aktywność AlAT i (lub) AspAT <sup>21</sup> Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększona aktywność		

		fosfatazy zasadowej we krwi		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa / reakcja skórna dłoni i stóp	Złuszczenie skóry Rumień <sup>22</sup> Świąd <sup>23</sup> Łysienie Wysypka <sup>24</sup> Trądzik <sup>25</sup> Suchość skóry	Pokrzywka Zapalenie skóry <sup>26</sup> Nadmierne pocenie się Skóra pergaminowa	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle pleców	Bóle stawów Bóle mięśni Bóle kostno-mięśniowe klatki piersiowej	Oslabienie mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Białkomocz Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Ból <sup>27</sup> Astenia Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej <sup>28</sup> Dreszcze <sup>29</sup> Gorączka Obrzęk obwodowy	Zapalenie błon śluzowych	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększone stężenie amylazy Zwiększone stężenie lipazy Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego		

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono z uwzględnieniem częstości ich występowania dla wszystkich przyczyn. Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

1 Wole, w tym wole i wole guzowate

2 Neuropatia obwodowa, w tym hiperestezja, niedoczulica, mononeuropatia, neuropatia obwodowa, czuciowa neuropatia obwodowa i parestezja

3 Zaburzenia smaku, w tym utrata odczuwania smaku, zaburzenia smaku i osłabione czucie smaku

4 Zaburzenia pamięci, w tym amnezja i zaburzenia pamięci

5 Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) nie został stwierdzony u pacjentów leczonych tiwozanibem w pięciu badaniach dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego. U jednego pacjenta wystąpił zespół tylnej odwracalnej encefalopatii stopnia 4 i nadciśnienie tętnicze w badaniu AV-951-09-901.

6 Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie, pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia widzenia

7 Zawał mięśnia sercowego (ostry) / niedokrwienie, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego

8 Tachykardia, w tym częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia i częstoskurcz napadowy

9 Krwawienie, w tym krwawienie z nadnerczy, krwawienie z odbytu, krwawienie z macicy, krwotok spowodowany przez wrzód dwunastnicy, krwawienie z dziąseł, krwawe wymioty, krwioplucie, niedokrwistość pokrwotoczna, erozyjne, krwotoczne zapalenie żołądka, udar krwotoczny, krwawienie z jamy ustnej, krwotok płucny oraz krwotok z dróg oddechowych

10 Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, zakrzepica tętnicza, zakrzepica tętnicy biodrowej, udar niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego i przemijające napady niedokrwienne

11 Żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żylna i zatorowość płucna

12 Trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

13 Uderzenia gorąca, w tym uderzenia gorąca i nagłe odczucie gorąca

14 Duszność, w tym duszność i duszność wysiłkowa

15 Ból brzucha, w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu oraz zwiększone napięcie mięśni brzucha

16 Zapalenie jamy ustnej, w tym dyskomfort w jamie ustnej, zaburzenia jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej

17 Zapalenie trzustki, w tym zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki

18 Dysfagia, w tym dysfagia, odynofagia oraz ból jamy ustnej i gardła

19 Zapalenie języka, w tym zapalenie języka i glossodynia

20 Zapalenie dziąseł, w tym krwawienie z dziąseł, zaburzenia dziąseł, ból dziąseł i zapalenie dziąseł

21 Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) / aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), w tym zwiększona aktywność AlAT i AspAT

22 Rumień, w tym rumień, rumień uogólniony i rumień dłoni

23 Świąd, w tym świąd uogólniony i świąd

24 Wysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem

25 Trądzik, w tym trądzik i trądzikopodobne zapalenie skóry

26 Zapalenie skóry, w tym zapalenie skóry i pęcherzowe zapalenie skóry

27 Ból, w tym bóle kości, bóle nowotworowe, ból w okolicy lędźwiowej, ból w pachwinach, ból w jamie ustnej, bóle kończyn i ból guza

28 Ból w klatce piersiowej, w tym ból w klatce piersiowej i ból w klatce piersiowej z przyczyn nie-kardiologicznych

29 Dreszcze, w tym dreszcze i hipotermia

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze zostało zgłoszone jako działanie niepożądane u 47,6% pacjentów, u których tiwozanib stosowano jako terapię początkową; u 23,0% pacjentów stwierdzone zostało nadciśnienie stopnia  $\geq 3$  wg klasyfikacji CTC. Trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze („przełom nadciśnieniowy”) zostało



zgłoszone jako działanie niepożądane u 1,0% pacjentów, natomiast nadciśnienie tętnicze stopnia 3 lub wyższego wg klasyfikacji CTC u 0,9% pacjentów. Jeden pacjent zmarł w wyniku niekontrolowanego nadciśnienie tętniczego z podejrzeniem przedawkowania.

#### *Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii*

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) został stwierdzony u jednego pacjenta leczonego na inne schorzenie, niż rak nerkowokomórkowy po około 8 tygodniach przyjmowania tiwozanibu. Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii to zaburzenie neurologiczne, którego objawy mogą obejmować ból głowy, napad padaczkowy, bezwład, dezorientację, ślepotę oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Może wystąpić łagodne do ciężkiego nadciśnienie tętnicze.

#### *Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

Zatorowość płucna została stwierdzona u pacjentów (0,7%), u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, w większości stopnia  $\geq 3$  wg klasyfikacji CTC. Zakrzepica żył głębokich została również zgłoszona u dwóch pacjentów (0,3%), u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa oraz u jednego pacjenta (0,1%) była stopnia  $\geq 3$  wg klasyfikacji CTC.

#### *Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stwierdzone u pacjentów, u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa, obejmowały udar niedokrwienny (1,0%), zawał mięśnia sercowego (0,7%), przemijające napady niedokrwienne (0,7%) i ostry zawał mięśnia sercowego (0,4%), z których większość była co najmniej stopnia 3 wg klasyfikacji CTC, a także zakrzepicę tętnicy biodrowej (0,1%). Nie zostały stwierdzone żadne przypadki śmierci spowodowanej działaniami niepożądanymi w postaci zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów, u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa, a jedynie zawał mięśnia sercowego ze skutkiem śmiertelnym u pacjenta otrzymującego tiwozanib jako lek drugiej linii.

#### *Niewydolność serca*

Obrzęk płuc został zgłoszony u dwóch pacjentów (0,3%), u których tiwozanib był stosowany jako terapia początkowa w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego. Oba zdarzenia były stopnia 3 wg klasyfikacji CTC.

#### *Wydłużenie odstępu QT/QTc*

Wydłużenie odstępu QT (stopnia 2 i 3 wg klasyfikacji CTC) zostało zgłoszone u dwóch pacjentów podczas badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania tiwozanibu dla pracy serca, jednak żadne działanie nie zostało uznane za ciężkie.

### *Niedoczynność tarczycy*

Niedoczynność tarczycy została zgłoszona jako działanie niepożądane u 5,6% pacjentów podczas terapii początkowej i sklasyfikowana we wszystkich przypadkach jako stopnia 2 lub niższego wg klasyfikacji CTC. U jednego pacjenta to działanie niepożądane zostało zgłoszone jako ciężkie.

### *Krwawienie*

Działania niepożądane w postaci krwawienia zostały zgłoszone w ramach kluczowych badań dotyczących monoterapii podczas leczenia początkowego.

### **Przedawkowanie**

Podczas badań dotyczących monoterapii, dwaj pacjenci otrzymali zbyt duże dawki tiwozanibu. U jednego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie wystąpiło ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie zakończone zgonem, po przyjęciu 3 dawek tiwozanibu po 1340 mikrogramów podczas jednego dnia (w sumie 4020 mikrogramów). Żadne działania niepożądane nie zostały stwierdzone u drugiego pacjenta, który przyjął 2 dawki tiwozanibu po 1340 mikrogramów podczas jednego dnia (w sumie 2680 mikrogramów). Ciśnienie krwi powinno być dokładnie kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem, a podczas leczenia zaleca się kontrolowanie stanu pacjentów w celu sprawdzenia występowania nadciśnienia. W przypadku podejrzenia przedawkowania, leczenie tiwozanibem należy przerwać, po czym pacjent powinien być dalej monitorowany i jeśli to konieczne leczony w odpowiedni sposób poprzez zastosowanie standardowego leczenia nadciśnienia. Nie jest znane swoiste leczenie lub antidotum w przypadku przedawkowania tiwozanibu.

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie jednoczesne z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Nadciśnienie tętnicze*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu wystąpiło nadciśnienie tętnicze (w tym także trwałe, ciężkie nadciśnienie tętnicze). U około jednej trzeciej pacjentów, nadciśnienie tętnicze wystąpiło w okresie pierwszych 2 miesięcy leczenia. Ciśnienie krwi powinno być dobrze kontrolowane przed rozpoczęciem podawania tiwozanibu. Podczas leczenia należy kontrolować stan pacjentów w celu sprawdzenia, czy nie występuje nadciśnienie tętnicze, i w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie nadciśnienia zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W razie utrzymywania się nadciśnienia tętniczego pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia nadciśnienia, dawkę tiwozanibu należy zmniejszyć lub jego podawanie należy przerwać i wznowić w mniejszej dawce, kiedy ciśnienie

krwi będzie pozostawać pod kontrolą, w zależności od oceny klinicznej. Przerwanie leczenia należy rozważyć w przypadkach trwałego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz poniżej) lub innych powikłań związanych z nadciśnieniem tętniczego. Pacjenci, którym podawane są leki przeciwnadciśnieniowe, powinni być monitorowani w celu stwierdzenia ewentualnego niedociśnienia w razie przerwania lub zakończenia leczenia tiwozanibem.

#### *Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu wystąpiły tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Czynniki ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są nowotwory złośliwe, wiek powyżej 65 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, hipercholesterolemia oraz przebyte choroby zakrzepowo-zatorowe. Tiwozanib nie był badany u pacjentów, u których tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania klinicznego. Tiwozanib musi być stosowany z ostrożnością u pacjentów, którzy są w grupie ryzyka lub u których w wywiadzie wystąpiły takie zdarzenia (takie jak zawał mięśnia sercowego, udar).

#### *Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich. Czynniki ryzyka żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są poważne zabiegi chirurgiczne, urazy wielonarządowe, wcześniejsze żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, podeszły wiek, otyłość, niewydolność serca lub dróg oddechowych oraz długotrwałe pozostawanie w bezruchu. Tiwozanib nie był badany u pacjentów, u których żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania klinicznego. Decyzje dotyczące leczenia, w szczególności pacjentów należących do grupy ryzyka żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, należy podjąć na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

#### *Niewydolność serca*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu w monoterapii dotyczącej leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, zgłaszano niewydolność serca. Przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca należy systematycznie monitorować podczas leczenia tiwozanibem. Postępowanie w razie wystąpienia niewydolności serca może wymagać tymczasowego przerwania lub ostatecznego zakończenia leczenia tiwozanibem i (lub) zmniejszenia jego dawki, a także leczenia potencjalnych przyczyn niewydolności serca, takich jak nadciśnienie tętnicze.

#### *Krwawienie*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano przypadki krwawienia. Tiwozanib musi być stosowany z ostrożnością u pacjentów, którzy są w grupie ryzyka lub u których w wywiadzie

wystąpiły krwawienia. Jeżeli krwawienie wymaga interwencji medycznej, leczenie tiwozanibem należy tymczasowo przerwać.

#### *Białkomocz*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano białkomocz. Białkomocz należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz systematycznie w jego trakcie. U pacjentów, u których wystąpił białkomocz stopnia 2 ( $> 1,0\text{-}3,4$  g/24 godziny) lub stopnia 3 ( $\geq 3,5$  g/24 godziny) zgodnie z Kryteriami Ujednoliconej Terminologii Toksyczności wg National Cancer Institute [ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*]), dawkę tiwozanibu należy zmniejszyć lub leczenie należy tymczasowo przerwać. Jeśli u pacjenta wystąpi białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy), leczenie tiwozanibem należy zakończyć. Czynnikiem ryzyka białkomoczu jest wysokie ciśnienie krwi.

#### *Hepatotoksyczność*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano zwiększenie aktywności AIAT, AspAT i stężenia bilirubiny. W większości przypadków zwiększonej aktywności AIAT, AspAT nie towarzyszyło równoczesne zwiększenie stężenia bilirubiny. Aktywność AIAT, AspAT, stężenie bilirubiny i aktywność AP należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem oraz systematycznie w jego trakcie, ze względu na potencjalne ryzyko hepatotoksyczności. Stosowanie tiwozanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy podawać jedynie jedną kapsułkę tiwozanibu 1340 mikrogramów raz na dwa dni, ze względu na możliwość zwiększonego działań niepożądanych spowodowanego narażeniem na działanie dawki 1340 mikrogramów codziennie. Nie jest konieczna modyfikacja dawki w przypadku podawania tiwozanibu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Tiwozanib należy stosować ostrożnie ze ścisłym monitorowaniem tolerancji u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii*

W badaniach klinicznych stwierdzony został jeden przypadek zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii po zakończeniu leczenia tiwozanibem. Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii to zaburzenie neurologiczne, którego objawy mogą obejmować ból głowy, napad padaczkowy, bezwład, dezorientację, ślepotę oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Może wystąpić łagodne do ciężkiego nadciśnienie tętnicze. W celu potwierdzenia diagnozy dotyczącej zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii konieczne jest wykonanie badania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, o których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, leczenie tiwozanibem należy zakończyć. Dane dotyczące bezpieczeństwa wznowienia leczenia tiwozanibem u pacjentów, u których wystąpił zespół tylnej odwracalnej encefalopatii nie są znane, tiwozanib należy więc stosować u tych pacjentów z ostrożnością.

### *Reakcje skórne dotyczące dłoni i stóp*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłoszone zostały przypadki reakcji skórnych dotyczących dłoni i stóp (erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej). Większość zdarzeń w ramach pięciu badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego było stopnia 1 lub 2 według skali CTC (zdarzenia stopnia CTC  $\geq 3$  zaobserwowano u < 2% pacjentów leczonych tiwozanibem), nie stwierdzono zdarzeń poważnych. Postępowanie u pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne dłoni i stóp może obejmować leczenie miejscowe w celu zmniejszenia objawów, z uwzględnieniem tymczasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki produktu, bądź - w przypadkach ciężkich lub utrzymujących się - całkowitego zakończenia leczenia.

### *Wydłużenie odstępu QT*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT/QTc. Wydłużenie odstępu QT/QTc może prowadzić do podwyższonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca. Zaleca się stosowanie tiwozanibu z ostrożnością u pacjentów, u których w wywiadzie występuje wydłużenie odstępu QT lub inna, istotna choroba serca oraz u pacjentów, którym podawane są inne leki, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT. Zaleca się początkową i okresową kontrolę elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w zakresie normy.

### *Perforacja przewodu pokarmowego/przetoka*

Zaleca się systematyczne monitorowanie objawów perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki przez cały czas leczenia tiwozanibem. Tiwozanib należy stosować z ostrożnością u pacjentów należących do grupy ryzyka perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki.

### *Powikłania w gojeniu ran*

Ze względów ostrożności, tymczasowe przerwanie leczenia tiwozanibem jest zalecane u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym. Decyzję dotyczącą wznowienia leczenia tiwozanibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć na podstawie oceny klinicznej prawidłowego gojenia ran.

### *Niedoczynność tarczycy*

W badaniach klinicznych z zastosowaniem tiwozanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy została zaobserwowana na każdym etapie leczenia tiwozanibem. Stwierdzone zostało jej wystąpienie już po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Czynnikiem ryzyka niedoczynności tarczycy są: wcześniejsze występowanie niedoczynności tarczycy oraz przyjmowanie leków przeciwko niedoczynności tarczycy. Czynność tarczycy należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem oraz systematycznie w jego trakcie. Niedoczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dysfonia, biegunka, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu i niedoczynność tarczycy może występować częściej u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi, że u pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

### *Tartrazyna*

Kapsułki twarde Fotivda 890 mikrogramów zawierają tartrazynę (E102), która może powodować reakcje alergiczne.

### *Tętniak i rozwarstwienie tętnicy*

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Fotivda® należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak: nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

## **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### *Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania*

Przeciwwskazane jest stosowanie jednocześnie z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Jeżeli pacjent przyjmuje już ziele dziurawca zwyczajnego, należy przerwać jego przyjmowanie przed rozpoczęciem leczenia tiwozanibem. Skutki działania dziurawca zwyczajnego mogą utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dziurawcem zwyczajnym.

### *Silne induktory CYP3A4*

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie pojedynczej dawki 1340 mikrogramów tiwozanibu z silnym induktorem CYP3A4 w stanie stacjonarnym (ryfampicyna 600 mg raz na dobę) powodowało skrócenie okresu półtrwania tiwozanibu ze 121 do 54 godzin, co było związane ze zmniejszeniem  $AUC_{0-\infty}$  o 48% po podaniu pojedynczej dawki w porównaniu z  $AUC_{0-\infty}$  w przypadku braku ryfampicyny. Średnia wartość  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  nie zmieniła się w sposób znaczący (odpowiednio zwiększenie o 8% i zmniejszenie o 6%). Nie badano działania klinicznego silnych induktorów CYP3A4 na tiwozanib podawany w powtarzanych dawkach dobowych, ale potencjalny średni czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego i średnie stężenie tiwozanibu w surowicy w stanie stacjonarnym mogą być zmniejszone, ze względu na skrócenie okresu półtrwania. Zaleca się, aby podczas ewentualnego jednoczesnego stosowania tiwozanibu i silnych induktorów CYP3A4 zachować ostrożność. Nie oczekuje się istotnego klinicznie wpływu umiarkowanych induktorów CYP3A4 na ekspozycję na tiwozanib.

### *Inhibitory CYP3A4*

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie tiwozanibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem (400 mg raz na dobę), nie miało wpływu na stężenie tiwozanibu w surowicy ( $C_{max}$  lub AUC); w związku z tym modyfikacja ekspozycji na tiwozanib pod wpływem działania inhibitora CYP3A4 jest mało prawdopodobna.

### *Produkty lecznicze, których wchłanianie jelitowe jest ograniczane przez BCRP*

*In vitro* tiwozanib hamuje działanie białka transportującego BCRP, ale znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Należy zachować ostrożność, jeżeli tiwozanib jest stosowany jednocześnie z rozuwastatyną. Alternatywnie należy rozważyć zastosowanie innej statyny niepodlegającej wchłanianiu jelitowemu ograniczonemu przez BCRP. Pacjenci z istotną klinicznie interakcją (wyptywu/aktywnego transportu) w jelitach w czasie doustnego przyjmowania substratu dla białek BCRP powinni przestrzegać odpowiedniego odstępu czasowego (np. 2 godziny) pomiędzy zastosowaniem tiwozanibu i leku będącego substratem BCRP.

### *Środki antykoncepcyjne*

Nie jest obecnie wiadomo, czy tiwozanib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny stosować również mechaniczną metodę antykoncepcji.

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia tiwozanibem. Partnerki przyjmujących tiwozanib pacjentów płci męskiej powinny również unikać zajścia w ciążę. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej jeden miesiąc po zakończeniu terapii. Obecnie nie wiadomo, czy tiwozanib może powodować zmniejszenie skuteczności działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny stosować również mechaniczną metodę antykoncepcji.

### *Ciąża*

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tiwozanibu u kobiety w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Tiwozanibu nie należy stosować podczas ciąży. W razie stosowania tiwozanibu podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania tiwozanibu, należy wyjaśnić pacjentce potencjalne zagrożenia dla płodu.



### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy tiwozanib przenika do mleka ludzkiego, ale potencjalnie zagrożenie istnieje. Ze względu na potencjalne pośrednie działania niepożądane tiwozanibu u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania tiwozanibu.

### *Płodność*

W badaniach na zwierzętach wykazano, że leczenie tiwozanibem może mieć wpływ na płodność u mężczyzn i kobiet.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tiwozanib może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w razie wystąpienia astenii, zmęczenia i (lub) zawrotów głowy podczas leczenia tiwozanibem.

### **EPAR Fotivda® [66]**

Na stronach EMA odnaleziono również Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [66], dotyczące produktu leczniczego Fotivda®. Do najważniejszych poważnych działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania tiwozanibu zaliczone zostało nadciśnienie. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii tiwozanibem należą: nadciśnienie (obserwowane u prawie połowy chorych), zmiany głosu, zmęczenie i biegunka (występujące u około jednej czwartej pacjentów). Podczas leczenia produktem Fotivda® pacjenci nie mogą przyjmować leku zawierającego dziurawiec (lek roślinny stosowany w leczeniu depresji).

### **Raport Oceniający Fotivda® [67]**

Większość pacjentów w badaniach, w których stosowano tiwozanib w monoterapii raka nerkowokomórkowego, była ekspozowana na lek w początkowej dawce wynoszącej 1,5 mg przez ≤12 miesięcy. Część chorych poddana była terapii przez okres > 24 miesięcy.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ≥ 20% pacjentów), obserwowanymi w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, leczonej tiwozanibem w ramach terapii I linii, były nadciśnienie, dysfonia, zmęczenie i biegunka. Większość zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu nasilenia 1-3 według klasyfikacji NCI CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i była możliwa do opanowania. Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 obejmowały nadciśnienie, zmęczenie i osłabienie. Podczas leczenia tiwozanibem w ramach terapii II linii, obserwowano zmniejszenie częstości występowania nadciśnienia, zmęczenia, biegunki i osłabienia, w porównaniu z



leczeniem I linii, jednak zdarzenia te nadal stanowiły najczęstsze powikłanie stosowanego leczenia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia tiwozanibem w leczeniu I rzutu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym były nadciśnienie i biegunka.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu zostały określone na podstawie zdarzeń niepożądanych obserwowanych w programie oceny stosowania tiwozanibu, a także możliwych działań niepożądanych charakterystycznych do klasy leków, do której należy tiwozanib. Do działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, które występowały częściej w grupie tiwozanibu względem sorafenibu w badaniu o akronimie TIVO-1 należały: nadciśnienie tętnicze (47,5% vs 37,4%), tętnicze zdarzenia zatorowe i zakrzepowe (4,6% vs 3,1%), żylne zdarzenia zatorowe i zakrzepowe (2,3% vs 0,8%), niedokrwienie naczyń mózgowych (3,5% vs 1,9%), krwotok (12,7% vs 7,0%), nadczynność tarczycy (1,5% vs 1,2%), niedoczynność tarczycy (5,4% vs 2,3%), ostre zapalenie trzustki i ostra niewydolność nerek (0,8% w stosunku do 0,4%) i białkomocz (9,3% vs 8,6%). Natomiast do działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, które występowały rzadziej w grupie tiwozanibu względem sorafenibu w badaniu o akronimie TIVO-1 należały: niezakaźna encefalopatia / majaczenie, w tym zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (0,8% vs 1,2%), zaburzenia wątroby (8,1% vs 10,1%), niewydolność serca (1,5% vs 1,6%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (13,9% vs 54,1%). Raportowano także rzadkie przypadki perforacji przewodu pokarmowego i powstawania przetok, powikłań gojenia się ran oraz ostrej niewydolności nerek.

