



Cabometyx[®] (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, marzec 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
tomasz.macioch@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Konflikt interesów

Analiza w całości finansowana przez Ipsen Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy.....	8
2 Metodyka.....	9
2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych	9
2.2 Kryteria włączenia/wykluczenia	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	15
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	15
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	18
3.1.3 Opracowania wtórne	20
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	22
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	25
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	27
3.5 Ocena jakości informacji.....	29
3.5.1 Ocena jakości badań pierwotnych w skali Cochrane	29
3.5.2 Ocena jakości opracowań wtórnych w skali AMSTAR	29
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	29
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	32
4.1 Skuteczność leczenia	34
4.2 Ocena jakości życia	41
4.3 Profil bezpieczeństwa	44
5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	48
5.1 Poszerzona analiza skuteczności	48
5.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	48
5.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	48
5.2.2 VigAccess.....	49
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	51
7 Dyskusja i ograniczenia	59
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	59
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia	62
7.3 Wyniki innych analiz	65

7.4	Siła dowodów	65
7.5	Wnioski	66
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		67
	Identyfikacja opracowań pierwotnych.....	67
	Identyfikacja opracowań wtórnych	72
	Identyfikacja opracowań z zakresu efektywności praktycznej.....	74
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		78
	Badania pierwotne	78
	Opracowania wtórne	79
	Badania efektywności praktycznej.....	79
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		82
	Badania pierwotne	82
	Opracowania wtórne.....	85
	Badania efektywności praktycznej	86
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....		88
	clinicaltrials.gov.....	88
	clinicaltrialsregister.eu	88
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach		90
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne		93
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		95
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w analizowanych badaniach		96
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		97
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....		99
Aneks 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR		101
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		105
Aneks 13. Kryteria RECIST		106
Aneks 14. Skala ECOG.....		107
Aneks 15. Skala Karnofsky'ego.....		108
Aneks 16. Kwestionariusz FKSI-19		109
Aneks 17. Kwestionariusz EQ-5D-5L		110
Aneks 18. Kategorie rokownicze według MSKCC		111
Aneks 19. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....		112
Spis rysunków.....		114
Spis tabel		115
Bibliografia		118

Wykaz skrótów i akronimów

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

ULN

górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

VAS

Wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)

VEGF

czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® (kabozantynib) w porównaniu do najlepszej leczenia wspomagającego, w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (PubMed), Embase (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie badania dla kabozantynibu, w którym komparator stanowił ewerolimus, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo) z wykorzystaniem ewerolimusu jako komparatora na użytek porównania pośredniego.

Własne statystyki porównawcze przedstawiono jedynie w zakresie analizy skuteczności. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań pod względem raportowanego profilu bezpieczeństwa, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa i ograniczono analizę działań niepożądanych do zestawienia częstości ich występowania.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 13 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 2 badań klinicznych:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było wykonanie porównania pośredniego kabozantynibu z placebo za pomocą wspólnego komparatora - ewerolimusu (badanie METEOR oraz RECORD-1).

Kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające (porównanie pośrednie)

Pod względem wyników uzyskanych w populacji całkowitej, uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść kabozantynibu w zakresie przeżycia całkowitego bez uwzględnienia korekty *cross-over* w badaniu RECORD-1, oraz pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, całkowitych odpowiedzi, częściowych odpowiedzi, stabilizacji choroby oraz progresji choroby. Pod