Zdarzenia niepożądane skutkujące zgonem w okresie 30 dni od zakończenia stosowania tiwozanibu obserwowano u 47 z 674 leczonych pacjentów (7%), w spulowanej populacji chorych uczestniczących w badaniach, w których lek podawano w monoterapii.

Dane pochodzące z badania o akronimie TIVO-1 pokazują nieco bardziej korzystny profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu z sorafenibem pod względem mniejszej częstości występowania specyficznych zdarzeń niepożądanych (np. erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) oraz rzadszej konieczności redukcji dawki leku i przerwania terapii u pacjentów leczonych tiwozanibem, w porównaniu do pacjentów leczonych sorafenibem. Zmniejszona częstość występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej i biegunki stanowi przewagę tiwozanibu nad sorafenibem, jednak należy pamiętać o zwiększeniu ryzyka wystąpienia dysfonii i nadciśnienia w wyniku stosowanej interwencji. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu jest zgodny z oczekiwanym dla tej grupy leków, a występujące zdarzenia niepożądane można opanować poprzez redukcję dawki leku. Dostępne są wystarczające dane długoterminowe, pochodzące od 286 pacjentów leczonych tiwozanibem w okresie ponad 12 miesięcy.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa tiwozanibu jest zgodny z oczekiwanym dla leku z grupy

inhibitorów VEGF i wydaje się akceptowalny. Najczęstsze działania niepożądane wydają się możliwe do opanowania, a odpowiednie zalecenia są zawarte w ChPL. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmują zdarzenia niedokrwienne, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, krwotok i niewydolność serca, chociaż ryzyko ich wystąpienia podczas terapii tiwozanibem jest zgodne z ryzykiem obserwowanym dla innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym inhibitorów VEGF [67].

### Dane z raportów o działaniach niepożądanych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [68]

*Raporty zgłoszone do Lareb (dane aktualne na dzień 7.02.2020)*

Nie zgłoszono żadnych raportów dotyczących zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń ciężkich).

*Raporty zgłoszone do WHO (VigiBase, dane aktualne na dzień 7.02.2020)*

Zgłoszonych zostało 140 raportów, dotyczących 140 pacjentów, z których większość (61%) była płci żeńskiej. Wiek przeważającej części chorych (32,1%) nie był znany. Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2011 i pochodziły one głównie z Europy (76%). Nie przedstawiono informacji w jakiej populacji pacjentów stosowany był tiwozanib, jednakże biorąc pod uwagę jedyne zarejestrowane wskazanie dla tego leku, można przypuszczać, że był to rak nerkowokomórkowy.

Dane z ww. raportów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia anakinrą, zgłoszone bezpośrednio do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i WHO (VigiBase) [68].**

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do:
		WHO (VigiBase)
<b>Ogólna liczba zgłoszonych raportów</b>		140
<b>Raporty dotyczące ciężkich działań niepożądanych</b>		Brak danych
<b>Działania niepożądane dotyczące:</b>	<b>krwi i układu limfatycznego</b>	9
	<b>serca</b>	8
	<b>układu endokrynnego</b>	5
	<b>żołądka i jelit</b>	38
	<b>zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania</b>	41
	<b>wątroby i dróg żółciowych</b>	3
	<b>infekcji i zakażeń pasożytniczych</b>	12
	<b>zranień i zatruc</b>	5
	<b>zaburzeń w badaniach diagnostycznych</b>	14
	<b>metabolizmu i odżywiania</b>	10
	<b>układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</b>	7
	<b>nowotworów</b>	5

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do:
		WHO (VigiBase)
	układu nerwowego	20
	zaburzeń psychiatrycznych	6
	nerek i dróg moczowych	5
	układu rozrodczego i piersi	1
	układu oddechowego i klatki piersiowej	13
	skóry i tkanki podskórnej	11
	procedur medycznych i chirurgicznych	1
	zaburzeń naczyniowych	24

\*Do 7.02.2020 roku.

Podsumowując, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania tiwozanibu niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zaburzenia ze strony żołądka i jelit, jak również nieprawidłowości naczyniowe i układu nerwowego.

#### URPLWMIpB, FDA, Health Canada oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, FDA (ang. *Food and Drug Administration*), *Health Canada* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®).

#### **7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TIWOZANIBU (PRODUKT LECZNICZY FOTIVDA®)**

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa leczenia tiwozanibem oparta została o informacje uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fotivda® [65], Streszczeniu Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [66], Raportu Oceniającego dla Produktu Leczniczego Fotivda® [67] oraz danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [68].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

### 8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano [REDACTED]

[REDACTED]

dotyczących zastosowania tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Opis metodologii i analizę wyników zidentyfikowanych opracowań wtórnych umieszczono w rozdziale 14.7, natomiast ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.10.

## 8.2. PODSUMOWANIE WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

**W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania tiwozanibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.**

Autorzy opracowań wtórnych opierają się przede wszystkim na [REDACTED]

[REDACTED] Tiwozanib stosowany w dawce 1,5 mg na dobę wykazał przewagę nad placebo w randomizowanym badaniu klinicznym, w którym stosowany był początkowo w fazie otwartej u wszystkich pacjentów przez 16 tygodni. Brak progresji choroby po zakończeniu 12-tygodniowej fazy randomizowanej badania potwierdzono u 49% chorych leczonych tiwozanibem i 21% pacjentów otrzymujących placebo ( $p=0,001$ ) [49], [80]. Uwzględniając wyniki badania o akronimie TIVO-1, autorzy podkreślają istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania tiwozanibu względem sorafenibu [1], [79], [81]. [REDACTED]

[REDACTED] (Fotivda®) został oficjalnie dopuszczony do obrotu decyzją Komisji Europejskiej w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w sierpniu 2017 roku [178]. Do najczęstszych zdarzeń/ działań niepożądanych raportowanych w badaniach z zastosowaniem tiwozanibu należały: nadciśnienie (odpowiednio u 45% i 44% chorych w badaniu II i III fazy) oraz dysfonia (u 22% i 21% chorych) [49], [1]. Te same zdarzenia/ działania niepożądane obserwowano w badaniu I fazy, w którym ryzyko ich wystąpienia wzrastało wraz ze wzrostem dawki leku [112], [81], [83]. [REDACTED]

## 9. DYSKUSJA

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[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 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block]

Tiwozanib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego uzyskał oficjalne dopuszczenie do obrotu decyzją Komisji Europejskiej w sierpniu 2017 roku [178]. [Redacted]

[Redacted text block]

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że najczęściej raportowanym i najważniejszym poważnym zdarzeniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu tiwozanibu w badaniach klinicznych było [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych odnoszą się do opisanych powyżej wyników badań [Redacted]

[Redacted text block]

**Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań pozwalają wnioskować o [Redacted]**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Large redacted text block]

### **Ograniczenia poszczególnych badań**

- randomizowane badanie kliniczne o akronimie TIVO-1 [1]-[24]:
  - brak zamaskowania [jednak punkty końcowe wykorzystane w ocenie punktu końcowego jakim był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) analizowane były przez niezależną komisję, nieznającą przydziału do grup (a więc w sposób zamaskowany)],
  - początkowa charakterystyka pacjentów zrekrutowanych do dwóch ramion badania różniła się nieco w odniesieniu do stanu sprawności chorych i rokowania w skali MSKCC oraz liczby przerzutów,
  - randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją,
  - brak dostępności terapii dalszej linii, po progresji choroby w trakcie leczenia tiwozanibem, wpłynął znacząco na wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów (szczegółowy opis zamieszczono w dyskusji),
- randomizowane badanie kliniczne Nosov i wsp. 2012:
  - w fazie RCT badania, tiwozanib porównywano z placebo, które nie stanowiło pre-definiowanego komparatora w niniejszej analizie klinicznej,
  - faza RCT badania miała charakter odstawienia leku (ang. *discontinuation*), co oznacza, że początkowo wszyscy chorzy otrzymywali tiwozanib w otwartej fazie badania, a jedynie grupa pacjentów z mniejszą niż 25% zmianą rozmiaru guza została zrandomizowana do ramienia kontynuującego przyjmowanie leku lub ramienia otrzymującego placebo – oznacza to, że faza RCT dotyczyła oceny pacjentów wyodrębnionych na podstawie wcześniejszej odpowiedzi na tiwozanib (a więc nie stanowi w pełni reprezentatywnej grupy dla populacji wnioskowanej),
  - do badania włączono niewielki odsetek (4%) pacjentów leczonych więcej niż jedną linią terapii systemowej,
  - w badaniu nie podano informacji na temat metody randomizacji, utajnienia kodu randomizacji oraz szczegółowych danych dotyczących sposobu zamaskowania.

- badanie Staehler i wsp. 2019 [59]:
  - badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uwzględniono zaledwie 23 pacjentów;
  - brak danych dotyczących typu histologicznego raka nerkowokomórkowego;
  - 52,2% pacjentów stosowało tiwozanib w trzeciej lub późniejszej linii terapii, przy czym nie przedstawiono informacji na temat leków stosowanych w ramach wcześniejszych terapii jak również, czy chorzy przeszli uprzednio nefrektomię;
  - ocenę rokowania w przypadku analizowanej grupy pacjentów przedstawiono w skali IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*), a nie według modelu MSKCC zawartego w programie lekowym, niemniej jednak model IMDC uwzględnia zarówno MSKCC, jak również inne modele prognostyczne opracowane w analizowanym wskazaniu.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych

[REDACTED]

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. W bezpośrednim porównaniu przeprowadzonym w badaniu o akronimie TIVO-1, wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w wyniku stosowania tiwozanibu względem sorafenibu w ogólnej populacji chorych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Pierwotne badania randomizowane

#### **Porównanie tivozanib vs sorafenib – badanie o akronimie TIVO-1 (AV-951-09-301)**

- [1] Motzer RJ, Nosov D, Eisen T i wsp. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791-3799.
- [2] Tivozanib - Clinical Study Report –Summary. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [3] Motzer RJ, Nosov D, Eisen T i wsp. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a phase III trial randomized, open-label, multicenter trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4501), <https://meetinglibrary.asco.org/record/74851/abstract>, maj 2019.
- [4] Motzer RJ, Bhargava B, Esteves B i wsp. A phase III, randomized, controlled study to compare tivozanib with sorafenib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 310), <https://meetinglibrary.asco.org/record/46643/abstract>, maj 2019.
- [5] Motzer RJ, Eisen T, Hutson TE i wsp. Overall survival results from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 350), <https://meetinglibrary.asco.org/record/80133/abstract>, maj 2019.
- [6] Motzer R, Nosov D, Eisen T i wsp. Tivozanib hydrochloride versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from the Phase III randomized, open-label, multicenter TIVO-1 trial. *European Urology, Supplements* 2012 11:5 (185).
- [7] Eisen T. Additional safety, tolerability data for tivozanib versus sorafenib in metastatic RCC shows fewer adverse events. *Formulary*. 2012 47:11 (404).
- [8] Robinson MO, Feng B, Nicoletti R i wsp. Relationship of hypoxia signature with variant subgroup of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and its association with clinical activity on tivozanib hydrochloride. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 361), <https://meetinglibrary.asco.org/record/80203/abstract>, maj 2019.
- [9] Sternberg CN, Eisen T, Tomczak P i wsp. Tivozanib in patients treatment-naive for metastatic renal cell carcinoma: A subset analysis of the phase III TIVO-1 study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4513), <https://meetinglibrary.asco.org/record/82007/abstract>, maj 2019.
- [10] Cella D, Ivanescu C, Skaltsa K i wsp. Treatment benefit of tivozanib hydrochloride versus sorafenib on health-related quality of life (HRQoL) among patients (pts) with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): TIVO-1 study results. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 355), <https://meetinglibrary.asco.org/record/80149/abstract>, maj 2019.
- [11] Hutson TE, Nosov D, Eisen T i wsp. Subgroup analyses of a phase III trial comparing tivozanib hydrochloride versus sorafenib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 354), <https://meetinglibrary.asco.org/record/80145/abstract>, maj 2019.
- [12] Eisen T, Sternberg CN, Tomczak P i wsp. Detailed comparison of the safety of tivozanib versus sorafenib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) from a Phase III trial. *BJU international*. 2012; 110(Suppl 2):16./ *Annals of Oncology*. 2012; 23 (Suppl.9):262-263.
- [13] Belsey J, Kemadjou E i wsp. Post-randomization analysis of OS for patients who did not switch to second line targeted therapy in the TIVO-1 study. *Annals of oncology*. 2016(27)Suppl.6.
- [14] Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *Clinical advances in hematology & oncology*. 2012;10(9):4-6.
- [15] Needle MN, Hutson TE, Motzer RJ. The effect of geography and the availability of second-line therapy on overall survival in a one-way crossover design study in renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(Supplement 15) [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.e16120](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e16120), maj 2019.
- [16] Motzer R, Nosov D, Eisen T i wsp. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a Phase III randomized, open-label, multicenter trial. *BJU International* 2012;110(SUPPL. 2):14.
- [17] Hutson T, Nosov D, Tomczak P i wsp. Tivozanib vs sorafenib targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: final results of a phase III trial (901) and efficacy results of a 2nd line tivozanib extension study (902). *J Clin Oncol* 33, 2015

- (suppl; abstr 4557), <https://meetinglibrary.asco.org/record/109929/abstract>, maj 2019.
- [18] Hutson T, Nosov D, Harza M i wsp. Rates of dose adjustment in patients treated with tivozanib versus sorafenib in the phase III TIVO-1 study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4564), <https://meetinglibrary.asco.org/record/81977/abstract>, maj 2019.
- [19] Hutson TE, Nosov D, Harza M i wsp. Fewer dose adjustments with tivozanib vs. sorafenib in the phase III TIVO-1 study in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Urologe - ausgabe A*. 2013; 52(1 SUPPL. 1): 89-90.
- [20] Sternberg CN, Eisen T, Tomczak P i wsp. Tivozanib in patients treatment-naive for mRCC in the TIVO-1 study. *Urologe - ausgabe A*. 2013; 52(1 SUPPL. 1): 89.
- [21] Fotivda (tivozanib hydrochloride). Regional reimbursement support dossier. Andrew Mumford. October 2018.
- [22] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01030783>, maj 2019.
- [23] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013219-37/GB>, maj 2019.
- [24] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076010>, maj 2019.
- [25] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015987-32/FR>, maj 2019.

#### **Model wykorzystany do porównania pośredniego wnioskowanej interwencji względem sunitynibu i pazopanibu**

- [26] Using a matched-adjusted indirect comparison to compare the efficacy of tivozanib versus pazopanib and sunitinib. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- [27] Meta-analiza sieciowa - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- [28] Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form. May 2017. Tivozanib.

#### **Badania RCT wykorzystane do porównania pośredniego interwencji wnioskowanej z sunitynibem i pazopanibem w zakresie skuteczności klinicznej**

- [29] Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M i wsp. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*. 2015;68:837–847.
- [30] Tomita Y, Naito S, Sassa N i wsp. Sunitinib versus sorafenib as first-line therapy followed by sorafenib and sunitinib for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with clear cell histology: A multicenter randomized trial. CROSS-J-RCC. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 6S; abstract 469), <https://meetinglibrary.asco.org/record/140164/abstract>, maj 2019.
- [31] Tomita Y, Naito S, Sassa N, Takahashi A, Kondo T, Koie T, et al. Sunitinib versus sorafenib as first-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable or intermediate MSKCC risk factors: a multicenter randomized trial, CROSS-J-RCC [Abstract]. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 502), <https://meetinglibrary.asco.org/record/90760/abstract>, maj 2019.
- [32] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01481870>, maj 2019.
- [33] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D i wsp. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731.
- [34] Motzer RJ, Hutson TE, McCann L i wsp. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370:1769–1770.

#### **Badania RCT wykorzystane do porównania pośredniego interwencji wnioskowanej z sunitynibem i pazopanibem w zakresie profilu bezpieczeństwa**

- [35] Hudes G, Carducci M, Tomczak P i wsp. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(22): 2271-2281.
- [36] Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T i wsp. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(3): 378-388.
- [37] Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL i wsp. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(6): 591-597.

- [38] Eisen T, Loembe AB, Shparyk Y i wsp. A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results. *Br J Cancer*. 2015; 113(8): 1140-1147.
- [39] Escudier B, Szczylik C, Hutson TE i wsp. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8): 1280-1289.
- [40] Tannir NM, Jonasch E, Albiges L i wsp. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016; 69(5): 866-874.
- [41] Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S i wsp. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(13): 1287-1294.
- [42] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115-124.
- [43] Negrier S, Escudier B, Lasset C i wsp. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Français d'Immunothérapie. The New England journal of medicine*, 1998.
- [44] Negrier S, Perol D, Ravaud A i wsp. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*. 2007; 110(11): 2468-2477.
- [45] Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM i wsp. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2765-2772.
- [46] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J i wsp. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061-1068.
- [47] Escudier B, Eisen T, Stadler WM i wsp. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 125-134.
- [48] Negrier S, Jager E, Porta C i wsp. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*. 2010; 27(3): 899-906.

### **B. Pierwotne badania o niższej wiarygodności**

#### **DISCONTINUATION TRIAL (AV-951-07-201)**

- [49] Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON i wsp. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1678-1685.
- [50] Nosov DA, Bhargava P, Esteves B i wsp. Final analysis of the phase 2 randomized discontinuation trial of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*. 2012. 109:9.
- [51] Nosov D, Bhargava P, Esteves WB i wsp. Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4550), <https://meetinglibrary.asco.org/record/59166/abstract>, maj 2019.
- [52] Bhargava P, Esteves B, Al-Adhami M i wsp. Activity of tivozanib (AV-951) in patients (Pts) with different histologic subtypes of renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 327), <https://meetinglibrary.asco.org/record/46389/abstract>, maj 2019.
- [53] Bhargava P, Esteves B, Nosov DA i wsp. Updated activity and safety results of a phase II randomized discontinuation trial of AV-951, a potent and selective VEGFR1, 2, and 3 kinase inhibitor, in patients with renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 suppl (abstr 5032).
- [54] Bhargava P, Esteves B, Al-Adhami M i wsp. Activity of Tivozanib (AV-951) in patients with renal cell carcinoma (RCC): Subgroup analysis from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol*. 2010; 28 suppl (abstr 4599), [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.4599](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4599), maj 2019.
- [55] Nosov DA, Bhargava P, Esteves B i wsp. Phase 2 randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib in patients with renal cell carcinoma (RCC): Results in patients randomized to tivozanib vs. placebo *Annals of oncology* 2010, 21 (SUPPL. 8): viii271.
- [56] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00502307>, maj 2019.



### **Badanie biomarkerów (AV-951-10-202)**

- [57] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01297244>, maj 2019.
- [58] Hutson T, Rathmell K, Hudes G i wsp. A phase II biomarker assessment of tivozanib in oncology (BATON) trial in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr TPS4686), <https://meetinglibrary.asco.org/record/75034/abstract>, maj 2019.

### **Badanie obserwacyjne, jednoramienne**

- [59] Staehler M, Spek A, Rodler S i wsp. Real-world results from one year of therapy with tivozanib. Kidney Cancer 2019; 3: 235-239.

### **C. Badania nieopublikowane**

- [60] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01369433>, maj 2019.
- [61] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013407-66/DE>, maj 2019.
- [62] <https://clinicaltrials.gov/show/nct01673386>, maj 2019.
- [63] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001730-33/GB>, maj 2019.
- [64] Escudier B, Steelman L, Cesic D. Patient preference for tivozanib hydrochloride or sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Taurus study. Annals of Oncology. 2012; 23 SUPPL. 9 (293).

### **D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

#### EMA

- [65] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fotivda®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_pl.pdf) (luty 2020).
- [66] Fotivda® (tivozanib) - Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa.
- [67] Assessment report. Fotivda. EMA/CHMP/437168/2017.
- [68] Lareb <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L01XE34&drug=FOTIVDA+%28TIVOZANIB%29> (luty 2020)

### **E. Opracowania (badania) wtórne**

#### Meta-analizy sieciowe

- [69] Wallis C, Klaassen Z, Bhindi B i wsp. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol (2018).
- [70] Chang X, Zhang F, Liu T i wsp. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. 2016. Oncotarget, Vol. 7, No. 13.
- [71] Larkin J, Paine A, Foley G i wsp. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(13):1915-1927.
- [72] Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Briceno-Casado MDP i wsp. Network meta-analysis of first-line antiangiogenic drugs in advanced renal cell carcinoma. European Journal of Hospital Pharmacy, Conference 2019; (Supplement 1): A24.
- [73] Manz KM, Fenchel K, Eilers A, i wsp. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2019 Dec 14. doi: 10.1007/s12325-019-01167-2. [Epub ahead of print]
- [74] Manz K, Fenchel K, Eilers A i wsp. Efficacy and safety of approved first-line tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A network meta-analysis based on phase II/III randomised clinical trials (RCTs). Journal of Clinical Oncology 2019 37 Supplement 15 <https://meetinglibrary.asco.org/record/172258/abstract> (luty 2020).
- [75] Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N i wsp. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology Oncology. 2019 doi:10.1016/j.euo.2019.09.002.
- [76] Ratto BE, Chakraborty S, Chinthapatla H i wsp. Systematic review and network meta-analysis of first-line treatments in

- mRCC. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr e16086). <https://meetinglibrary.asco.org/record/172163/abstract> (luty 2020).
- [77] Cakar E, May I, Malcolm B i wsp. PCN23 updated network meta-analysis of treatments in first-line advanced/metastatic intermediate- or poor-risk renal cell carcinoma. *Value in Health, Conference; 2019 (Supplement 3): S439*. Starsza wersja opracowania: Laliman VA, Wang X, Cawston H i wsp. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. *Value in Health* 2018, 21: S476.
- [78] Farooq MZ, Mathew J, Malik S i wsp. Risk of arterial thromboembolic events (ATEs) with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) used in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 15 <https://meetinglibrary.asco.org/record/177608/abstract> (luty 2020).

#### Przeglądy systematyczne

- [79] Takyar S, Diaz J, Sehgal M i wsp. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs*. 2016 Jun;27(5):383-397.
- [80] Coppin C, Kollmannsberger C, Le L i wsp. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1556-1563.
- [81] Minguet J, Smith KH, Bramlage CP i wsp. Targeted therapies for treatment of renal cell carcinoma: recent advances and future perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Aug;76(2):219-233.
- [82] Mihaly Z, Sztupinski Z, Surowiak P, Gyorffy B. A comprehensive overview of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12(7):857-872.
- [83] Pal SK, Bergerot PG, Figlin RA. Tivozanib: current status and future directions in the treatment of solid tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Dec;21(12):1851-1859.
- [84] Procopio G, Pignata S, Altavilla A i wsp. Role and relevance of quality indicators in the selection of first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: a position paper of the MeetURO Group. *Future Oncol*. 2019;15(22):2657-2666.
- [85] National Horizon Scanning Centre. Tivozanib for renal cell cancer, locally advanced or metastatic - first line. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). *Horizon Scanning Review*. 2011.

#### **F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

##### Badania wtórne - artykuł przeglądowy, niesystematyczny

- [86] Jamil MO, Hathaway A, Mehta A. Tivozanib: status of development. *Curr Oncol Rep*. 2015 Jun;17(6):24.
- [87] Mehta A, Sonpavde G, Escudier B. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: results and implications of the TIVO-1 trial. *Future Oncol*. 2014 Aug;10(11):1819-1826.
- [88] Garnick MB. Preserving the sanctity of overall survival for drugs approved on the basis of progression-free survival: tivozanib as a case study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3746-3748.
- [89] Cowey CL. Profile of tivozanib and its potential for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Jun 21;7:519-527.
- [90] Wong HH, Eisen T. Tivozanib for the treatment of metastatic renal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jun;13(6):649-660.
- [91] Haberkorn BC, Eskens FA. Structure, development, preclinical and clinical efficacy of tivozanib (KRN-951, AV-951). *Future Oncol*. 2013 Jan;9(1):13-20.
- [92] Hepgur M, Sadeghi S, Dorff TB i wsp. Tivozanib in the treatment of renal cell carcinoma. *Biologics*. 2013;7:139-148.
- [93] Figlin R. Tivozanib in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013 Jan;11(1):43-45.
- [94] Kim ES. Tivozanib: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1917-1923.
- [95] Gupta S, Fishman M. Progress and contrasts of the development of tivozanib for therapy of kidney cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Dec;12(18):2915-2922.
- [96] Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2018; 70: 127-137.
- [97] Escudier B, Porta C, Eisen T i wsp. The role of tivozanib in advanced renal cell carcinoma therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Nov;18(11):1113-1124.

[98] Saes L, Eskens FALM. Tivozanib: a new treatment option for renal cell carcinoma. *Drugs Today (Barc)*. 2017 Nov;53(11):609-618.

[99] Gross-Goupil M, Massard C, Ravaud A. Targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma: overview of the past year. *Curr Urol Rep*. 2012;13(1):16-23.

[100] Santoni M, Massari F, Piva F i wsp. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jun;19(9):1021-1025.

#### Badania wtórne - komentarze

[101] Laguna MP. Re: Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a phase III trial: Editorial comment. *Journal of Urology*. 2014; 192(4):1079.

[102] Taneja SS. Re: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma: Editorial comment. *Journal of Urology*. 2012; 188(6):2149-2150.

#### Badania wtórne – brak uwzględnienia analizowanej interwencji

[103] Rousseau B, Kempf E, Desamericq G i wsp. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Nov;107:44-53.

[104] Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R i wsp. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):426-436.

[105] Ma Q, Gu LY, Ren YY i wsp. Increased risk of severe infections in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2015;8:2361-2374.

#### Badania wtórne – niezgodna populacja (w meta-analizie uwzględniono zarówno badania dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych, jak również po progresji choroby z zastosowaniem czynników ukierunkowanych na VEGF i mTOR, nie wyodrębniając wyników dla tych subpopulacji)

[106] He H-L, Yao W-X. A network meta-analysis of short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma. *Bioscience Reports*. 2017;37:6 Article Number BSR20170827.

#### Badania wtórne – meta-analiza dotycząca oceny efektywności sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (brak przeprowadzenia meta-analizy sieciowej dla porównania z innymi interwencjami, uwzględniono jedynie wyniki badania o akronimie TIVO-1)

[107] Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M i wsp. Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:324-331.

[108] Kang SK, Volodarskiy A, Ohmann EL i wsp. Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 May;28(5):334-341.

#### Badania wtórne –w analizie klinicznej uwzględniono nowsza (z 2011 roku) wersję przeglądu

[109] Coppin C, Le L, Wilt TJ i wsp. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Online Publication Date: April 2008.

#### Badania wtórne – protokół badania bez podania wyników

[110] Hofmann F, Marconi LSO, Stewart F. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 2017:9 Article Number CD012796.

#### Badania wtórne –brak porównania z założonymi komparatorami

[111] Lister J, Schmidt E1, Marteau F i wsp. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. 2018. *Value in Health*. 21;S16.

#### Badania pierwotne – dawkowanie tivozanibu i analizowana populacja niezgodne z wnioskowanymi

[112] Eskens FA, de Jonge MJ, Bhargava P i wsp. Biologic and clinical activity of tivozanib (AV-951, KRN-951), a selective inhibitor of VEGF receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases, in a 4-week-on, 2-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011 Nov 15;17(22):7156-7163.

[113] Niwakawa M, Yamaguchi R, Onozawa Y i wsp. Phase I study of highly selective inhibitor of VEGFR tyrosine kinase, tivozanib,

in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Sci.* 2013 Aug;104(8):1039-1044.

[114] Chadha MK, Infante JR, Cotreau MM i wsp. A phase I QTc study of tivozanib in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30:5 SUPPL. 1 / *Molecular Cancer Therapeutics.* 2011;10(11 SUPPL. 1).

[115] Chadha MK, Infante JR, Cotreau MM i wsp. A phase I QTc study of tivozanib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl 5): abstr 445.

**Badania pierwotne – analizowana populacja niezgodna z wnioskowaną (pacjenci leczeni wcześniej sorafenibem)**

[116] Motzer RJ, Nosov D, Tomczak P i wsp. Efficacy and safety data from patients with advanced renal cell cancer treated with tivozanib hydrochloride after progression on sorafenib. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(6 SUPPL. 1):364. <https://meetinglibrary.asco.org/record/80186/abstract>, maj 2019.

[117] Molina AM, Hutson TE, Nosov D i wsp. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:87-94.

**Badania pierwotne – brak wnioskowanej populacji i interwencji**

[118] Barata PC, De Liano AG, Mendiratta P i wsp. The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer.* 2018; 119(2): 160-163.

**Badania pierwotne i wtórne – brak dostępu do pełnego tekstu**

[119] Bhargava P, Esteves B, Lipatov ON i wsp. Activity and safety of AV-951, a potent and selective VEGFR1, 2, and 3 kinase inhibitor, in patients with renal cell carcinoma: interim results of a phase II randomized discontinuation trial. *Genitourinary Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology.* 2009:abstr 283.

[120] Bhargava P, Esteves B, Al-Adhami M i wsp. Effect of hypertension, nephrectomy, and prior treatment on the efficacy of tivozanib (AV-951) in a phase II discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *Genitourinary Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology.* 2010:abstr 342.

[121] Majid N, Ismaili N, Amzerin M, Errihani H. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Current treatment and future directions. *Clinical Cancer Investigation Journal* 2013;2(3):195-201.

[122] Cavaliere C, D'Aniello C, Della Pepa C i wsp. Current and emerging treatments for metastatic renal cell carcinoma. *Current Cancer Drug Targets.* 2018; 18(5): 468-479.

**Badania pierwotne – nieadekwatna populacja – pacjenci w większości leczeni wcześniej inhibitorem VEGFR - brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia porównania pośredniego z tivozanibem**

[123] Rini BI, Escudier B, Tomczak P i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-1939.

[124] Cella D, Escudier B, Rini B i wsp. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer.* 2013;108(8):1571-1578.

[125] Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P i wsp. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552-562.

[126] Ueda T, Uemura H, Tomita Y i wsp. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(6):616-628.

[127] Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ i wsp. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer.* 2014;110(12):2821-2828.

**G. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

[128] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), maj 2019.

[129] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), maj 2019.

[130] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, maj 2019.

[131] <https://www.drugs.com/history/tivozanib.html>, maj 2019.

[132] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar®.

[133] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fotivda® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, maj 2019.

- [134] <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r>, maj 2019.
- [135] Higgins JPT, Green S. [red]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [136] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, maj 2019.
- [137] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [138] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013.
- [139] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007; 7: 10.
- [140] Biondi-Zoccai G., ed.: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer 2016.
- [141] Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. Pharmacoeconomics 2015; 33(6): 537-549.
- [142] Phillippo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Available at <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf> 2016.
- [143] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol 2012; 12: 9.
- [144] Stelmach A, Potemski P, Borówka A i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013. Nowotwory układu moczowo-płciowego.
- [145] Szczylik C. Nowe spojrzenie na ocenę skuteczności terapii celowanych zaawansowanego raka nerki – kontrowersje. OncoReview. 2011; 1(1):29-38.
- [146] Interna Szczeklika 2014 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Praca zbiorowa. Kraków 2014.
- [147] <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/182168,podsumowanie-aktualnych-wytycznych-european-association-of-urology-eau-dotyczacych-postepowania-w-przypadku-raka-nerki-2017>, maj 2019.
- [148] Młot B, Szczylik C, Rzepecki P. Seeking new prognostic and predictive factors in patients with metastatic renal cell carcinoma – apoptosis regulating factors. Współczesna Onkol. 2012;16 (1):90–93.
- [149] Wysocki P, Żołnierek J, Krzemieniecki K i wsp. Rak nerkowokomórkowy — aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2011;7(3):113–118.
- [150] Terapeutyczne programy zdrowotne 2012. Leczenie raka nerki.
- [151] <http://www.przegląd-urologiczny.pl/arttykul.php?2444>, maj 2019.
- [152] Charakterystyka produktu leczniczego Sutent®.
- [153] Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy®.
- [154] Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta®.
- [155] Charakterystyka produktu leczniczego Votrient®.
- [156] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008; 372:449-456.
- [157] van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. April 2015.
- [158] Potemski P. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka piersi leczonych lapatynibem z kapecytabiną. Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2012, 8(5), 204-208.
- [159] <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>, maj 2019.
- [160] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF i wsp. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-1813.
- [161] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Fotivda 2017.
- [162] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory Journal of Oncology. 2014;64(4):331-335.

- [163] NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tivozanib for treating renal cell carcinoma [ID591]. Committee papers. 2017.
- [164] Scottish Medicines Consortium. Tivozanib 890 micrograms and 1,340 micrograms hard capsules, (Fotivda®). 8 June 2018.
- [165] Kwias Z, Antczak A, Cieślowski W i wsp. Nowotwory nerek. Współczesna onkologia. 2002; 6(9):620-626.
- [166] Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2017.
- [167] <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-nerki-c67/>, maj 2019.
- [168] <http://www.wco.pl/zb/?m=2&id=11>, maj 2019.
- [169] Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®.
- [170] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl), maj 2019.
- [171] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl), maj 2019.
- [173] Propozycja Programu lekowego dla tiwozanibu.
- [174] National Institute for Health and Clinical Excellence. Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 21 March 2018.
- [175] Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. EJC 2013; 11 (2): 172-191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041401/>, maj 2019.
- [176] Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. Pharmacoeconomics 2011; 29(11):977-988.
- [177] Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB i wsp. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Journal of Medical Economics, 2012;15(6), 1139-1148.
- [178] [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138483/dec\\_138483\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138483/dec_138483_pl.pdf), maj 2019.

### 13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

#### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) w leczeniu I rzutu terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	34
Tabela 2. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas wolny od progresji choroby (PFS), populacja ITT [1], [2].....	39
Tabela 3. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – odpowiedź guza na leczenie <sup>^</sup> , populacja ITT [1], [2], [9]. .....	42
Tabela 4. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas przeżycia całkowitego (OS), populacja ITT [1], [2], [5], [15], [21].....	44
Tabela 5. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas przeżycia całkowitego (OS) [2], [15]. .....	45
Tabela 6. Kolejne linie leczenia wobec zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w populacji pacjentów leczonych wcześniej tiwozanibem w porównaniu do sorafenibu w ramach badania o akronimie TIVO-1, populacja ITT [1], [21].....	46
Tabela 7. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – jakość życia [1].....	48
Tabela 8. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; populacja ogólna (zdarzenia/działania niepożądane występujące u ≥10% chorych w jednym z ramion badawczych oraz wybrane zaburzenia parametrów laboratoryjnych); dane z referencji [1].....	49



Tabela 9. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do sorafenibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (ang. <i>naïve</i> ); dane z posteru dołączonego do referencji [9].	52
Tabela 10. Charakterystyka badań klinicznych o akronimie TIVO-1 i COMPARZ, wykorzystanych do porównania efektywności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26].	59
Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych tiwozanibem w badaniu o akronimie TIVO-1, uwzględniona w analizach przed i po dopasowaniu grup [26].	60
Tabela 12. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sunitynibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas wolny od progresji choroby (PFS) [26].	61
Tabela 13. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do pazopanibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas wolny od progresji choroby (PFS) [26].	61
Tabela 14. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do sunitynibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas przeżycia całkowitego (OS) [26].	61
Tabela 15. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w porównaniu do pazopanibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - czas przeżycia całkowitego (OS) [26].	62
Tabela 16. Metodologia opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych z meta-analizami sieciowymi) dotyczących porównania efektywności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, stosowanych w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	63
Tabela 17. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, które dotyczyły porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego*.	66
Tabela 18. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [69].	68
Tabela 19. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania tiwozanibu, sorafenibu i pazopanibu względem sunitynibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analzy sieciowej [69].	69
Tabela 20. Czas przeżycia całkowitego (OS) dla porównania pazopanibu względem sunitynibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analzy sieciowej [69].	70
Tabela 21. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [70].	71
Tabela 22. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania tiwozanibu względem sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego^ – wyniki meta-analzy sieciowej [70].	71
Tabela 23. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [71].	72
Tabela 24. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla sunitynibu w porównaniu do tiwozanibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analzy sieciowej [71].	72
Tabela 25. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla tiwozanibu w porównaniu do sunitynibu sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analzy sieciowej [71].	73
Tabela 26. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla tiwozanibu w porównaniu do sunitynibu i sorafenibu, w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analzy sieciowej [72].	74
Tabela 27. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [73]–[74].	75
Tabela 28. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania tiwozanibu względem sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego^ – wyniki meta-analzy sieciowej [74]-[75].	75
Tabela 29. Wyniki pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania tiwozanibu, sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wykorzystane w meta-analizie sieciowej [75].	76
Tabela 30. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania tiwozanibu, sorafenibu i pazopanibu względem sunitynibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analzy sieciowej [75].	77

Tabela 31. Czas przeżycia całkowitego (OS) dla porównania pazopanibu względem sunitynibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [75].	77
Tabela 32. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) dla porównania pazopanibu i tiwozanibu względem sunitynibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [75].	78
Tabela 33. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) dla pazopanibu w porównaniu do sunitynibu i tiwozanibu, w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [76].	78
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do sunitynibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [27].	80
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w porównaniu do pazopanibu, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [27].	80
Tabela 36. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych podczas leczenia, dla porównania tiwozanibu względem sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [70].	81
Tabela 37. Ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia podczas leczenia, dla porównania sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu względem tiwozanibu w leczeniu I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego – wyniki meta-analizy sieciowej [73]–[74].	82
Tabela 38. Tabela zestawienia działań niepożądanych (przedstawione z uwzględnieniem częstości ich występowania dla wszystkich przyczyn) [65].	87
Tabela 39. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia anakinrą, zgłoszone bezpośrednio do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> i WHO (VigiBase) [68].	98
Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	131
Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019 roku; aktualizacja: 4.02.2020).	132
Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019 roku; aktualizacja 4.02.2020).	136
Tabela 43. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	143
Tabela 44. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	145
Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie TIVO-1 [1]–[25].	150
Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania Nosov i wsp. 2012 [49]–[56].	151
Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie SWICH [29].	152
Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie CROSS-J-RCC [30]–[32] (opisane na podstawie abstraktów).	153
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie COMPARZ [33]–[34].	153
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Staehler i wsp. 2019 [59].	154
Tabela 51. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) w leczeniu I linii terapii celowanej, zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	156
Tabela 52. Analiza wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności.	158
Tabela 53. Skuteczność kliniczna tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w ocenie niezależnej komisji [49].	158
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [21]^, [49].	159
Tabela 55. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [21].	161
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa tiwozanibu w leczeniu przerzutującego raka nerkowokomórkowego - zdarzenia niepożądane [59].	



.....	162
Tabela 57. Charakterystyka i omówienie wyników opracowań (badań) wtórnych. ....	163
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TIVO-1 [1]-[25].....	168
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Nosov i wsp. 2012 [49]-[56].....	168
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SWICH [29]. ....	169
Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie CROSS-J-RCC [30]-[32]. ....	169
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie COMPARZ [33]-[34].....	169
Tabela 63. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [136]. ....	170
Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [136]. ....	170
Tabela 65. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.....	171
Tabela 66. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.....	174
Tabela 67. Porównanie charakterystyki badań klinicznych o akronimie TIVO-1 i COMPARZ, wykorzystanych do skorygowanego porównania pośredniego (MAIC) efektywności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26]. ....	176
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych o akronimie TIVO-1 i COMPARZ, wykorzystanych do skorygowanego porównania pośredniego (MAIC) efektywności klinicznej tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu, w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26]. ....	177
Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie COMPARZ oraz pierwotne i skorygowane (dopasowane) dane dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów leczonych tiwozanibem w badaniu o akronimie TIVO-1 [26].....	178
Tabela 70. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, wykorzystanych w meta-analizie sieciowej (NMA), dotyczącej porównania profilu bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	179
Tabela 71. Badania wykorzystane w poszczególnych porównaniach sieciowych dotyczących profilu bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	181
Tabela 72. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ....	181
Tabela 73. Klasyfikacja doniesień naukowych *.....	184
Tabela 74. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [136]. ....	185
Tabela 75. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [138], [139]. ....	185
Tabela 76. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	186

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji badań pierwotnych i wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) stosowanego w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. ....	137
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w porównaniu do sorafenibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	139
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w porównaniu do sunitynibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	140
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w porównaniu do pazopanibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	141
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu z wykorzystaniem sorafenibu jako wspólnego komparatora.....	142

## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwosanibu chlorowoderek jednowodny, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny [65].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [128] i *Cochrane Collaboration* [129] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby [REDACTED] a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 14.12.2018 oraz 30.05.2019 roku (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019; aktualizacja: 04.02.2020). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Wyszukiwania nie ograniczono do stopnia zaawansowania i linii leczenia; badania odpowiadające analizowanej populacji oraz interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>((kidney OR renal) AND (carcinoma OR carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia)) OR ((renal OR kidney) AND cell carcinoma) OR RCC</i>
AND	
<b>Interwencja wnioskowana (tivozanib; produkt leczniczy Fotivda®)</b>	<i>tivozanib OR fotivda OR (AV 951 OR AV951 cpd OR AV-951) OR (KRN 951 OR KRN951 OR KRN-951) OR (tivozanib hydrochloride OR tivozanib hydrochloride hydrate OR tivozanib monohydrochloride monohydrate)</i>
AND	
<b>Komparator 1 (interwencja alternatywna) – sunitynib</b>	<i>sunitinib OR sunitinib malate OR sutent OR (suo 11248 OR suo11248) OR (SU 11248 OR SU011248 OR SU 011248 OR SU-011248 OR SU11248 OR SU-11248) OR pha2909040ad</i>
AND	
<b>Komparator 2 (interwencja alternatywna) – sorafenib</b>	<i>sorafenib OR sorafenib tosylate OR nexavar OR sorafenib N-oxide OR (BAY 545-9085 OR BAY-545-9085 OR BAY 43-9006) OR (bay 43 9006 OR bay 439006 OR bay43 9006 OR bay43-9006 OR bay439006)</i>
AND	
<b>Komparator 3 (interwencja alternatywna) – pazopanib</b>	<i>pazopanib OR pazopanib hydrochloride OR vortient OR (GW 786034B OR GW786034B OR GW-786034B OR GW 780604 OR GW780604 OR GW-780604) OR (gw 786034 OR gw786034 OR gw786034x)</i>
AND	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej – tivozanibu oraz pierwotne badania kliniczne dla porównań z komparatorami]*</b>	<i>Baza PubMed: Humans; Baza Embase: Humans; AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment, Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

\*z uwagi za niewielką liczbę wyników wyszukiwania w bazach, nie stosowano ograniczeń w postaci limitów dla rodzaju badań, zastosowano jedynie ograniczenie dotyczące badań powadzonych u ludzi (ang. *humans*).

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*, dla zastosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019 roku; aktualizacja: 4.02.2020).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>							
#1	<i>(kidney OR renal) AND (carcinoma OR carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia)<sup>1,3</sup></i>  <i>kidney OR renal AND (carcinoma OR carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia)<sup>2</sup></i>	187 963	194 814	298 327	314 414	12 683	13 840
#2	<i>(renal OR kidney) AND cell carcinoma<sup>1,3</sup></i>  <i>renal OR kidney AND cell AND carcinoma<sup>2</sup></i>	58 048	60 409	91 587	96 689	3 827	4 293
#3	<i>RCC<sup>1,3</sup></i> <i>rcc<sup>2</sup></i>	13 936	14 766	24 114	25 664	1 429	1 591
#4	<b>#1 OR #2 OR #3</b>	<b>189 316</b>	<b>196 265</b>	<b>301 343</b>	<b>317 649</b>	<b>12 815</b>	<b>13 859</b>
<b>Interwencja wnioskowana (tivozanib)</b>							
#5	<i>tivozanib<sup>1,2,3</sup></i>	95	103	565	609	57	62
#6	<i>fotivda<sup>1,2,3</sup></i>	1	1	6	7	0	0
#7	<i>AV 951 OR AV951 cpd OR AV-951<sup>1,3</sup></i>  <i>(av AND 951 OR av951) AND cpd OR 'av 951'<sup>2</sup></i>	95	103	120	121	46	47
#8	<i>KRN 951 OR KRN951 OR KRN-951<sup>1,3</sup></i>  <i>krn AND 951 OR krn951 OR 'krn 951'<sup>2</sup></i>	103	111	85	85	8	8
#9	<i>tivozanib hydrochloride OR tivozanib hydrochloride hydrate OR tivozanib monohydrochloride monohydrate<sup>1,3</sup></i>  <i>(tivozanib AND hydrochloride) OR (tivozanib AND hydrochloride AND hydrate) OR (tivozanib</i>	7	7	0	20	17	17

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020
	<i>AND monohydrochloride AND monohydrate</i> <sup>2</sup>						
#10	<b>#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</b>	103	111	571	615	88	92
<b>Komparator 1 – interwencja alternatywna (sunitynib)</b>							
#11	<i>sunitinib</i> <sup>1, 2, 3</sup>	5 707	5 999	27 175	22 524	1050	1190
#12	<i>sunitinib malate</i> <sup>1, 3</sup> <i>sunitinib AND malate</i> <sup>2</sup>	5 707	5 999	473	484	77	90
#13	<i>sutent</i> <sup>1, 2, 3</sup>	5 728	6 021	2 528	2 547	111	117
#14	<i>suo 11248 OR suo11248</i> <sup>1, 3</sup> <i>suo AND 11248 OR suo11248</i> <sup>2</sup>	2	2	7	7	4	4
#15	<i>SU 11248 OR SU011248 OR SU 011248 OR SU- 011248 OR SU11248 OR SU-11248</i> <sup>1, 3</sup> <i>(su AND 11248 OR su011248 OR su) AND 011248 OR 'su 011248' OR su11248 OR 'su 11248</i> <sup>2</sup>	5 745	6 037	1 580	1588	55	65
#16	<i>pha2909040ad</i> <sup>1, 2, 3</sup>	0	0	0	0	0	0
#17	<b>#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16</b>	5 765	6 058	21 582	22 554	1061	1200
<b>Komparator 2 – interwencja alternatywna (sorafenib)</b>							
#18	<i>sorafenib</i> <sup>1, 2, 3</sup>	7 801	8 366	27 175	28 810	1 606	1 831
#19	<i>sorafenib tosylate</i> <sup>1, 3</sup> <i>sorafenib AND tosylate</i> <sup>2</sup>	7 801	8 366	90	96	29	41
#20	<i>nexavar</i> <sup>1, 2, 3</sup>	7 808	8 373	2 621	2 667	134	138
#21	<i>sorafenib N-oxide</i> <sup>1, 3</sup> <i>sorafenib AND 'n oxide</i> <sup>2</sup>	7 801	8 366	53	57	0	0
#22	<i>BAY 545-9085 OR BAY- 545-9085 OR BAY 43- 9006</i> <sup>1, 3</sup> <i>(bay AND '545 9085' OR 'bay 545 9085' OR bay) AND '43 9006</i> <sup>2</sup>	7 825	8 390	1 080	1 088	-	-
#23	<i>bay 43 9006 OR bay 43- 9006 OR bay 439006 OR bay43 9006 OR bay43-</i>	7 833		108	108	-	-

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020
	<i>9006 OR bay439006<sup>1,3</sup></i>  <i>((bay AND 43 AND 9006 OR bay) AND 439006 OR bay43) AND 9006 OR 'bay43 9006' OR bay439006<sup>2</sup></i>						
#24	<b>#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23<sup>1,2</sup></b>  <b>#18 OR #19 OR #20 OR #21<sup>3</sup></b>	7 840	8 405	27 195	28 830	1 609	1 834
<b>Komparator 3 – interwencja alternatywna (pazopanib)</b>							
#25	<i>pazopanib<sup>1,2,3</sup></i>	1 553	1 696	7 074	7 638	500	560
#26	<i>pazopanib hydrochloride<sup>1,3</sup></i>  <i>pazopanib AND hydrochloride<sup>2</sup></i>	22	26	25	25	34	37
#27	<i>votrient<sup>1,2,3</sup></i>	1 555	1 698	536	543	31	32
#28	<i>GW 786034B OR GW786034B OR GW- 786034B OR GW- 780604 OR GW780604 OR GW-780604<sup>1,3</sup></i>  <i>(gw AND 786034b OR gw786034b OR 'gw 786034b' OR gw) AND 780604 OR gw780604 OR 'gw 780604'<sup>2</sup></i>	1 553	1 696	0	0	15	15
#29	<i>gw 786034 OR gw786034 OR gw786034x<sup>1,3</sup></i>  <i>gw AND 786034 OR gw786034 OR gw786034x<sup>2</sup></i>	25	25	403	407	45	49
#30	<i>sb710468 OR sb710468a<sup>1,2,3</sup></i>	0	0	0	0	1	1
#31	<b>#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30</b>	1 558	1 701	6 714	7 645	502	562
<b>Interwencja wnioskowana (tiwozanib) vs komparator 1 (sunitynib) - pierwotne badania kliniczne</b>							
#32	<b>#4 AND #10 AND #17</b>	29	32	285	309	13	13
#33	<b>#32*^</b>	23	24	66	69	11	11
<b>Interwencja wnioskowana (tiwozanib) vs komparator 2 (sorafenib) - pierwotne badania kliniczne</b>							
#34	<b>#4 AND #10 AND</b>	37	39	320	338	32	36

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020	30.05.2019	Aktualizacja 4.02.2020
	#24						
#35	#34*^	30	33	89	91	30	34
<b>Interwencja wnioskowana (tiwozanib) vs komparator 3 (pazopanib) - pierwotne badania kliniczne</b>							
#36	#4 AND #10 AND #31	23	26	253	275	9	9
#37	#36*^	18	19	56	60	7	7
<b>Interwencja wnioskowana (tiwozanib) - pierwotne i wtórne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie</b>							
#38	#4 AND #10	68	75	398	429	47	51
#39	#38***^	47	51	136	143	46	50
<b>Komparator 2 (sorafenib) vs pozostałe komparatory (sunitynib, pazopanib) – pierwotne badania kliniczne [wyszukiwanie pod kątem badań przydatnych do porównania pośredniego z zastosowaniem wspólnego komparatora (sorafenibu)]</b>							
#40	#24 AND (#17 OR #31)	1 770	1 802	10 483	10 798	282	301
#41	#4 AND #40	1 035	1 053	5 501	5 658	214	224
#42	#41***^	25	26	94	84	212	216

\* zastosowane filtry dla badań pierwotnych: baza PubMed = Humans; baza Embase = Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

\*\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych: baza PubMed = Humans; baza Embase = Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

\*\*\* zastosowane filtry dla badań pierwotnych: baza PubMed = Humans; Randomized controlled trial, Controlled clinical trial; baza Embase = Humans, Randomized controlled trial, Controlled clinical trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badanie randomizowane pozwalające na bezpośrednie porównanie tiwozanibu z sorafenibem w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczonych I linią terapii celowanej. Zidentyfikowano również dwie próby kliniczne opisane w ramach badań o niższej wiarygodności oraz opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie tiwozanibu z pozostałymi komparatorami (sunitynibem i pazopanibem), w związku z czym rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – sorafenib. Ostatecznie zdecydowano o porównaniu efektywności klinicznej pomiędzy tiwozanibem a sunitynibem i pazopanibem, w oparciu o wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych w materiałach dostarczonych przez Zamawiającego oraz w oparciu o wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych (meta-analiz sieciowych).

### 14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTORNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (data ostatniego wyszukiwania: 30.05.2019 roku; aktualizacja 4.02.2020).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik	
			30.05.2019	4.02.2020
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>				
Agency for Healthcare Research and Quality	#1	<i>tivozanib</i>	0	20
Centre for Reviews and Dissemination	#1	<i>tivozanib</i>	2	2
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>tivozanib</i>	71	71
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>tivozanib</i>	1	3
Health Canada	#1	<i>tivozanib</i>	0	1
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>tivozanib</i>	0	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>tivozanib</i>	9	9
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>tivozanib</i>	5	5
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>tivozanib</i>	20	3
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>tivozanib</i>	0	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>tivozanib</i>	0	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>tivozanib</i>	0	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>tivozanib</i>	0	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB)	#1	<i>tivozanib</i>	0	0
Trip Database	#1	<i>tivozanib</i>	101	104
<b>Badania pierwotne</b>				
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>tivozanib</i>	33	34
EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>tivozanib</i>	12	12
American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a>	#1	<i>tivozanib</i>	45	46
European Society for Medical Oncology (ESMO) <a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a>	#1	<i>tivozanib</i>	1	0
American Cancer Society (ACS) <a href="http://www.cancer.org/">http://www.cancer.org/</a>	#1	<i>tivozanib</i>	0	0

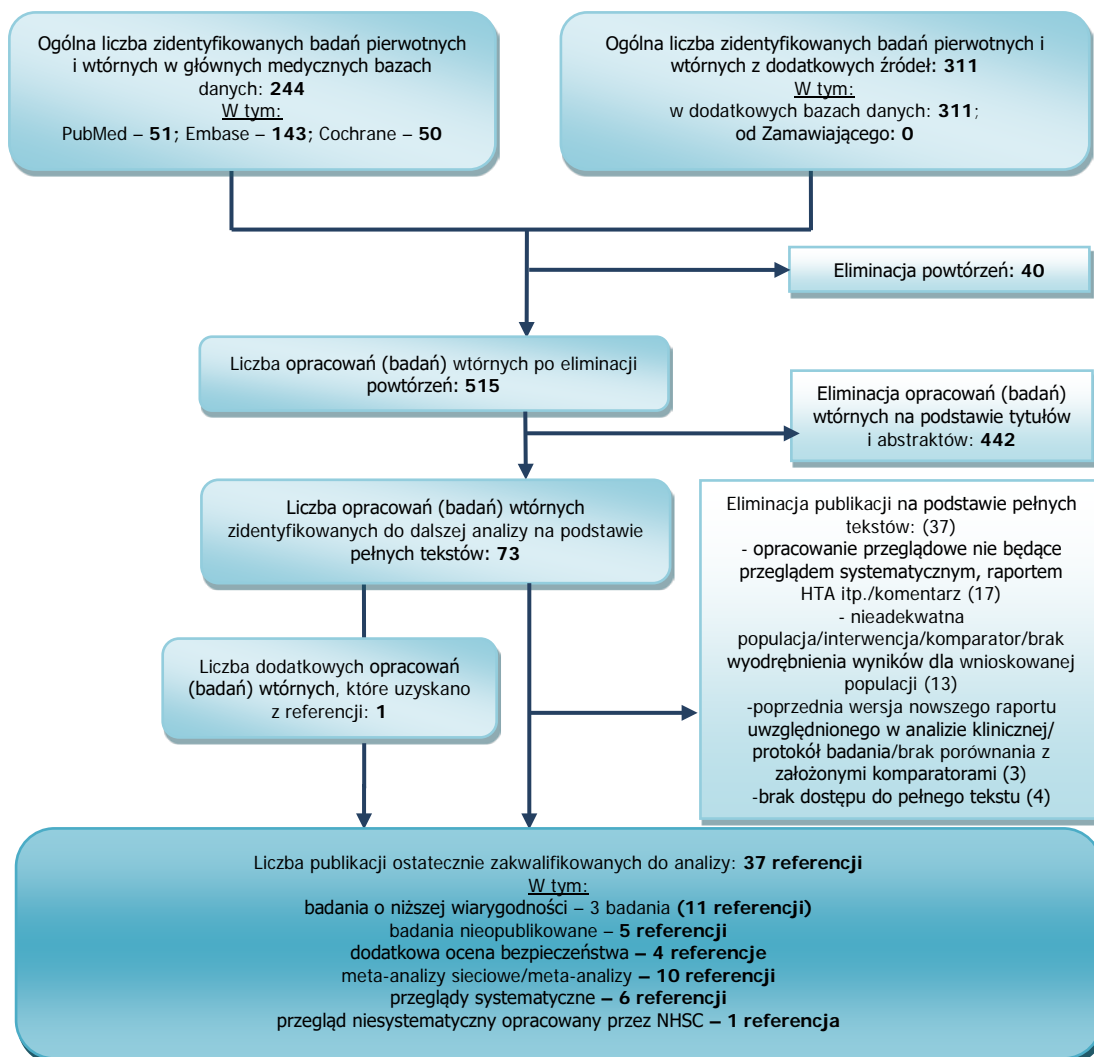
**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz abstrakty konferencyjne, kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.



### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej tiwozanibu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dla tiwozanibu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych [aktualizacja 4.02.2020]



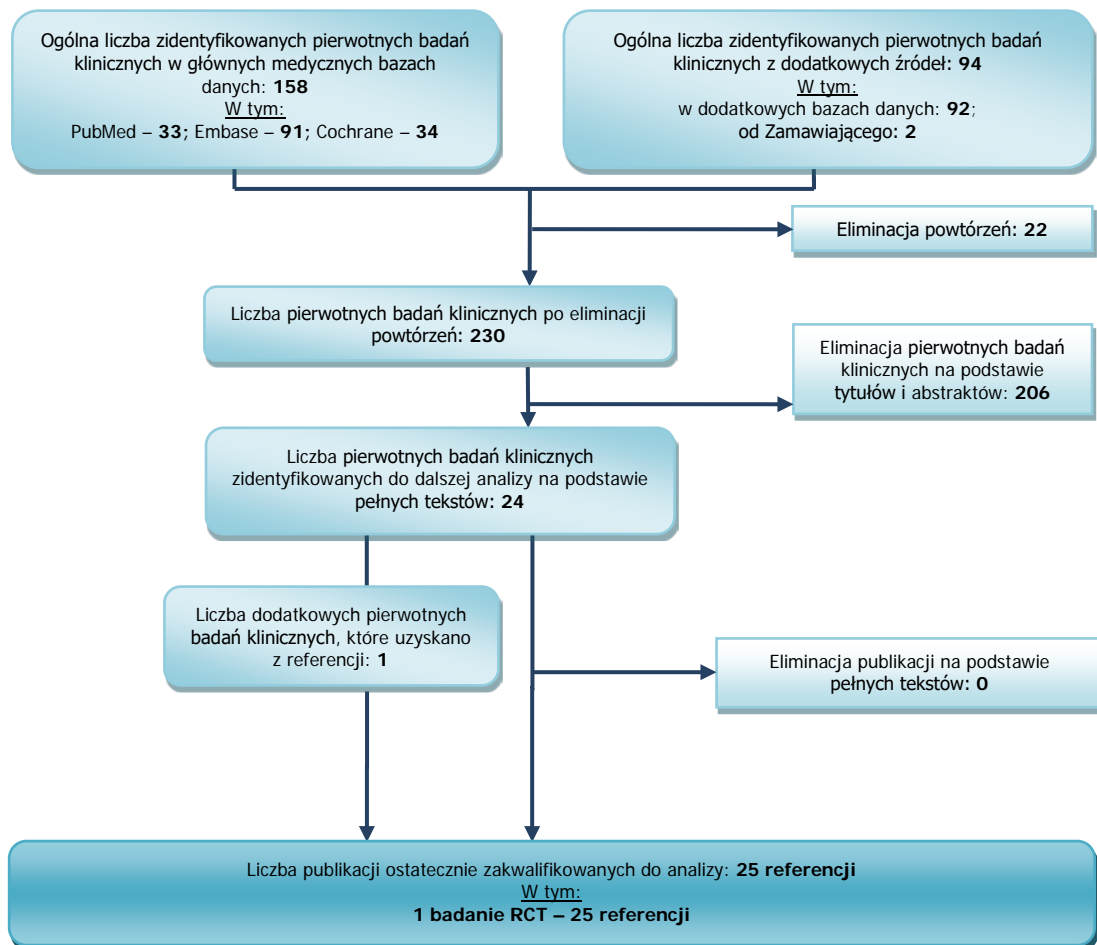
Schemat 1. Diagram selekcji badań pierwotnych i wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) stosowanego w leczeniu I linii terapii celowanej

zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 3 badania o niższej wiarygodności - badanie RCT, które ze względu na schemat badania oraz niezgodny z założonym komparator przedstawiono w ramach badań o niższej wiarygodności (badanie Nosov i wsp. 2012), opisane w 8 referencjach [49]-[56], jednoramienne badanie biomarkerów opisane w dwóch referencjach [57]-[58] oraz jednoramienne badanie obserwacyjne [59] opisane w 1 referencji;
- 2 badania nieopublikowane opisane w 5 referencjach [60]-[61], [62]-[64], dotyczące stosowania tiwozanibu w populacji pacjentów leczonych I linią terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego,
- 4 referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa tiwozanibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - ChPL Fotivda® [65] i EPAR [66], Raport Oceniający Fotivda® [67], raporty dotyczące działań niepożądanych z strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [68];
- 16 opracowań wtórnych - 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową/meta-analizą [69], [70], [71], [72], [73]-[74], [75], [76], [77], [78], 6 przeglądów systematycznych bez meta-analazy [79], [80], [81], [82], [83], [84] oraz jeden przegląd niesystematyczny opracowany przez NHSC (ang. *National Horizon Scanning Centre*) [85], dotyczące zastosowania tiwozanibu w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

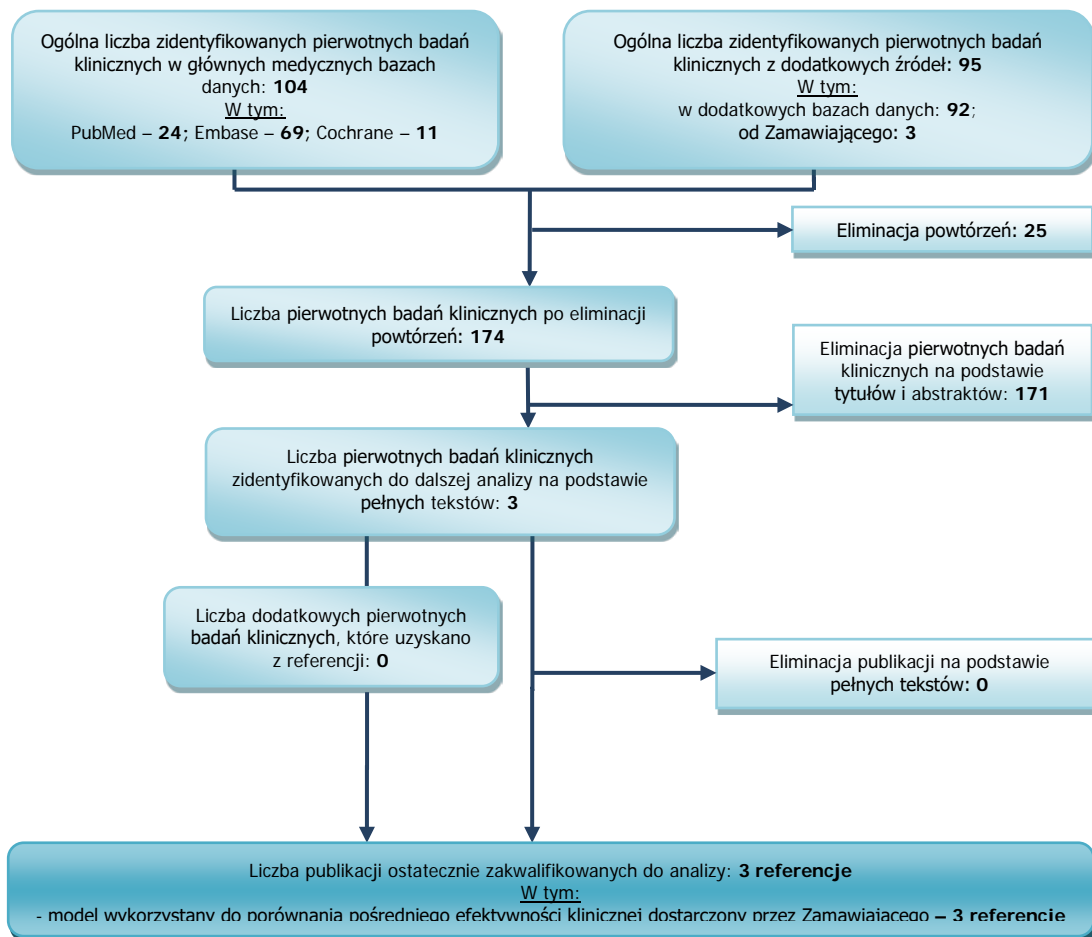
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem komparatora (sorafenib) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych [aktualizacja 4.02.2020]



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w porównaniu do sorafenibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie TIVO-1, bezpośrednio porównujące tiwozanib z sorafenibem w leczeniu I rzutu terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, opisane w 25 referencjach [1]-[25].

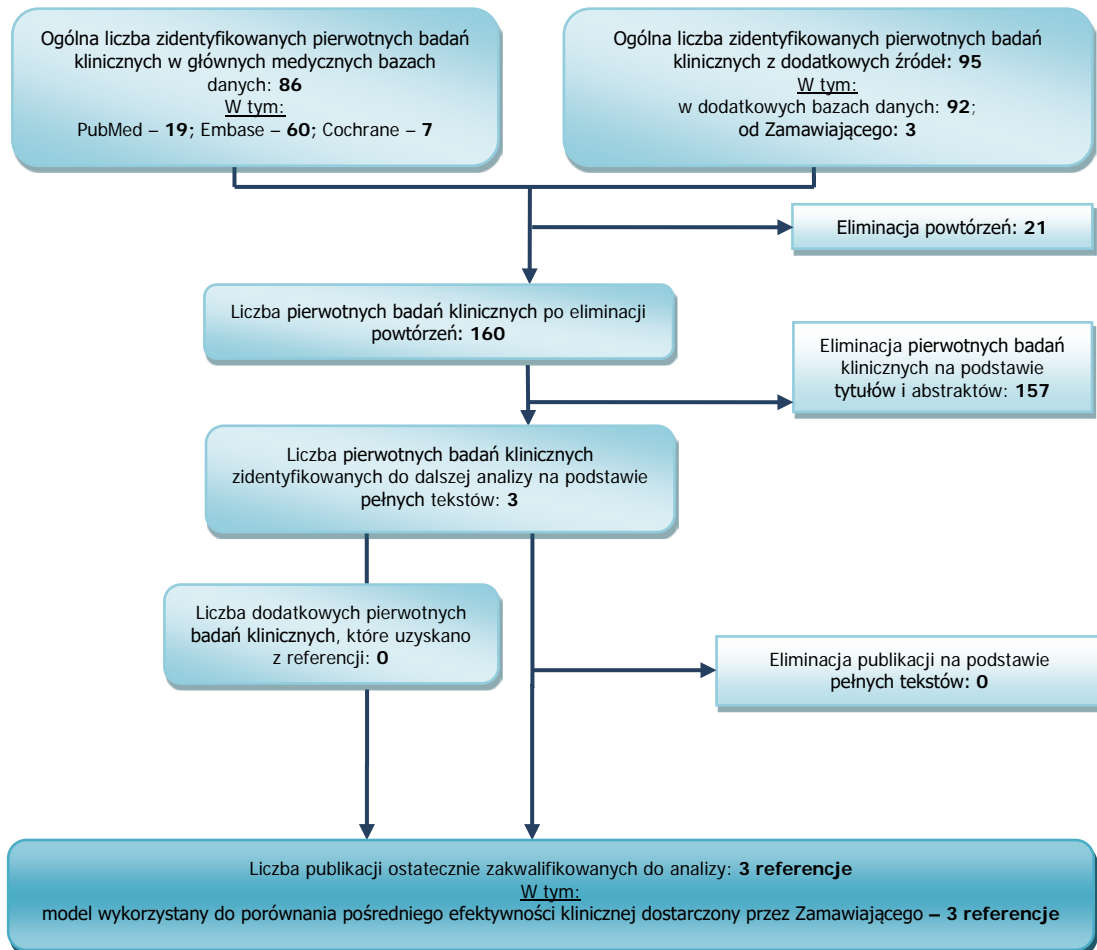
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem komparatora (sunitynib) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych [aktualizacja 4.02.2020]



Schemat 3. Diagram selekcji **pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w porównaniu do sunitynibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań, które pozwoliłyby na przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tiwozanibu i sunitynibu w populacji pacjentów leczonych I linią terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Uzyskano jednak 3 referencje od Zamawiającego, w których przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tiwozanibu względem sunitynibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26]-[28].

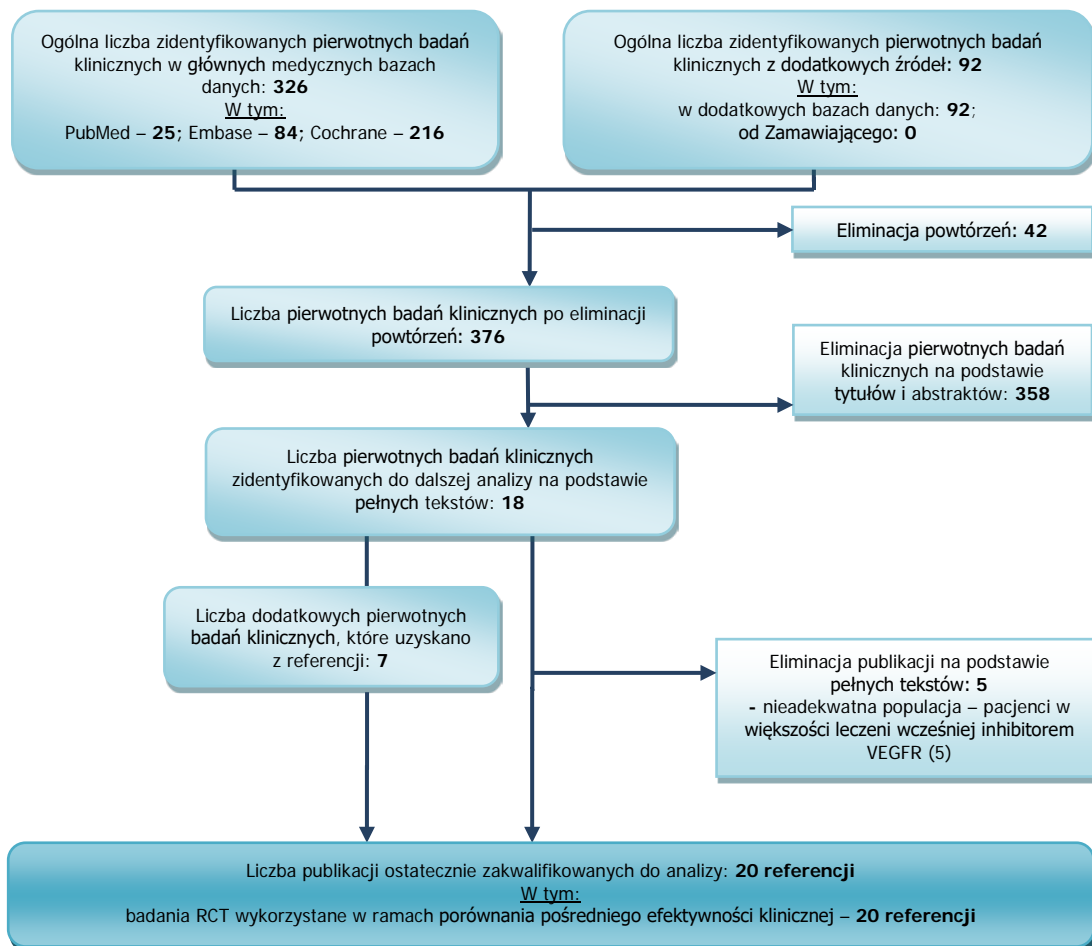
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem komparatora (pazopanib) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych [aktualizacja 4.02.2020]



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w porównaniu do pazopanibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań, które pozwoliłyby na przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tiwozanibu i pazopanibu w populacji pacjentów leczonych I linią terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Uzyskano jednak 3 referencje od Zamawiającego, w których przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tiwozanibu względem pazopanibu w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [26]-[28].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu z wykorzystaniem sorafenibu jako wspólnego komparatora [aktualizacja 4.02.2020]



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu z wykorzystaniem sorafenibu jako wspólnego komparatora.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano badania RCT potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności tiwozanibu względem sunitynibu i pazopanibu z wykorzystaniem sorafenibu jako wspólnego komparatora oraz badania RCT [29]-[48], na podstawie których przeprowadzone zostało porównanie wnioskowanej interwencji względem komparatorów (sunitynib i pazopanib) w dokumentacji dostarczonej przez Zamawiającego [26]-[28].

## 14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania tiwozanibu (Fotivda®) w porównaniu do komparatorów (sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu) w leczeniu I linii terapii celowanej pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z wyjątkiem:

- badań w których tiwozanib lub komparatory stosowano:
  - w kombinacji z innymi lekami,
  - w innym wskazaniu niż I linia terapii celowanej,
  - porównywano z lekami nie wybranymi na komparatory,
  - stosowano w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL Fotivda® (tiwozanib) [65], Nexavar® (sorafenib) [132], Sutent® (sunitynib) [152] oraz Votrient® (pazopanib) [155],
  - stosowano w populacji pacjentów poniżej 18. roku życia,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą),
- opracowań farmakoeconomicznych i kosztowych,
- badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 43. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®) w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania wtórne - artykuły przeglądowe, niesystematyczne	[86]-[100]
Badania wtórne - komentarze	[101]-[102]
Badania wtórne – brak uwzględnienia analizowanej interwencji	[103]-[105]
Badania wtórne – niezgodna populacja (w meta-analizie uwzględniono zarówno badania dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych, jak również po progresji choroby z zastosowaniem czynników ukierunkowanych na VEGF i mTOR, nie wyodrębniając wyników dla tych subpopulacji)	[106]
Badania wtórne – meta-analiza dotycząca oceny efektywności sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (brak przeprowadzenia meta-analizy sieciowej dla porównania z innymi interwencjami)	[107]-[108]
Badania wtórne –w analizie klinicznej uwzględniono nowszą (z 2011 roku) wersję przeglądu	[109]
Badania wtórne – protokół badania bez podania wyników, brak porównania z założonymi komparatorami	[110]-[111]
Badania pierwotne – dawkowanie tiwozanibu i analizowana populacja niezgodne z wnioskowanymi	[112]-[115]
Badania pierwotne – analizowana populacja niezgodna z wnioskowaną (pacjenci leczeni wcześniej sorafenibem)	[116]-[117]
Badania pierwotne – brak wnioskowanej populacji i interwencji	[118]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania pierwotne i wtórne – brak dostępu do pełnego tekstu	[119]-[122]
Badania pierwotne – nieadekwatna populacja – pacjenci w większości leczeni wcześniej inhibitorem VEGFR - brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia porównania pośredniego z tiwozanibem	[123]-[127]

### 14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktów Leczniczych Fotivda® (tiwozanib) [65], Nexavar® (sorafenib) [132], Sutent® (sunitynib) [152] oraz Votrient® (pazopanib) [155] została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [133].



## 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 44. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>					
<p><b>Badanie RCT o akronimie TIVO-1 (AV-951-09-301) [1]-[25]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe [76 ośrodków w 15 krajach – głównie Europy Wschodniej (88%)], randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym, typu IIA<sup>^</sup>, badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).  <u>Czas badania</u>: rekrutacja pacjentów do badania w okresie luty-sierpień 2010.</p> <p>Sponsor: <i>AVEO Oncology and Astellas</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne (w odniesieniu do braku zamaskowania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z komponentą jasnokomórkową, wcześniej nieleczeni lub leczeni systemowo z zastosowaniem immunoterapii, chemioterapii lub terapii hormonalnej.</p> <p>Grupa badana: tiwozanib, N=260;                      Grupa kontrolna: sorafenib, N=257.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 1 cykl podań tiwozanibu obejmował: tiwozanib podawany doustnie w dawce 1,5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy.</li> <li>- grupa kontrolna: 1 cykl podań sorafenibu obejmował: sorafenib podawany doustnie w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 800 mg) przez 4 tygodnie.</li> </ul> <p>Obydwa leki były podawane w opisanych cyklach do czasu: progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności, zgonu lub innych przyczyn przerwania leczenia, planowany okres leczenia wynosił 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku nadmiernej toksyczności leczenia dozwolone były modyfikacje dawki: redukcja dawki tiwozanibu do 1 mg na dobę oraz sorafenibu do 400 mg raz na dobę, a następnie do 400 mg co drugi dzień.</p> <p><u>Planowany okres obserwacji</u>: do 26 miesięcy (co najmniej 24 miesiące) .</p>	<p><u>Skuteczność</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas wolny od progresji (PFS) – główny punkt końcowy,</li> <li>- czas przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>- ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST,</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>- ocena jakości życia,</li> <li>- objawy specyficzne dla nerek,</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Grupa badana</u>: z 260 pacjentów leczenie przerwało 154 chorych (59%) z następujących powodów: progresja choroby (N=107), zdarzenia niepożądane (N=19), zgon (N=12), wycofanie zgody (N=5), brak skuteczności (N=4), inne powody (N=7).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: z 257 pacjentów leczenie przerwało 192 (75%) chorych z następujących powodów: progresja choroby (N=153), zdarzenia niepożądane (N=18), zgon (N=9), wycofanie zgody (N=3), brak skuteczności (N=3), inne powody (N=5), brak stosowania się do zaleceń lekarskich (N=1).</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci <math>\geq 18</math>. roku życia z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (nawrót lub obecność przerzutów) z komponentą jasnokomórkową,</li> <li>- mierzalna choroba według kryteriów RECIST,</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>) wynoszący 0 lub 1,</li> <li>- prawidłowe funkcjonowanie układu krwiotwórczego, wątroby i nerek,</li> <li>- pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i>) lub leczeni wcześniej systemowo z zastosowaniem immunoterapii, chemioterapii lub terapii hormonalnej,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu; wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa podawana jako leczenie adiuwantowe po nefrektomii była liczona jako wcześniejsza terapia w przypadku gdy miała miejsce w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza terapia ukierunkowana na VEGF lub mTOR,</li> <li>- poważna choroba sercowo-naczyniowa (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego lub zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania),</li> <li>- do badania mogli być kwalifikowani chorzy z przerzutami do mózgu, jeśli były one stabilne w okresie co</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>					
					najmniej 3 miesiące od wcześniejszego leczenia.
<b>Badanie RCT; Nosov i wsp. 2012 (AV-951-07-201) [49]-[56]</b>	<p>Wieloośrodkowe (Indie, Rosja, Ukraina) badanie randomizowane o charakterze odstawienia leku (ang. <i>discontinuation</i>), podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo, fazy II, w układzie równoległym, typu IIA<sup>^</sup>, nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>; z uwagi na porównanie z placebo najprawdopodobniej <i>superiority</i>).</p> <p><u>Czas badania:</u> rekrutacja pacjentów do badania w okresie październik 2007-lipiec 2008.</p> <p>Sponsor: <i>AVEO Pharmaceuticals</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ niejasne (w odniesieniu do metody randomizacji) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej nieleczeni lub leczeni wcześniej systemowo bez zastosowania terapii ukierunkowanej na VEGF.</p> <p>W początkowej fazie otwartej wszyscy chorzy (N=272) otrzymywali tiwozanib przez 16 tygodni. Następnie 78 chorych z <math>\geq 25\%</math> zmniejszeniem guza kontynuowało przyjmowanie tiwozanibu, natomiast 76 zakończyło leczenie (z powodu progresji lub innych przyczyn). Pozostałych 118 pacjentów z mniejszą niż 25% zmianą rozmiaru guza losowo przydzielono do grup otrzymujących: Grupa badana: tiwozanib, N=61; Grupa kontrolna: placebo, N=57.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>W początkowej fazie otwartej wszyscy chorzy otrzymywali tiwozanib doustnie w dawce 1,5 mg raz na dobę (1 cykl podań obejmował podawanie leku przez 3 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy).</p> <p>Faza randomizowana: - grupa badana: tiwozanib podawany jak w fazie otwartej, - grupa kontrolna: placebo podawane doustnie.</p> <p>W fazie otwartej tiwozanib podawano przez 16 tygodni, w fazie randomizowanej tiwozanib/ placebo podawano przez 12 tygodni.</p> <p>Dozwolona była redukcja dawki tiwozanibu do 1,0 mg/dobę w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia <math>\geq 3</math>.</p> <p>Okres obserwacji: 28 tygodni.</p>	<p>Skuteczność: - główne punkty końcowe: profil bezpieczeństwa, - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi po zakończeniu fazy otwartej badania, - odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po zakończeniu fazy RCT, - czas wolny od progresji (PFS).</p>	<p><u>Grupa badana:</u> z 61 pacjentów leczenie przerwało 26 (42,6%) chorych z następujących powodów: progresja (N=23), inne powody (N=3).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> z 57 pacjentów 24 chorych rozpoczęło leczenie tiwozanibem z powodu progresji choroby, dodatkowo przyjmowanie placebo przerwało 9 (15,8%) chorych z następujących powodów: progresja (N=2), inne powody (N=7).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci <math>\geq 18</math>. roku życia z histologicznie/ cytologicznie potwierdzonym, zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (nawrót lub obecność przerzutów) lub pierwotnym, nieoperacyjnym rakiem nerkowokomórkowym,</li> <li>- mierzalna choroba,</li> <li>- stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynoszący <math>\geq 70\%</math>,</li> <li>- prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek,</li> <li>- pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i>) lub leczeni wcześniej systemowo bez zastosowania terapii ukierunkowanej na VEGF,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza terapia ukierunkowana na VEGF,</li> <li>- przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub klinicznie objawowe przerzuty,</li> <li>- poważna choroba sercowo-naczyniowa (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub aktywna klinicznie, objawowa niewydolność lewej komory serca).</li> </ul>
<b>Badanie RCT o akronimie SWICH [29]</b>	<p>Wieloośrodkowe (72 ośrodki kliniczne), randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym w leczeniu I linii, w układzie skrzyżowanym w II linii, typu IIA<sup>^</sup>, badanie typu <i>non-inferiority</i>.</p> <p><u>Czas badania:</u> rekrutacja pacjentów do badania w okresie</p>	<p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej nieleczeni.</p> <p>W badaniu pacjentów randomizowano do grup przyjmujących sorafenib i sunitynib w leczeniu I linii, po progresji choroby/zakończeniu leczenia z powodu toksyczności, pacjenci otrzymywali krzyżowo sunitynib lub sorafenib. W tabeli podano informacje dotyczące leczenia I linii (porównanie sorafenib vs sunitynib).</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas wolny od progresji (PFS) – główny punkt końcowy,</li> <li>- czas przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby,</li> <li>- czas do progresji choroby,</li> <li>- czas do niepowodzenia leczenia</li> </ul>	<p><u>Grupa badana:</u> ze 182 pacjentów leczenie przerwało 161 (88%) chorych z następujących powodów: progresja (N=105), zdarzenia niepożądane (N=19), zgon (N=4), wycofanie zgody (N=7), pogorszenie stanu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek w zakresie 18-85 lat,</li> <li>- zaawansowany/przerzutowy rak nerkowokomórkowy,</li> <li>- pacjenci niekwalifikujący się do terapii cytokinami,</li> <li>- brak wcześniejszej terapii systemowej,</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1,</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>					
	<p>luty 2009-grudzień 2011.</p> <p>Sponsor: <i>German Cancer Society (DKG)</i> przy udziale grantu finansowanego przez <i>Bayer HealthCare</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ wysokie (w odniesieniu do braku zamaskowania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Grupa badana: sorafenib, N=182; Grupa kontrolna: sunitynib, N=183.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: 1 cykl podań sorafenibu obejmował: sorafenib podawany doustnie w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 800 mg) przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.</p> <p>- grupa badana: 1 cykl podań sunitynibu obejmował: sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.</p> <p>Obydwa leki były podawane w opisanych cyklach do czasu progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. W przypadku progresji choroby lub zakończenia leczenia z powodu nadmiernej toksyczności, po 1-4 tygodniowym okresie wymywania rozpoczynano terapię II linii z zastosowaniem drugiego z leków (krzyżowo).</p> <p>W przypadku nadmiernej toksyczności leczenia dozwolone były modyfikacje dawki: redukcja dawki sunitynibu do 25 mg na dobę oraz sorafenibu do 400 mg co drugi dzień.</p> <p>Okres obserwacji: w momencie zbierania danych średni okres obserwacji (od ostatniego podania leku) wyniósł 10,3 miesiąca.</p>	<p>I linii, -ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>zdrowia (N=3), inne powody (N=9), powody nieznane (N=16) a 5 chorych nie otrzymało planowanej terapii.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> ze 183 pacjentów leczenie przerwało 156 (85%) chorych z następujących powodów: progresja (N=91), zdarzenia niepożądane (N=26), zgon (N=3), wycofanie zgody (N=6), pogorszenie stanu zdrowia (N=5), inne powody (N=12), powody nieznane (N=13) a 7 chorych nie otrzymało terapii.</p>	<p>- co najmniej jedna mierzalna zmiana według kryteriów RECIST, - korzystne lub pośrednie rokowanie w skali MSKCC, - prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek, - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -poważna lub niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa, -aktywna, ciężka infekcja, -objawowe przerzuty do mózgu.</p>
<p><b>Badanie RCT o akronimie CROSS-J-RCC [30]-[32] (opisane na podstawie abstraktów)</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (39 ośrodków), prowadzone w Japonii, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym w leczeniu I linii, w układzie skrzyżowanym w II linii, typu IIA<sup>^</sup>, nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority czy non-inferiority</i>).</p> <p><u>Czas badania:</u> rekrutacja pacjentów do badania w okresie luty 2010-lipiec 2012.</p> <p>Sponsor: <i>Yamagata University</i>.</p>	<p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, jasnokomórkowym, wcześniej nieleczeni.</p> <p>W badaniu pacjentów randomizowano do grup przyjmujących sorafenib i sunitynib w leczeniu I linii, po progresji choroby/zakończeniu leczenia z powodu toksyczności pacjenci otrzymywali krzyżowo sunitynib lub sorafenib. W tabeli podano informacje dotyczące leczenia I linii.</p> <p>Grupa badana/kontrolna: sorafenib, N=63; Grupa kontrolna/badana: sunitynib, N=57.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - 1 cykl podań sorafenibu obejmował: sorafenib</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - czas wolny od progresji (PFS) - główny punkt końcowy, -czas przeżycia całkowitego (OS), -ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Nie podano (badanie opisane jedynie w postaci abstraktów).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek w zakresie 20-80 lat, -brak wcześniejszej terapii systemowej, -rak jasnokomórkowy, -stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-1, - mierzalna choroba według kryteriów RECIST, - korzystne lub pośrednie rokowanie w skali MSKCC, -histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy, -brak choroby niedokrwiennej serca, - prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>					
	<p>Badanie częściowo opublikowane (w postaci abstraktów).</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (wynikające z braku opisu pełnej metodyki badania), wysokie (w odniesieniu do braku zamaskowania).</p>	<p>podawany doustnie w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 800 mg) przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.</p> <p>- 1 cykl podań sunitynibu obejmował: sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.</p> <p>Obydwa leki były podawane w opisanych cyklach do czasu progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. W przypadku progresji choroby lub zakończenia leczenia z powodu nadmiernej toksyczności, rozpoczynano terapię II linii z zastosowaniem drugiego z leków (krzyżowo).</p> <p>Okres obserwacji: do 36 miesięcy.</p>			<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-inny nowotwór złośliwy w historii choroby,</li> <li>-przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego,</li> <li>-poważna choroba sercowo-naczyniowa,</li> <li>-historia zaburzeń naczyniowo-mózgowych, w tym przemijający napad niedokrwienności,</li> <li>-ciąża,</li> <li>-wcześniejsze leczenie raka nerkowokomórkowego.</li> </ul>
<p><b>Badanie RCT o akronimie COMPARZ [33]-[34]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki w 14 krajach), randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym, typu IIA<sup>^</sup>, badanie typu <i>non-inferiority</i>.</p> <p><u>Czas badania:</u> rekrutacja pacjentów do badania w okresie sierpień 2008-wrzesień 2011.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline Pharmaceuticals</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ niejasne (w odniesieniu do braku zamaskowania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, z komponentą jasnokomórkową, wcześniej nieleczeni.</p> <p>Grupa badana: pazopanib, N=557; Grupa kontrolna: sunitynib, N=553.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 1 cykl podań pazopanibu obejmował: pazopanib podawany doustnie w dawce 800 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.</li> <li>- grupa kontrolna: 1 cykl podań sunitynibu obejmował: sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.</li> </ul> <p>Obydwa leki były podawane w opisanych cyklach do czasu: progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>W przypadku nadmiernej toksyczności leczenia dozwolone były modyfikacje dawki: redukcja dawki pazopanibu do 400 mg na dobę oraz sunitynibu do 25 mg na dobę.</p> <p>Okres obserwacji: do czasu progresji lub zgonu, zbieranie danych zakończono 21 maja 2012 roku (dotyczące PFS) oraz 30 września 2013 roku (dotyczące OS).</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas wolny od progresji (PFS) – główny punkt końcowy,</li> <li>-czas przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>-wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>-ocena jakości życia,</li> <li>-ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Grupa badana:</u> z 557 pacjentów leczenie przerwało 486 (87%) chorych z następujących powodów: progresja (N=288), zdarzenia niepożądane (N=128), zaburzenia protokołu badania (N=4), decyzja badacza (N=28), wycofanie zgody (N=37), utrata z okresu obserwacji (N=1).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> z 553 pacjentów leczenie przerwało 483 (87%) chorych z następujących powodów: progresja (N=302), zdarzenia niepożądane (N=102), zaburzenia protokołu badania (N=6), decyzja badacza (N=36), wycofanie zgody (N=37), utrata z okresu obserwacji (N=0).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci <math>\geq 18</math>. roku życia z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową,</li> <li>-pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. <i>naive</i>) terapią systemową,</li> <li>- mierzalna choroba według kryteriów RECIST,</li> <li>-stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynoszący co najmniej 70,</li> <li>- prawidłowe funkcjonowanie organów,</li> <li>-pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-przerzuty do mózgu,</li> <li>- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</li> <li>- zaburzenia sercowe lub naczyniowe w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>					
<b>Badania nierandomizowane</b>					
<p><b>Badanie biomarkerów; AV-951-10-202 [57]-[58], [21]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (25 ośrodków w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych), nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej, typu IID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Czas badania:</u> brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>AVEO Pharmaceuticals, Inc.</i></p> <p>Badanie częściowo opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej nieleczeni lub leczeni z zastosowaniem nie więcej niż jednej wcześniejszej terapii (z wykluczeniem terapii celowanej ukierunkowanej na VEGF lub mTOR).</p> <p>Grupa badana: tiwozanib, N=105.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>1 cykl podań tiwozanibu obejmował: tiwozanib podawany doustnie w dawce 1,5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: do 8 miesięcy.</p>	<p>-ocena zastosowania biomarkerów i ich korelacji ze skutecznością kliniczną/bezpieczeństwem stosowania tiwozanibu w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych tiwozanibem,</p> <p>-ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie 6-miesięcy leczenia,</p> <p>-wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),</p> <p>-ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci <math>\geq 18</math>. roku życia z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (nieresekcyjny lokalny nawrót lub obecność przerzutów) z komponentą jasnokomórkową,</li> <li>-wcześniejsza nefrektomia,</li> <li>- mierzalna choroba według kryteriów RECIST (wersja 1),</li> <li>-stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1 i przewidywana długość życia co najmniej 3 miesiące,</li> <li>-nie więcej niż jedna wcześniejsza systemowa terapia wobec raka nerkowokomórkowego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza terapia ukierunkowana na VEGF lub mTOR,</li> <li>-nowotwory ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do mózgu, -ciąża,</li> <li>-zaburzenia hematologiczne, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych,</li> <li>-poważna choroba sercowo-naczyniowa (niewydolność lewej komory serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, niestabilna lub poważna choroba wieńcowa, ciężka arytmia komorowa lub arytmia wymagająca stosowania leków antyarytmicznych, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych w okresie 6 poprzedzających miesięcy),</li> <li>-niegojące się rany, złamania kości lub wrzody skórne,</li> <li>-nieprawidłowa rekonwalescencja po zabiegu chirurgicznym mającym miejsce w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>-znaczące zdarzenia zakrzepowozatorowe, w okresie w okresie 6</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>					
					poprzedzających miesięcy, -konieczność hemodializy lub dializy otrzewnowej.
<b>Staeherl i wsp. 2019 [59]</b>	Jednoośrodkowe (Monachium, Niemcy), obserwacyjne badanie jednoramienne, typu IVB <sup>^</sup> .  Czas badania: pacjenci leczeni w okresie od 11.2017-11.2018,  Sponsor: grant z EUSAPharma, Niemcy.  Badanie opublikowane.  Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Dorośli pacjenci przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej nieleczeni lub leczeni z zastosowaniem nie więcej niż jednej wcześniejszej terapii (brak danych na temat rodzaju stosowanej wcześniej terapii).  Grupa badana: tiwozanib, N=23.  Schemat leczenia: Brak danych na temat dawkowania tiwozanibu. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.  Okres leczenia i obserwacji: mediana okresu leczenia: 12,5 miesiąca (Zakres: 2,3-30,6 miesiąca); mediana okresu obserwacji: 16,9 miesiąca.	-ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; - ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST; - ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie; -ocena profilu bezpieczeństwa.	3 (13%) pacjentów przerwało terapię powodu zdarzeń niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym leczeni tiwozanibem w ośrodku klinicznym w Monachium w okresie od 11.2017 do 11.2018 roku; - pacjentów identyfikowano w bazie ośrodka, w której prospektywnie gromadzono dane chorych.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -brak danych.

<sup>^</sup>podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

**Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie TIVO-1 [1]-[25].**

Cecha	Tiwozanib; N=260	Sorafenib; N=257
<b>Wiek (lata) – mediana [zakres]</b>	59 (23-83)	59 (23-85)
<b>Płeć; n (%)</b>	<b>męska</b>	185 (71)
	<b>żeńską</b>	75 (29)
<b>Rasa/pochodzenie etniczne; n (%)</b>	<b>biała</b>	249 (96)
	<b>azjatycka</b>	10 (4)
	<b>czarna</b>	1 (<1)
<b>Czas od diagnozy do włączenia do badania; n (%)<sup>^</sup></b>	<b>&lt;1. roku</b>	109 (42)
	<b>&gt;1. roku</b>	137 (53)
<b>Najczęstsze miejsca przerzutów; n (%)</b>	<b>płuca</b>	212 (82)
	<b>węzły chłonne</b>	182 (70)
	<b>nadnercza</b>	78 (30)
	<b>wątroba</b>	67 (26)
	<b>kości</b>	61 (23)



Liczba zajętych organów; n (%)	1	76 (29)	88 (34)
	2	99 (38)	106 (41)
	>2	85 (33)	63 (25)
Stopień sprawności w skali ECOG; n (%)	0	116 (45)	139 (54)
	1	144 (55)	118 (46)
Rokowanie w skali <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> (MSKCC); n (%)	korzystne	70 (27)	87 (34)
	pośrednie	173 (67)	160 (62)
	niekorzystne	17 (7)	10 (4)
Wcześniejsze leczenie systemowe przerzutowego raka nerkowokomórkowego; n (%)*	nie	181 (70)	181 (70)
	tak	78 (30)	76 (30)
Wcześniejsza terapia; n (%)	wobec przerzutów	49 (19)	55 (21)
	adjuwantowa	23 (9)	22 (9)
	inna	13 (5)	9 (4)
Komentarz	<b>Grupy dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i cech choroby, za wyjątkiem stanu sprawności w skali ECOG (więcej pacjentów w grupie leczonej sorafenibem miało lepszy wyjściowy stan sprawności [0] w porównaniu do grupy stosującej tiwozanib; 54% vs 45%; p=0,035).</b>		

\*wyniki w oparciu o czynniki stratyfikacyjne i liczbę wcześniejszych terapii w momencie randomizacji. \*\*wyniki w oparciu o wcześniejszą terapię. Leczenie przerzutów odnosi się do pacjentów, którzy otrzymywali systemową terapię, gdy mieli jawną chorobę przerzutową. Leczenie adjuwantowe dotyczy pacjentów, którzy otrzymywali leczenie systemowe w ramach leczenia adjuwantowego, ale nawrót wykryto w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego, w którym to przypadku zostało to uwzględnione jako wcześniejsze leczenie systemowe przerzutowego raka nerkowokomórkowego. "Inne" leczenie odnosi się do pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię, ale jej przeznaczenie było inne niż terapia przerzutów lub terapia adjuwantowa lub nieznanne. ^ - wyniki przedstawione jedynie dla pacjentów z pełnymi danymi w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.

Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania Nosov i wsp. 2012 [49]-[56].

Cecha	Wszyscy pacjenci włączeni do badania; N=272	
Wiek (lata) – mediana [zakres]	56 (26-79)	
Płeć męska; n (%)	191 (70)	
Rasa; n (%)	biała	254 (93)
	azjatycka	18 (7)
Stopień sprawności w skali ECOG; n (%)*	0	132 (49)
	1	140 (51)
Wcześniejsza nefrektomia; n (%)	199 (73)	
Typ histologiczny raka nerkowokomórkowego; n (%)	jasnokomórkowy	226 (83)
	niejasnokomórkowy	46 (17)
Wcześniejsze leczenie systemowe; n (%)	0	146 (54)
	1	116 (43)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	<b>≥2</b>	10 (4)
<b>Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego; n (%)</b>	<b>interferon</b>	102 (38)
	<b>interleukina-2</b>	20 (7)
	<b>szczepionka</b>	20 (7)
	<b>chemioterapia**</b>	19 (7)
	<b>inne</b>	21 (8)
<b>Najczęstsze miejsca przerzutów; n (%)</b>	<b>węzły chłonne</b>	184 (68)
	<b>płuca</b>	184 (68)
	<b>tkanka okołonerkowa/nerka</b>	106 (39)
	<b>wątroba</b>	66 (24)
	<b>nadnercza</b>	57 (21)
	<b>kości</b>	55 (20)
<b>Rokowanie w skali <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> (MSKCC); n (%) ^</b>	<b>korzystne</b>	75 (28)
	<b>pośrednie</b>	164 (60)
	<b>niekorzystne</b>	28 (10)
	<b>nieznane</b>	5 (2)

\*przekształcone z oceny w skali Karnofsky'ego. \*\*chemioterapia obejmował podawanie: fluorouracylu, kapecytabiny, winblastyny i winorelbiny. ^oceniane retrospektywnie.

Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie SWICH [29].

Cecha		Sorafenib-sunitynib; N=182	Sunitynib-sorafenib; N=183
Wiek (lata) – mediana [zakres]		64 (39–84)	65 (40–83)
Płeć męska; n (%)	żeńską	43 (24)	48 (26)
	męską	139 (76)	135 (74)
Rak jasnokomórkowy; n (%)		164 (90)	154 (84)
Wcześniejsza nefrektomia; n (%)		167 (92)	168 (92)
Rokowanie w skali <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> (MSKCC); n (%)	niekorzystne	1 (0,5)	1 (0,5)
	pośrednie	108 (59)	94 (51)
	korzystne	71 (39)	82 (45)
	nieznane	2 (1,1)	4 (2,2)
	brak danych	0 (0)	2 (1,1)
Stopień sprawności w skali ECOG; n (%)	0	116 (66)	106 (60)
	1	55 (31)	66 (38)



	2	0 (0)	1 (0,6)
	brak danych	6 (3,4)	3 (1,7)
Najczęstsze miejsca przerzutów; n (%)	płuca	139 (79)	126 (72)
	węzły chłonne	85 (48)	71 (40)
	wątroba	36 (20)	42 (24)
	kości	22 (12)	30 (17)
	mózg	6 (3,4)	4 (2,3)
Liczba miejsc przerzutów; n (%)	1	38 (21)	51 (29)
	2	68 (38)	59 (34)
	3	51 (29)	36 (20)
	≥4	19 (11)	28 (16)
Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego; n (%)	interferon-α	2 (1,1)	5 (2,7)
	interleukina-2	1 (0,5)	3 (1,6)
	inne	13 (7,1)	13 (7,1)
	radioterapia	16 (8,8)	23 (13)
	ogółem	26 (14)	31 (17)

Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie CROSS-J-RCC [30]-[32] (opisane na podstawie abstraktów).

Cecha		Sorafenib; N=63	Sunitynib; N=57
Płeć; n	męska	53	46
	żeńska	10	11
Wiek (lata) – mediana (zakres)		66 (44-79)	67 (41-79)
Korzystne rokowanie w skali <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> (MSKCC); n (%)		14 (22)	12 (21)
Stabilne przerzuty do mózgu; n (%)		1 (1,6)	5 (8,8)
Wcześniejsza nefrektomia; n (%)		56 (89)	50 (88)

Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie COMPARZ [33]-[34].

Cecha		Pazopanib; N=557	Sunitynib; N=553
Wiek (lata) – mediana (zakres)		61 (18-88)	62 (23-86)
Płeć; n (%)	męska	398 (71)	415 (75)
	żeńska	159 (29)	138 (25)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Region; n (%)	Europa	153 (27)	157 (28)
	Ameryka Północna	195 (35)	187 (34)
	Azja	188 (34)	179 (32)
	Australia	21 (4)	30 (6)
Wcześniejsza nefrektomia; n (%)		459 (82)	465 (84)
Wcześniejsza radioterapia; n (%)		46 (8)	42 (8)
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego; n (%)	70 lub 80	141 (25)	130 (24)
	90 lub 100	416 (75)	423 (76)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej; n (%)	> 1,5 x górna granica normy	40 (7)	29 (5)
	≤1,5 x górna granica normy	517 (93)	524 (95)
Rokowanie w skali Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC); n (%)	korzystne	151 (27)	152 (27)
	pośrednie	322 (58)	328 (59)
	niekorzystne	67 (12)	52 (9)
	brak danych	17 (3)	21 (4)
Miejsca przerzutów; n (%)	płuca	424 (76)	425 (77)
	węzły chłonne	223 (40)	247 (45)
	kości	110 (20)	85 (15)
	wątroba	86 (15)	110 (20)
Liczba zajętych organów; n (%)	1	117 (21)	108 (20)
	2	204 (37)	204 (37)
	≥3	235 (42)	241 (44)
	brak danych	1 (<1)	0

Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Staehler i wsp. 2019 [59].

Cecha	Tiwozanib, N=23
Wiek (lata) – mediana (zakres)	69,1 (42,7-83,8)
Płeć męska: płeć żeńska	15:8 (stosunek płci męskiej do żeńskiej=0,65)
Płeć męska, n (%)	15 (62,5%)
Czas trwania terapii (miesiące) – mediana (zakres)	12,5 (2,3-30,6)
Grupa ryzyka wg IMDC, n (%)	
Niskie	5 (21,7%)
Pośrednie	15 (65,2%)

Wysokie	13,0%
<b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>	
0	17 (73,9%)
1	5 (21,7%)
2	1 (4,3%)
<b>Linia leczenia, n (%)</b>	
Pierwsza	7 (30,4%)
Druga	4 (17,4%)
Późniejsza	12 (52,2%)

**Nie podano początkowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania biomarkerów - AV-951-10-202 [57]-[58], [21]. Charakterystykę pierwotnych badań klinicznych, wykorzystanych w meta-analizie sieciowej (NMA), dotyczącej porównania profilu bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, przedstawiono w rozdziale 14.12.**



#### 14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne Nosov i wsp. 2012 [49]-[56], które zdecydowano się opisać w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, z następujących powodów:

- w fazie RCT badania, tiwozanib porównywano z placebo, które nie stanowiło pre-definiowanego komparatora w niniejszej analizie klinicznej,
- faza RCT badania miała charakter odstawienia leku (ang. *discontinuation*), co oznacza, że początkowo wszyscy chorzy otrzymywali tiwozanib i jedynie grupa pacjentów z mniejszą niż 25% zmianą rozmiaru guza została zrandomizowana do ramienia kontynuującego przyjmowanie leku lub ramienia otrzymującego placebo – oznacza to, że faza RCT dotyczyła oceny pacjentów wyodrębnionych na podstawie wcześniejszej odpowiedzi na tiwozanib (a więc nie stanowi w pełni reprezentatywnej grupy),
- do badania włączono niewielki odsetek (4%) pacjentów leczonych więcej niż jedną linią terapii systemowej,
- dodatkowo, główne punkty końcowe oceniane w badaniu dotyczyły oceny profilu bezpieczeństwa stosowanego leczenia oraz oceny wskaźnika obiektywnej odpowiedzi po zakończeniu fazy otwartej badania.

Pomimo powyższych ograniczeń, badanie Nosov i wsp. 2012 jest randomizowanym badaniem klinicznym II fazy, przeprowadzonym na licznej grupie pacjentów, dlatego też zdecydowano o uwzględnieniu wyników tego badania w ramach opisu badań o niższej wiarygodności.

Zidentyfikowano również:

- jednoramienne badanie biomarkerów (AV-951-10-202), w którym 105 dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej nieleczonych lub leczonych z zastosowaniem nie więcej niż jednej wcześniejszej terapii (z wykluczeniem terapii celowanej ukierunkowanej na VEGF lub mTOR), poddanych zostało terapii tiwozanibem. Badanie to zostało jak dotąd częściowo opisane (w postaci abstraktu konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych [57]-[58]) oraz w dokumentacji przekazanej przez Zamawiającego [21];
- jednoramienne, obserwacyjne badanie Staeher i wsp. 2019 [59], przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, uwzględniające 23 dorosłych pacjentów z przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym, nieleczonych lub leczonych wcześniej (brak danych na temat rodzaju stosowanych uprzednio terapii), poddanych terapii tiwozanibem.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2. niniejszego opracowania.

Tabela 52. Analiza wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności.

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski		
Randomizowane badanie kliniczne typu odstawienia leku (ang. <i>discontinuation</i> ), poprzedzone fazą otwartą, typ IIA <sup>^</sup>				
Badanie Nosov i wsp. 2012 (AV-951-07-201) [49]-[56], [2]				
<p>W początkowej fazie otwartej wszyscy chorzy (N=272) otrzymywali tiwosanib przez 16 tygodni. Następnie 78 chorych z <math>\geq 25\%</math> zmniejszeniem guza kontynuowało przyjmowanie tiwosanibu, natomiast 76 zakończyło leczenie [z powodu progresji choroby (<math>\geq 25\%</math> wzrost guza) lub innych przyczyn]. Pozostałych 118 pacjentów z mniejszą niż 25% zmianą rozmiaru guza względem wartości początkowej, losowo przydzielono do grup otrzymujących przez kolejnych 12 tygodni, w sposób podwójnie zamaskowany: tiwosanib (N=61) lub placebo (N=57). Główne punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały: profil bezpieczeństwa, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi po zakończeniu fazy otwartej badania oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po zakończeniu fazy RCT. Oceniano również czas wolny od progresji (PFS) w grupie chorych leczonych tiwosanibem i placebo oraz w ogólnej populacji chorych. Ocenę odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzono z zastosowaniem zmodyfikowanych kryteriów RECIST. Zdarzenia/ działania niepożądane klasyfikowano zgodnie z ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 3.0). Podczas fazy RCT, pacjenci z grupy tiwosanibu u których wystąpiła progresja choroby przerywali leczenie, natomiast z grupy placebo mieli możliwość wznowienia leczenia tiwosanibem. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia byli traktowani jako nieodpowiadający na leczenie. Dane dla chorych, którzy przerywali leczenie bez progresji choroby lub zgonu były odcinane w momencie ostatniej obserwacji. W analizie ogólnej czasu przeżycia wolnego od choroby (PFS), dane dla pacjentów losowo przydzielanych do grupy placebo były odcinane w momencie randomizacji. Ocena odpowiedzi guza była weryfikowana przez niezależną komisję. Wyniki z fazy RCT przedstawiono dla populacji ITT. W poniższych tabelach uwzględniono najnowsze dane z badania, opisane w publikacji pełnotekstowej [49].</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po zakończeniu 16-tygodniowej, otwartej fazy badania, 18% [95% CI: 14; 23] chorych uzyskało ORR (niepotwierdzony) i u wszystkich pacjentów była to częściowa odpowiedź na leczenia (PR). Ponadto 66% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, będącą najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie.</p> <p>W poniższych tabelach podano wyniki dla tiwosanibu, ponieważ placebo nie stanowiło założonego komparatora w niniejszej analizie klinicznej. Odsetek pacjentów, u których nie raportowano progresji choroby w okresie 12 tygodni od randomizacji wynosił 49,2% w grupie tiwosanibu oraz 21,1% w grupie placebo (<math>p=0,001</math>), w ocenie niezależnej komisji. Czas wolny od progresji choroby od momentu randomizacji wynosił 10,3 miesiąca w grupie stosującej tiwosanib i 3,3 miesiąca w grupie leczonej placebo, <math>p=0,010</math> w ocenie niezależnej komisji [2], [49].</p>		<p>Wyniki badania II fazy wskazują, że tiwosanib jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa i wysokiej skuteczności klinicznej, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p>		
Tabela 53. Skuteczność kliniczna tiwosanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w ocenie niezależnej komisji [49].				
Punkt końcowy/ okres badania/ populacja	Tiwosanib			
	16-tygodniowa faza otwarta; N=272*	Cały okres badania – faza otwarta (16 tygodni) i RCT (12 tygodni)		
		Wszyscy pacjenci; N=272	Pacjenci z rakiem jasnokomórkowym; N=226	Pacjenci z rakiem jasnokomórkowym i po nefrektomii; N=176
Całkowita odpowiedź na leczenie; n (%)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)
Częściowa odpowiedź na leczenie; n (%)	49 (18)	65 (24)	58 (26)	51 (29)
Stabilizacja choroby; n (%)	180 (66)	164 (60)	134 (59)	103 (59)
Progresja choroby; n (%)	21 (8)	21 (8)	18 (8)	13 (7)



<b>Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)</b>	[49]	222 (82)	5 (2)	0 (0)
<b>Całkowity cholesterol</b>	[49]	197 (72)	3 (1)	0 (0)
<b>Kreatynina</b>	[49]	191 (70)	2 (1)	0 (0)
<b>Gamma-glutamylotransferaza</b>	[49]	180 (66)	43 (16)	3 (1)
<b>Białko w moczu</b>	[49]	173 (64)	8 (3)	0 (0)
<b>Glukoza</b>	[49]	153 (56)	5 (2)	0 (0)
<b>Hemoglobina</b>	[49]	146 (54)	4 (1)	4 (1)
<b>Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji</b>	[49]	145 (53)	12 (4)	0 (0)
<b>Triglicerydy</b>	[49]	143 (53)	0 (0)	1 (<1)
<b>Potas</b>	[49]	137 (50)	15 (6)	0 (0)
<b>Wapń całkowity</b>	[49]	118 (43)	5 (2)	4 (1)
<b>Sód</b>	[49]	101 (37)	10 (4)	0 (0)
<b>Limfocyty</b>	[49]	100 (37)	14 (5)	3 (1)
<b>Alkaliczna fosfataza</b>	[49]	87 (32)	4 (1)	0 (0)
<b>Magnez</b>	[49]	84 (31)	2 (1)	0 (0)
<b>Fosfor</b>	[49]	84 (31)	13 (5)	0 (0)
<b>Leukocyty</b>	[49]	84 (31)	4 (1)	0 (0)
<b>Aminotransferaza alaninowa</b>	[49]	79 (29)	4 (1)	0 (0)
<b>Aminotransferaza asparaginianowa</b>	[49]	73 (27)	2 (1)	0 (0)
<b>Bilirubina</b>	[49]	64 (24)	2 (1)	4 (1)

\*liczba oznacza maksymalny stopień raportowany od momentu rozpoczęcia leczenia tiwazanibem. ^ - dane raportowane ma podstawie wyników pochodzących z 2014 roku. #w tym 8 zgonów z powodu progresji choroby i 7 z innych przyczyn. Żaden ze zgonów nie został oceniony jako związany z zastosowanym leczeniem. INR – ang. *International Normalized Ratio*; międzynarodowy współczynnik znormalizowany – wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego. bd – brak danych.

W abstrakcie konferencyjnym, zawierającym wstępne dane z 2010 [55], podano, że do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (działań niepożądanych) należały: nadciśnienie tętnicze (50%), dysfonia (22%).

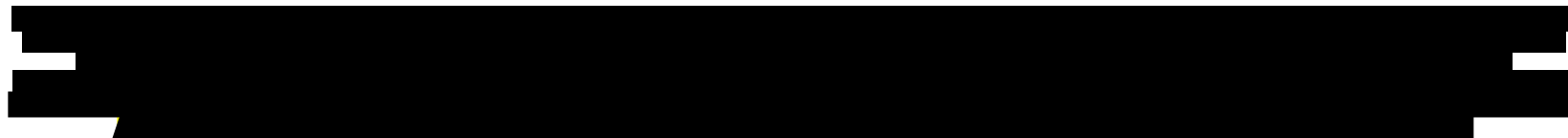
Częstość występowania biegunki (12%), zmęczenia (8%), zapalenia jamy ustnej (4%) i erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (4%) była niska.

#### Nierandomizowane badanie jednoramienne, typ IID

#### Badanie biomarkerów; AV-951-10-202 [57]-[58], [21], [2]

Do jednoramiennego badania włączono 105 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z których 90 chorych charakteryzowało się typem jasnokomórkowym raka.

#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA



#### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

W badaniu biomarkerów, profil bezpieczeństwa terapii tiwazanibem był zbliżony do raportowanego we wcześniejszych badaniach, natomiast czas przeżycia wolny od progresji choroby





[Redacted]		był krótszy niż w badaniach RCT II i III fazy dla tiwozanibu.
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	

\*oceniony jako niezwiązany z zastosowaniem tiwozanibu.

**Jednoramienne badanie obserwacyjne, typ IVB**

**Stahler i wsp. 2019 [59]**

Do jednoramiennego, obserwacyjnego badania włączono 23 dorosłych pacjentów w wieku od 42,7 do 83,8 lat, z przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym, leczonych tiwozanibem (brak danych na temat dawki) w ośrodku klinicznym w Monachium, w okresie czasu od 11.2017 do 11.2018 roku. Rertospektywną analizę danych przeprowadzono na podstawie informacji zbieranych prospektywnie, w szpitalnej bazie danych.

Terapię tiwozanibem kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Zdarzenie niepożądane klasyfikowano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wersja 5. W ramach badań obrazowych przeprowadzono TK klatki piersiowej, brzucha, miednicy co 3 miesiące, a TK mózgu raz do roku, w przypadku braku obecności przerzutów do mózgu. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeorwadzano zgodnie z kryteriami RECIST. FPS definiowano jako czas od rozpoczęcia terapii tiwozanibem do progresji choroby w badaniach obrazowych lub klinicznego pogorszenia stanu pacjenta. Przeżycie całkowite szacowano od momentu rozpoczęcia terapii tiwozanibem.

Krzywe przeżycia szacowano z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera oraz testu log-rank. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono prawdopodobnie dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu.

Spośród 23 pacjentów 7 (30,4% - na podstawie danych w tabeli 1 w publikacji referencyjnej; w tekście podano, że było to 8 [34,8%] chorych) stosowało tiwozanib w ramach I linii terapii, 4 (17,4%) w ramach II linii leczenia a 12 (52,2%) – w późniejszej linii leczenia (przy czym nie podano jakiego rodzaju terapię uprzednio stosowali pacjenci). Ogółem 65,2% chorych zostało zakwalifikowanych do grupy pośredniego ryzyka w skali IMDC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,9 miesiąca, a mediana czasu terapii 12,5 miesiąca (zakres: 2,3-30,6 miesiąca).

**SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA**

- Zgodnie z kryteriami RECIST:
- częściową odpowiedź na leczenia uzyskało 9 (39,1%) pacjentów;
  - stabilizację choroby uzyskało 12 (52,2%) pacjentów;
  - progresja choroby wystąpiła u 2 (8,7%) pacjentów.

Mediana PFS wynosiła 14,9 miesiąca (95% CI: 5,1; 24,8).  
Mediana OS nie została osiągnięta.

W rutynowej praktyce klinicznej tiwozanib jest skutecznym TKI, dzięki któremu możliwe jest osiągnięcie długiego PFS, nawet w późniejszych liniach terapii. Notowane zdarzenia/działania niepożądane są spójne z profilem bezpieczeństwa dla innych TKI a w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie zabserwowano nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem

Pomimo, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany PFS pomiędzy pacjentami stosującymi tiwosanib w I a chorymi w II i kolejnych liniach leczenia, to zaobserwowano wyraźny trend wskazujący na dłuższą medianę PFS w przypadku pacjentów leczonych w I linii analizowaną intrwencją (30,3 miesiąca [95% CI: 13,3; 33,1] vs 8,6 miesiąca [95% CI: 5,1; 12,2]). U pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie mediana PFS została oszacowana na 30,2 miesiąca [95% CI: 14,2; 32,8], a u pacjentów z stabilizacją choroby – na 7 5 miesiąca [95% CI: 7,3; 13,9].

Nie zaobserwowano różnic w PFS w poszczególnych grupach ryzyka wyodrębnionych w modelu IMDC.

terapii tiwosanibem.

#### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 56. Profil bezpieczeństwa tiwosanibu w leczeniu przerzutującego raka nerkowokomórkowego - zdarzenia niepożądane [59].

Punkt końcowy	Zdarzenia I i II stopnia w CTCAE, n (%)	Zdarzenia III stopnia w CTCAE, n (%)
Zmęczenie	4 (17,4%)	-
Biegunka	3 (13,0%)	2 (8,7%)
Chrypa	3 (13,0%)	-
Nadciśnienie	3 (13,0%)	-

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały biegunka, nadciśnienie, zmęczenie i chrypa. Ogółem 34,8% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego o II stopniu nasilenia, a 21,7% chorych doświadczyło zdarzenie niepożądanego o III stopniu nasilenia, głównie biegunki, które doprowadziły do przerwania terapii tiwosanibem u 3 (13%) chorych. Chrypa była kłopotliwa dla 3 pacjentów, którzy doświadczyli z tego powodu trudności w komunikowaniu się.

## 14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ (OPRACOWAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 16 opracowań wtórnych:

- 7 meta-analiz sieciowych [69], [70], [71], [72], [73]-[74], [75], [76] (opisanych w części głównej analizy klinicznej w rozdziale 5.2), 1 meta-analizę sieciową o niższej wiarygodności [77] oraz przegląd systematyczny z meta-analizą [78],
- 6 przeglądów systematycznych [79], [80], [81], [82], [83], [84],
- 1 niesystematyczny przegląd opracowany przez NHSC – ang. *National Horizon Scanning Centre*,

dotyczących zastosowania tiwosanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.10. W poniższych tabelach przedstawiono metodologię i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Tabela 57. Charakterystyka i omówienie wyników opracowań (badań) wtórnych.

Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<b>Przeglądy systematyczne z meta-analizą</b>				
<p><b>Cakar i wsp. 2019 [77]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty (niska)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z terapiami stosowanymi w I linii leczenia zaawansowanego/przerzutującego raka nerkowokomórkowego, u pacjentów z grupą pośredniego ryzyka.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym/przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub wysokim ryzyku.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> iniwolumab+ipilimumab, sunitynib, interferon, bewacyzumab+interferon, bewacyzumab+temsirolimus, pazopanib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus, temsirolimus+interferon, placebo, <b>tiwozanib</b>, aktytynib, kabozantynib.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> przeszukanie oparto na wcześniejszej wersji przeglądu (Laliman i wsp. 2018), w której przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych dnia 15 marca 2018 roku, zgodnie z wytycznymi NICE. Przeszukanie uzupełniono aktualnymi wynikami OS dla badania dotyczącego niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane badania kliniczne dotyczące terapii stosowanych w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym/przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym., zawierające dane dotyczące PFS i OS.</p> <p>Badania włączone: z zastosowaniem tiwozanibu – badanie o akronimie TIVO-1 [1]; badania z zastosowaniem komparatorów: pazopanib vs sunitynib [33].</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> PFS i OS.</p> <p>Przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem modelu efektów stałych (ang. <i>fixed-effect</i>) w przypadku zarówno PFS jak i OS, z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego.</p>	<p>W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 10 896 pozycji bibliograficznych, w tym duplikaty publikacji. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 312 pozycji, z których 72 spełniły kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Finalnie do meta-analizy sieciowej w zakresie PFS zakwalifikowano 13 badań RCT, w których oceniano łącznie 14 interwencji.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej (fixed effects; analiza podstawowa) dla PFS dla porównania niwolumab+ipilimumab vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sunitynib: HR=0,77 [95% CrI: 0,65; 0,91];</li> <li>- interferon: HR=0,32 [95% CrI: 0,19; 0,51];</li> <li>- bewacyzumab+interferon: HR=0,55 [95% CrI: 0,55; 0,95];</li> <li>- bewacyzumab+temsirolimus: HR=0,53 [95% CrI: 0,25; 1,01];</li> <li>- pazopanib: HR=0,71 [95% CrI: 0,33; 1,39];</li> <li>- ewerolimus: HR=0,51 [95% CrI: 0,33; 0,76];</li> <li>- sorafenib: HR=0,78 [95% CrI: 0,30; 1,73];</li> <li>- temsirolimus: HR=0,48 [95% CrI: 0,27; 0,80];</li> <li>- temsirolimus+interferon: HR=0,44 [95% CrI: 0,25; 0,73];</li> <li>- placebo: HR=0,36 [95% CrI: 0,15; 0,76];</li> <li>- <b>tiwozanib: HR=0,97 [95% CrI: 0,32; 2,38];</b></li> <li>- aktytynib: HR=0,96 [95% CrI: 0,32; 2,28];</li> <li>- kabozantynib: HR=1,65 [95% CrI: 1,01; 2,55].</li> </ul> <p><b>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w długości PFS pomiędzy tiwozanibem a niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z ipilimumabem.</b></p> <p>Terapia niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z ipilimumabem wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu z 7 komparatorami: sunitynibem, interferonem, bewacyzumabem+interferonem, ewerolimusem, temsirolimusem, temsirolimusem+interferonem, placebo.</p> <p>Finalnie do meta-analizy sieciowej w zakresie OS zakwalifikowano 7 badań RCT, w których oceniano łącznie 8 terapii.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej (fixed effects; analiza podstawowa) dla OS dla porównania niwolumab+ipilimumab vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sunitynib: HR=0,66 [95% CrI: 0,54; 0,80];</li> <li>- interferon: HR=0,50 [95% CrI: 0,35; 0,71];</li> <li>- bewacyzumab+interferon: HR=0,59 [95% CrI: 0,39; 0,85];</li> <li>- pazopanib: HR=0,76 [95% CrI: 0,56; 1,01];</li> <li>- temsirolimus: HR=0,69 [95% CrI: 0,46; 0,99];</li> <li>- temsirolimus+interferon: HR=0,53 [95% CrI: 0,34; 0,77].</li> </ul> <p>Terapia niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z ipilimumabem wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem OS w porównaniu z</p>	<p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem długości PFS pomiędzy tiwozanibem a niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p><b>W opracowaniu nie przedstawiono wyników porównania tiwozanibu względem zdefiniowanych komparatorów, tj. sunitynibu, pazopanibu i sorafenibu.</b></p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania tiwozanibu.</p>

## 14.7. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych



Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p><b>Farooq i wsp, 2019 [78]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty (niska)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ustalenie częstości i ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. <i>arterial thromboembolic events</i>, ATEs) związanych z zastosowaniem TKIs; w tym tiwozanibu) zatwierdzonych przez FDA i stosowanych w leczeniu raka nerkowokomórkowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> sunitynib, sorafenib, kabozantynib, pazopanib, aksytynib, <b>tiwozanib</b>.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane Central oraz Scopus.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane badania kliniczne (II i III fazy) dotyczące inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowanych wobec pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, raportujące występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych definiowanych jako zakrzepica tętnicza, niedokrwienie lub zawał mózgu, niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatokowych.</p> <p>Przeprowadzono meta-analizę zastosowaniem modelu efektów losowych (ang. <i>random effects</i>) w celu uzyskania zbiorczych oszacowań częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Heterogeniczność badań została określona za pomocą statystyki <math>I^2</math>, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>.</p>	<p>sunitynibem, interferonem, bewacyzumabem+interferon, tamsyrolimusem, temsyrolimusem+interferon.</p> <p>W wyniku przeszukania baz danych zidentyfikowano łącznie 1755 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie, w analizie ilościowej uwzględniono 13 badań klinicznych fazy II i III (n=4983).</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej stosowane w leczeniu raka nerkowokomórkowego obejmowały sunitynib (n = 2632), sorafenib (n = 981), kabozantynib (n = 78), pazopanib (n = 844), aksytynib (n = 189) i tiwozanib (n = 259).</p> <p>Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niezależnie od leku - 2,9% (95% CI: 2-3%);</li> <li>- kabozantynib - 11,5% (95% CI: 6-21%)</li> <li>- sunitynib - 2,6% (95% CI: 2-3%),</li> <li>- pazopanib - 2,6% (95% CI: 2- 4%)</li> <li>- aksytynib - 2,1% (95% CI: 1-6%);</li> <li>- tiwozanib - 0,8% (95% CI: 0,2-3%);</li> </ul> <p>W porównaniu do innych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanie tiwozanibu związane było z najniższą częstością występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.</p>	<p>W porównaniu do innych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanie tiwozanibu związane było z najniższą częstością występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>W niniejszym opracowaniu nie przedstawiono referencji dla włączonych badań.</p>
<b>Przeglądy systematyczne bez metaanalizy</b>				
<p><b>Takyar i wsp. 2016 [79]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 7 punktów (umiarkowana)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności terapii I linii, stosowanych w leczeniu zaawansowanego/ przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> pazopanib, sunitynib, sorafenib, temsyrolimus, bewacyzumab (+ IFN-<math>\alpha</math>), aksytynib, <b>tiwozanib</b>, cediranib, nintedanib, IFN-<math>\alpha</math>, IL-2.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Embase, Medline In-process i Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Methodology Register do października 2015 oraz abstrakty konferencyjne ASCO, ASCOG, ECC, ESMO i listy referencyjne włączonych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, dotyczące stosowania terapii I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Badania obejmujące szerszą populację, w których wyodrębniono wyniki dla analizowanej grupy chorych, również były włączane.</p> <p>Uwzględniano badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w języku angielskim.</p>	<p>Autorzy przeglądu przedstawili wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych, dotyczących leczenia I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań oraz brak raportowania niektórych punktów końcowych w badaniach, zdecydowano o nieprzeprowadzaniu meta-analizy wyników. Spośród badań porównujących bezpośrednio terapie celowane, jedynie tiwozanib prowadził do istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (<math>p=0,037</math>) w porównaniu do sorafenibu. Skuteczność sunitynibu mierzona czasem przeżycia wolnego od progresji choroby i czasem przeżycia całkowitego była porównywalna do pazopanibu. Nie wykazano też znamienych różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy sunitynibem i sorafenibem. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie tiwozanibem i aksytynibem był wyższy w porównaniu do sorafenibu.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu i komparatorów w analizowanym wskazaniu, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Takyar i wsp. 2016 [79].</p>

Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p><b>Badania włączone:</b> z zastosowaniem tiwozanibu – badanie o akronimie TIVO-1 [1]; badania z zastosowaniem komparatorów: pazopanib vs sunitynib [33], sorafenib vs sunitynib [29], [31].</p>		
<p><b>Coppin i wsp. 2011 [80]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 7 punktów (umiarkowana)</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena efektywności terapii celowanych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.</p> <p><b>Analizowana populacja:</b> pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p><b>Analizowane interwencje:</b> inhibitory VEGF/VEGFR (w tym tiwozanib), inhibitory mTOR i inne.</p>	<p><b>Przeszukano bazy:</b> PubMed, Embase i Cochrane Library do czerwca 2011 roku oraz abstrakty konferencyjne ASCO, ECO, ESMO i AUA.</p> <p><b>Kryteria włączenia badań:</b> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, dotyczące stosowania terapii celowanej w co najmniej jednym ramieniu badawczym i raportujące przynajmniej jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności, analizowany zgodnie z przydziałem do grupy. Włączano badania dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><b>Badania włączone:</b> z zastosowaniem tiwozanibu – Nosov i wsp. [51].</p>	<p>Autorzy przeglądu omówili m. in. wyniki badania Nosov i wsp. 2012 [49]-[56], opisanego w momencie przygotowywania opracowania wtórnego jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego [51]. Tiwozanib stosowany w dawce 1,5 mg na dobę wykazał przewagę nad placebo w randomizowanym badaniu klinicznym, w którym stosowany był początkowo u wszystkich pacjentów przez 16 tygodni. Brak progresji choroby po zakończeniu 12-tygodniowej fazy randomizowanej badania potwierdzono u 49% chorych leczonych tiwozanibem i 21% pacjentów otrzymujących placebo (p=0,001). W opracowaniu zaznaczono, że na chwilę obecną (2011 rok) efektywność tiwozanibu jest również oceniana w ramach trwającego badania klinicznego III fazy (badanie o akronimie TIVO-1) [1].</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Coppin i wsp. 2011 [79].</p>
<p><b>Minguet i wsp. 2015 [81]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty (niska)</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena efektywności terapii celowanych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.</p> <p><b>Analizowana populacja:</b> pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p><b>Analizowane interwencje:</b> inhibitory VEGF/VEGFR (w tym tiwozanib), inhibitory mTOR i inne.</p>	<p><b>Przeszukano bazy:</b> Medline (PubMed).</p> <p><b>Kryteria włączenia badań:</b> badania dotyczące terapii celowanych, stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.</p> <p><b>Badania włączone:</b> z zastosowaniem tiwozanibu: Eskens i wsp. 2011 [112], Nosov i wsp. 2012 [49], badanie o akronimie TIVO-1 [1], z zastosowaniem komparatorów: pazopanib vs sunitynib [33].</p>	<p>W zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym omówiono m. in. wyniki badań dotyczących zastosowania tiwozanibu: badanie I fazy prowadzone w populacji pacjentów z guzami litymi Eskens i wsp. 2011 [112] oraz randomizowanych badań II i III fazy prowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym [49], [1]. Autorzy podkreślają istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania tiwozanibu względem sorafenibu w badaniu o akronimie TIVO-1 [1] oraz badaniu Nosov i wsp. 2012 [49]. Wspomniano również, że założenia badania TIVO-1, pozwalające na leczenie tiwozanibem pacjentów z grupy sorafenibu, u których nastąpiła progresja choroby, doprowadziły do zakłócenia wyników badania dotyczących analizy czasu przeżycia całkowitego chorych i tym samym do braku rejestracji przez FDA tiwozanibu na terenie Stanów Zjednoczonych. Do najczęstszych zdarzeń/ działań niepożądanych raportowanych w badaniach z zastosowaniem tiwozanibu należały: nadciśnienie (odpowiednio u 45% i 44% chorych w badaniu II i III fazy) oraz dysfonia (u 22% i 21% chorych) [49], [1]. Te same zdarzenia/ działania niepożądane obserwowano w badaniu I fazy, w którym ryzyko ich wystąpienia wzrastało wraz ze wzrostem dawki leku [112].</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Minguet i wsp. 2015 [81].</p>
<p><b>Mihaly i wsp. 2012 [82]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena efektywności terapii celowanych w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p> <p><b>Analizowana populacja:</b></p>	<p><b>Przeszukano bazy:</b> Medline i NCCN oraz abstrakty konferencyjne ASCO i rejestr badań klinicznych.</p> <p><b>Kryteria włączenia badań:</b> badania dotyczące stosowania terapii celowanej w</p>	<p>Autorzy przeglądu omówili badania kliniczne dotyczące m. in. stosowania tiwozanibu w populacji chorych z rakiem nerkowokomórkowym. Opisano wstępne wyniki badań Nosov i wsp. [51] oraz badanie o akronimie TIVO-1 [4], wskazujące na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa stosowania tiwozanibu w</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu w leczeniu</p>

## 14.7. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych



Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
(niska)	pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. <u>Analizowane interwencje:</u> terapie celowane, w tym tiwozanib.	leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego. <u>Badania włączone:</u> Nosov i wsp. [51] oraz badanie o akronimie TIVO-1 [4].	analizowanej populacji.	zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Mihaly i wsp. 2012 [82].
<b>Pal i wsp. 2012 [83]</b>  Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty (niska)	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności tiwozanibu stosowanego w leczeniu guzów litych. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z guzami litymi. <u>Analizowane interwencje:</u> tiwozanib.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline oraz abstrakty konferencyjne ASCO. <u>Kryteria włączenia badań:</u> badania dotyczące stosowania tiwozanibu w leczeniu guzów litych. <u>Badania włączone:</u> Nosov i wsp. [51], badanie o akronimie TIVO-1 [3] oraz Hutson 2012 [58].	Autorzy przeglądu omówili badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu w szerokiej populacji chorych z guzami litymi, w tym badania dotyczące pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym: Nosov i wsp. [51] oraz badanie o akronimie TIVO-1 [3]. Opierając się na wynikach powyższych badań, autorzy wskazują na efektywność tiwozanibu w tej grupie chorych oraz dyskutują wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego pochodzące z badania o akronimie TIVO-1. Wyniki te zostały zakłócone przez wpływ kolejnych linii leczenia (lub ich braku w grupie tiwozanibu), co doprowadziło do wykazania krótszego czasu przeżycia całkowitego w grupie leczonej tiwozanibem niż sorafenibem.	W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Pal i wsp. 2012 [83].
<b>Procopio i wsp., 2019 [84]</b>  Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów (niska).	<u>Cel opracowania:</u> Przegląd danych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> , PROs) i jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i> , HRQoL) podczas stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym tiwozanibu) jako leczenia I linii u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Dodatkowo, analizowano także dane dotyczące bezpieczeństwa terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej.  <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.  <u>Analizowane interwencje:</u> sunitynib, kabozantynib, pazopanib, <b>tiwozanib</b> .	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed; przeszukiwano także referencje zidentyfikowanych artykułów oraz wzięto pod uwagę badania z osobistego zbioru literatury autorów przeglądu, jak również streszczenia z głównych kongresów onkologicznych (np. ASCO i ESMO); ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 20 kwietnia 2018 roku;  <u>Kryteria włączenia badań:</u> badania selekcjonowano według ich znaczenia dla tematu analizy, zgodnie z osądem autorów; rozbieżności rozstrzygane były na drodze dyskusji między autorami;  <u>Oceniane punkty końcowe:</u> ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) oraz wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs).	Zidentyfikowano 1 badanie typu RCT odnoszące się do HRQoL, obejmujące pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych tiwozanibem lub sunitynibem (randomizacja do jednej z grup w stosunku 1:1). <b>[Autorzy przeglądu wspominają o porównaniu tiwozanibu z sorafenibem, jednakże cytowana przez nich publikacja [10] i wyniki przedstawione poniżej dotyczą badania TIVO-1 porównującego tiwozanib względem sorafenibu].</b>  Nie stwierdzono istotnych różnic w HRQoL zarówno w przypadku kwestionariusza FACT-G (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> ), jak i FKSI-DRS (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy- Kidney Symptom Index- Disease related Symptoms</i> ) między tiwozanibem i sunitynibem <b>[sorafenibem]</b> .  W porównaniu do sunitynibu większa liczba pacjentów stosujących tiwozanib wykazała jednak poprawę pod względem dobrostanu fizycznego (25,7% vs 16,4%; $p = 0,011$ ) z dodatkowym korzystnym trendem dla tiwozanibu również we wszystkich innych aspektach FACT-G i FKSI (wartości $p$ : 0,078 –0,405).  Wyniki analogiczne do powyższych uzyskano także w kilku podgrupach pacjentów (tiwozanib vs sunitynib <b>[sorafenib]</b> ): - wcześniej nieleczonych: 34,1% vs 23,6%; $p = 0,023$ , - $\geq 2$ przerzutami: 32,9 vs 24,7%; $p = 0,054$ ), - w wieku $<65$ lat: 33,0 vs 22,8%; $p = 0,022$ ).  Ponadto, mediana czasu do pogorszenia się QoL była zwykle dłuższa dla tiwozanibu (3,75–7,66 miesięcy), niż sunitynibu <b>[sorafenib]</b> . (2,04–8,80 miesięcy).	W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne (TIVO-1) dotyczące stosowania tiwozanibu, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Procopio i wsp. 2019 [84].
<b>Niesystematyczny przegląd NHSC</b>				
<b>NHSC 2011 [85]</b>	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności	Nie podano informacji o metodyce	Autorzy przeglądu omówili badania kliniczne dotyczące stosowania	W niniejszej analizie



Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Ocena w skali AMSTAR: nie dotyczy.	tiwozanibu stosowanego w leczeniu I linii raka nerkowokomórkowego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym. <u>Analizowane interwencje:</u> tiwozanib.	<u>opracowania.</u> <u>Badania włączone:</u> Nosov i wsp. [51] oraz badanie o akronimie TIVO-1 [3] i jego faza przedłużona [24]-[25].	tiwozanibu w populacji chorych z rakiem nerkowokomórkowym: badanie o akronimie TIVO-1 [4] i jego fazę przedłużoną oraz badanie Nosov i wsp. [51]. W momencie publikacji opracowania dostępne były jedynie wyniki badania Nosov i wsp. [51], w którym wykazano, że mediana czasu wolnego od progresji choroby w grupie leczonej tiwozanibem, w ogólnej populacji włączonej do badania wynosiła 11,7 miesiąca, ORR raportowano u 30,1% chorych, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego (44,9%) lub dysfonii (21,7%).	klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania tiwozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego NHSC 2011 [85].

ECC - ang. *European Cancer Congress* (Europejski Kongres Raka), ASCO - ang. *American Society of Clinical Oncology* (Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), ESMO - ang. *European Society for Medical Oncology* (Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej). NHSC – ang. *National Horizon Scanning Centre*.

## 14.8. OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TIVO-1 [1]-[25]

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja ze stratyfikacją z wykorzystaniem systemu (IVR/IWR) - ang. <i>Interactive Voice Response / Interactive Web Response</i> . Stratyfikacja z uwzględnieniem rejonu geograficznego, liczby wcześniejszych terapii, liczby przerzutów/zajętych organów. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Wykorzystanie systemu (IVR/IWR) - ang. <i>Interactive Voice Response / Interactive Web Response</i> do rekrutacji pacjentów, randomizacji i dostarczenia leku (pakowanie produktów leczniczych, wysyłka do miejsc badań i wydawanie pacjentom). Komentarz: randomizacja utajniona poprzez wykorzystanie systemu IVR/IWR.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie otwarte, brak zamaskowania. Wyniki badań obrazowych oceniane w sposób zamaskowany przez niezależną komisję.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: punkty końcowe wykorzystane w ocenie punktu końcowego jakim był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) analizowane przez niezależną komisję, nieznającą przydziału do grup (a więc w sposób zamaskowany).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: przedstawiono powody, dla których pacjenci z grupy badanej oraz grupy kontrolnej nie ukończyli badania, ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: protokół z badania jest dostępny, a ustalone punkty końcowe zostały zaraportowane.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: na ocenę czasu przeżycia całkowitego (OS) istotny wpływ miała terapia dalszej linii, stosowana po progresji choroby w badaniu. Wobec pacjentów z grupy kontrolnej dostępne było leczenie tiwozanibem, chorzy z grupy badanej leczeni w ośrodkach klinicznych w Europie Środkowej i Wschodniej, w większości przypadków nie mieli dostępu do skutecznej kolejnej linii leczenia, co znacząco wpłynęło na wyniki badania dotyczące OS.

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Nosov i wsp. 2012 [49]-[56].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Nie podano opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Nie podano informacji o utajnieniu kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie podwójnie zamaskowane, nie podano opisu metody zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: punkty końcowe dotyczące oceny odpowiedzi guza na leczenie analizowane w fazie randomizowanej przez niezależną komisję, nieznającą przydziału do grup (a więc w sposób zamaskowany), badacze również nie znali przydziału pacjentów do grup.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: przedstawiono powody, dla których pacjenci z grupy badanej oraz grupy kontrolnej nie ukończyli badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: protokół z badania jest dostępny, a ustalone punkty końcowe zostały zaraportowane.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie z początkową fazą otwartą, w której wszyscy chorzy otrzymywali tiwozanib, randomizacja następowała po zakończeniu fazy otwartej i dotyczyła tylko chorych, u których zmiana rozmiaru guza względem wartości początkowej nie przekraczała 25%. Oznacza to, że



	populacja analizowana w ramach fazy RCT badania nie jest w pełni reprezentatywna dla wnioskowanej populacji.
--	--

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SWICH [29].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja scentralizowana ze stratyfikacją z wykorzystaniem faxu, koordynowana przez iOMEDICO AG (Germany). Stratyfikacja z uwzględnieniem rokowania w skali MSKCC. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Osoba tworząca listę randomizacyjną nie była zaangażowana w proces leczenia pacjentów lub zbierania/analizy danych. Komentarz: randomizacja utajniona.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie otwarte, brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano informacji na temat zaślepienia przydziału do grup wobec osób oceniających punkty końcowe. Komentarz: nie podano czy osoby oceniające punkty końcowe znały przydział do grup.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: przedstawiono powody, dla których pacjenci z grupy badanej oraz grupy kontrolnej nie ukończyli badania, ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Podano wyniki dla predefiniowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego w badaniu, w odniesieniu do leczenia pacjentów I linią terapii.

Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie CROSS-J-RCC [30]-[32].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja ze stratyfikacją. Stratyfikacja z uwzględnieniem rokowania w skali MSKCC, statusu nefrektomii i ośrodka klinicznego. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Brak informacji. Komentarz: badanie opisane jedynie na podstawie abstraktów.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie otwarte, brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano informacji na temat zaślepienia przydziału do grup wobec osób oceniających punkty końcowe. Komentarz: nie podano czy osoby oceniające punkty końcowe znały przydział do grup, badanie opisane jedynie na podstawie abstraktów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak informacji o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania, badanie opisane jedynie na podstawie abstraktów.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: w abstraktach przedstawiono tylko najważniejsze wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak opublikowania pełnych wyników badania.

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie COMPARZ [33]-[34]

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja przeprowadzona centralnie przez ang. GSK Statistics and Programming Department z wykorzystaniem systemu RAMOS (ang. Registration and Medication Ordering System) z wykorzystaniem metody permutowanych bloków. Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu sprawności Karnofsky'ego

		(70/ 80/ 90/ 100), poziomu dehydrogenazy mleczanowej (>1,5 vs ≤1,5 x górna granica normy) i statusu nefrektomii. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja oraz metoda permutowanych bloków.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Utajnienie randomizacji przeprowadzono przy zastosowaniu systemu RAMOS. Komentarz: Zastosowano utajnienie kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie otwarte, brak zamaskowania, główny punkt końcowy badania analizowany w sposób zamaskowany.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania).	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: punkty końcowe wykorzystane w ocenie punktu końcowego jakim był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) analizowane przez niezależną komisję, nieznającą przydziału do grup (a więc w sposób zamaskowany).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: przedstawiono powody, dla których pacjenci z grupy badanej oraz grupy kontrolnej nie ukończyli badania, ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: protokół z badania jest dostępny, a ustalone punkty końcowe zostały zaraportowane.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego w badaniu.

## 14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 63. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [136].

Oceniane kryterium	Badanie biomarkerów; AV-951-10-202 [57]-[58], [21]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	7 punktów

Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [136].

Oceniane kryterium	Badanie Staehler i wsp. 2019 [59]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (podano jedynie bardzo ogólne informacje - 0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (analiza retrospektywna danych zbieranych prospektywnie – 1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (ocena PFS w grupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj odpowiedzi na leczenie, grupę ryzyka wg IMDC - 1 punkt)
Ocena maksymalna	5 punktów

## 14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 65. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź /Punkty	Wallis i wsp. 2018 [69]	Chang i wsp. 2016 [70]	Larkin i wsp. 2015 [71]	Gil-Sierra i wsp. 2019 [72]	Cakar i wsp. 2019 [77]	Takyar i wsp. 2016 [79]	Coppin i wsp. 2011 [80]	Minguet i wsp. 2015 [81]	Mihaly i wsp. 2012 [82]	Pal i wsp. 2012 [83]
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)^	TAK (1 punkt) – dokładne informacje dotyczące metodologii przedstawiono w załączniku zamieszczonym w linku podanym w publikacji.	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)^	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy status publikacji (np. szara</b>	Tak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Nie (0)	Nie (0)	Nie (0)

<p><b>literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p>	Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	możliwości oceny (0 punktów)	możliwości oceny (0 punktów)	możliwości oceny (0 punktów)	możliwości oceny (0 punktów)	możliwości oceny (0 punktów) ^	możliwości oceny (0 punktów)	możliwości oceny (0 punktów)	punktów)	punktów)	punktów)
<p><b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (tylko lista badań włączonych ; 0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)

metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.												
<p><b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b></p> <p>W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogeniczność (np. przy zastosowaniu testu Chi<sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I<sup>2</sup>). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
<p><b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b></p> <p>Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy podano informacje o konfliktach interesów?</b></p> <p>Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>	<b>9 punktów</b>	<b>8 punktów</b>	<b>7 punktów</b>	<b>4 punkty</b>	<b>3 punkty</b>	<b>7 punktów</b>	<b>7 punktów</b>	<b>3 punkty</b>	<b>3 punkty</b>	<b>4 punkty</b>	<b>4 punkty</b>
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	-	<b>WYSOKA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów); ^Autorzy deklarują przeprowadzenie przeglądu systematycznego wg wytycznych NICE, jednakże nie wskazują wprost, w jakich bazach został przeprowadzony przegląd danych, ilu analityków uczestniczyło w kwalifikacji badań i ekstrakcji danych.

Tabela 66. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Manz i wsp. 2020 [73]–[74]	Hahn i wsp. 2019 [75]	Ratto i wsp. 2019 [76]	Farooq i wsp. 2019 [78]	Procopio i wsp. 2019 [84]
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)

trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.						
<b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogeniczność (np. przy zastosowaniu testu Chi <sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I <sup>2</sup> ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy
<b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>	<b>8 punktów</b>	<b>8 punktów</b>	<b>2 punkty</b>	<b>4 punkty</b>	<b>5 punktów</b>
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	<b>-</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów);

### 14.11. METODY PRZEPROWADZENIA SKORYGOWANEGO PORÓWNANIA POŚREDNIEGO (MAIC), DLA PORÓWNANIA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TIWOZANIBU WZGLĘDEM SUNITYNIBU I PAZOPANIBU

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



Badanie/		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted content]



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

### 14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 72. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza					
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala	oceny	stopnia	nasilenia	działań	niepożądanych
	(http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf).					
	<b>1 stopień nasilenia:</b> łagodne działania niepożądane.					
	<b>2 stopień nasilenia:</b> umiarkowane działania niepożądane.					
	<b>3 stopień nasilenia:</b> poważne działania niepożądane.					
	<b>4 stopień nasilenia:</b> działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.					
	<b>5 stopień nasilenia:</b> działania niepożądane związane ze śmiercią.					
Skala Karnofsky'ego (KPS)	Służy ocenie ogólnej sprawności pacjenta onkologicznego. Jest to skala złożona z 11 pytań, a suma punktów uzyskanych za wszystkie odpowiedzi mieści się w zakresie od 0-100%, gdzie 0 oznacza zgon a 100% stan prawidłowy (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870327).					
	<b>Opis skali Karnofsky'ego.</b>					
	Wynik	Opis stanu pacjenta				
	100%	Stan prawidłowy, w pełni aktywny, sprawność normalna, bez dolegliwości, bez objawów choroby.				
90%	Zdolny do normalnej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.					
80%	Stan niemal pełnej aktywności, ale utrzymanie aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.					

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza															
	70%	Zdolny do samodzielnego życia i samoobsługi, nie jest zdolny do normalnej aktywności i pracy.														
	60%	Wykonuje codzienne czynności, jest zdolny do prawie samodzielnego życia. Sporadycznie, okresowo wymaga pomocy i/lub opieki.														
	50%	Wymaga znacznej i częstej pomocy i interwencji medycznych.														
	40%	Niesprawny, wymaga ciągłej pomocy i specjalistycznej opieki.														
	30%	W znacznym stopniu niesprawny, często wskazana hospitalizacja ale bez bezpośredniego zagrożenia życia.														
	20%	Ciężko chory, niezbędna hospitalizacja, wymaga intensywnego leczenia wspierającego.														
	10%	Stan gwałtownego pogarszanie się stanu zdrowia i narastania zagrożenia życia.														
	0%	Zgon.														
<b>Skala ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)</b>	<p>Zwana też skalą Zubroda pozwala na ocenę sprawności oraz jakości życia chorego na nowotwór. Jest to skala 6-punktowa, w której 0 oznacza pacjenta zdrowego, a 5 zgon chorego (<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870327">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870327</a>).</p> <p><b>Opis skali ECOG.</b></p> <table border="1" data-bbox="424 752 1374 1115"> <thead> <tr> <th data-bbox="424 752 512 781">Wynik</th> <th data-bbox="518 752 1374 781">Opis stanu pacjenta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="424 790 512 819">0</td> <td data-bbox="518 790 1374 819">Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 828 512 857">1</td> <td data-bbox="518 828 1374 857">Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 866 512 896">2</td> <td data-bbox="518 866 1374 896">Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 904 512 934">3</td> <td data-bbox="518 904 1374 934">Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 943 512 972">4</td> <td data-bbox="518 943 1374 972">Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 981 512 1010">5</td> <td data-bbox="518 981 1374 1010">Zgon.</td> </tr> </tbody> </table>		Wynik	Opis stanu pacjenta	0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.
Wynik	Opis stanu pacjenta															
0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.															
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.															
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.															
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.															
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.															
5	Zgon.															
<b>Klasyfikacja MSKCC (ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)</b>	<p>Model prognostyczny służący ocenie rokowania pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Uwzględnia on 6 czynników ryzyka:  stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego,  stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy,  czas od pierwotnego rozpoznania do rozpoczęcia leczenia krótszy niż 12 miesięcy,  poziom skorygowanego stężenia wapnia powyżej górnej granicy normy,  liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy,  liczba neutrofilii powyżej górnej granicy normy.</p> <p>Na podstawie klasyfikacji MSKCC pacjenci kwalifikowani są do następujących grup ryzyka:  rokowanie korzystne (brak czynników ryzyka),  rokowanie pośrednie (jeden lub dwa czynniki ryzyka),  rokowanie niekorzystne (trzy lub więcej czynników ryzyka) (<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664262">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664262</a>).</p>															
<b>RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)</b>	<p>Kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych opracowane w wersji 1.0 i zmodyfikowanej wersji 1.1 [162]. Oceniając odpowiedź na podstawie każdego wykonanego badania obrazowego, analizuje się dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe — <i>target lesions</i>) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany niedocelowe — <i>non-target lesions</i>).</p> <p><b>Zmiany mierzalne</b> są definiowane jako zmiany, których najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania komputerową tomografią (KT) musi przekraczać 10 mm, a przypadku węzłów chłonnych 15 mm. Do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narządzie). Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów zmian mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR — <i>complete response</i>), częściową odpowiedź (PR — <i>partial response</i>), stabilizację choroby (SD — <i>stable disease</i>) lub progresję choroby (PD — <i>progressive disease</i>).</p> <p><b>Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych.</b></p> <table border="1" data-bbox="424 1688 1374 1951"> <thead> <tr> <th data-bbox="424 1688 616 1740">Kategoria odpowiedzi</th> <th data-bbox="622 1688 1374 1740">Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="424 1749 616 1778">CR</td> <td data-bbox="622 1749 1374 1778">Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych &lt; 10 mm.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1787 616 1816">PR</td> <td data-bbox="622 1787 1374 1816">Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1825 616 1854">SD</td> <td data-bbox="622 1825 1374 1854">Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1863 616 1892">PD</td> <td data-bbox="622 1863 1374 1892">Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Zmiany niemierzalne</b> są definiowane jako ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm. Ponadto do zmian niemierzalnych zalicza się między innymi: przerzuty</p>		Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych	CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.	PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.	SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.	PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.				
Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych															
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.															
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.															
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.															
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.															

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza																																								
	<p>kostne niebędące zmianami mierzalnymi (np. przerzuty osteoblastyczne), wysięki nowotworowe w jamach ciała, nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększone narządy mięszone jamy brzusznej, oceniane w badaniu przedmiotowym, oraz zmiany o charakterze nowotworowego zapalenia naczyń limfatycznych (<i>lymphangitis carcinomatosa</i>). Status zmian niemierzalnych określa się w kolejnych badaniach jako zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. W trakcie obserwacji odpowiedź zmian niemierzalnych podaje się jako: całkowitą odpowiedź, progresję choroby lub odpowiedź niekwalifikującą się do wymienionych kategorii, i określaną jako „nie-PD i nie-CR”.</p> <p><b>Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych.</b></p> <table border="1" data-bbox="432 472 1374 678"> <thead> <tr> <th>Kategoria odpowiedzi</th> <th>Ocena zmian niemierzalnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych &lt; 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.</td> </tr> <tr> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.</td> </tr> </tbody> </table> <p>*gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych.</p> <p><b>Ogólna ocena odpowiedzi</b> Na podstawie wykonanych badań w danym momencie prowadzenia leczenia i oceny odpowiedzi przyjętych zmian docelowych i niedocelowych oraz pojawienia się nowych ognisk można określić ogólną odpowiedź (OR — <i>overall response</i>) na leczenie. Podstawową zasadą przyjętą w kryteriach RECIST jest określanie różnicy w sumach wymiarów obserwowanych zmian. W przypadku zmniejszania się zmian sumę porównuje się z badaniem wyjściowym (przed leczeniem), natomiast wzrost wymiarów opisywanych zmian porównuje się z najmniejszą sumą uzyskaną w dotychczas przeprowadzonych badaniach obrazowych. Niezależnie od odpowiedzi w zmianach mierzalnych i niemierzalnych pojawienie się nowego ogniska choroby — bez względu na jego wielkość — jest uznawane za progresję choroby.</p> <p><b>Ogólna odpowiedź na leczenie.</b></p> <table border="1" data-bbox="432 972 1366 1245"> <thead> <tr> <th>Kategoria odpowiedzi</th> <th>Zmiany niemierzalne</th> <th>Nowa zmiana</th> <th>Ogólna odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>nie</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR lub PR</td> <td>nie-CR i nie-PD</td> <td>nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>nie-PD</td> <td>nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>nie-PD</td> <td>nie</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>każda odpowiedź</td> <td>tak lub nie</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Każda odpowiedź</td> <td>PD</td> <td>tak lub nie</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Każda odpowiedź</td> <td>każda odpowiedź</td> <td>tak</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych	CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.	Nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.	PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.	Kategoria odpowiedzi	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź	CR	CR	nie	CR	CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR	PR	nie-PD	nie	PR	SD	nie-PD	nie	SD	PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	każda odpowiedź	tak	PD
Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych																																								
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.																																								
Nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.																																								
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.																																								
Kategoria odpowiedzi	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź																																						
CR	CR	nie	CR																																						
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR																																						
PR	nie-PD	nie	PR																																						
SD	nie-PD	nie	SD																																						
PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD																																						
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD																																						
Każda odpowiedź	każda odpowiedź	tak	PD																																						
EQ-5D (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i> )	<p><b>Kwestionariusz oceny jakości życia.</b> Kwestionariusz EQ-5D (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>) obejmuje ocenę 5 domen: zdolności poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Wynik w każdej z domen określa się jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę [157].</p>																																								
Kwestionariusz FACT-G ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy- General</i>	<p>Aktualna, czwarta wersja ogólnego formularza FACT (FACT-G, general) zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego/rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). W przypadku dobrostanu fizycznego oraz emocjonalnego, większa liczba punktów jest związana z gorszym samopoczuciem. Natomiast w przypadku dobrostanu społecznego/rodzinnego oraz czynnościowego, większa liczba punktów jest związana z lepszym samopoczuciem [158], [159].</p>																																								
Kwestionariusz FKSI-DRS ang. <i>FACT Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms</i>	<p>Skala służąca do oceny jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (FKSI-DRS). Kwestionariusz obejmuje 9 pytań związanych z występowaniem objawów choroby oraz zdarzeń/działań niepożądanych. Pozwala on na odróżnienie objawów typowych dla choroby od zdarzeń/ działań niepożądanych, które związane są z przyjmowanym lekiem. Poszczególne pytania oceniane są przez chorego w 5-stopniowej skali (od odpowiedzi „zupełnie nie” do „bardzo”), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (4–0). Im mniej punktów tym większe nasilenie objawów, stąd liczba 36 punktów oznacza najlepszy możliwy wynik, a tym samym brak jakichkolwiek objawów, a 0 punktów oznacza najgorszy wynik (największe nasilenie objawów). Pytania dotyczą takich kwestii jak: brak energii, odczuwanie bólu, utrata masy ciała, odczuwanie bólu kości, odczuwanie stopnia zmęczenia, odczuwanie trudności w oddychaniu, kaszlu, gorączki oraz krwimoczu [160].</p>																																								

## 14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 73. Klasyfikacja doniesień naukowych \*.

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

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 2. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [135].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy	Błąd systematyczny raportowania



Kategoria	Opis	Komentarz
	przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 74. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [136].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

Tabela 75. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\* [138], [139].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu $\chi^2$ do oceny homogeniczności, $I^2$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

**Tabela 76. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Cochrane Collaboration</i>		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)		
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych		
Niekompletne dane (utrata z badania)		
Wybiórcze raportowanie wyników		
Inne źródło błędów systematycznych		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

## 14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z WYTYCZNYMI AOTMIT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	31.05.2019 [aktualizacja 4.02.2020]

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe? <b>Poszukiwano wszystkich dostępnych danych</b></i>	Rozdz. 2.6, rozdz. 14.1.1 i 14.1.2.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4., rozdz. 14.14.
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> </ul>	Tak, rozdz. 2.3.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3, rozdz. 14.1.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględni następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i></li> <li>• <i>użyte filtry,</i></li> <li>• <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 14.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Rozdz. rozdz. 4.2, 14.1.3. rozdz. 6.2, rozdz. 14.6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1. (J.K., K.Ś.)
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3., rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3., rozdz. 4.2.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.13.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja.
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne</i>	Nie zidentyfikowano takich badań.

<i>oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8.2.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5. i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 – dyskusja.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9-diskusja.
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) w sierpniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8., rozdz. 14.14.
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5.
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i>	Tak, rozdz. 5. i rozdz. 14.6.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie dotyczy
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie dotyczy
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Tak, rozdz. 5.2.
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Oparto się na porównaniach pośrednich dostarczonych przez Zamawiającego – szczegóły w dokumentach referencyjnych
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Tak, rozdz. 5.2., 14.11. i 14.12.
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Oparto się na porównaniach pośrednich dostarczonych przez Zamawiającego – szczegóły w dokumentach referencyjnych
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodę Buchera,</li> <li>• <b>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</b></li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Tak
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić): <ul style="list-style-type: none"> <li>• proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison),</li> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</li> <li>• <b>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</b></li> </ul>	Tak
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Oparto się na porównaniach pośrednich dostarczonych przez Zamawiającego – szczegóły w dokumentach referencyjnych
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Oparto się na porównaniach pośrednich dostarczonych przez Zamawiającego – szczegóły w dokumentach referencyjnych
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7.

<i>serious i serious)?</i>	
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie dysponowano takimi materiałami.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz.5, rozdz. 6 i rozdz. 14.6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5.
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>punktów końcowych?</i>	
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy mówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.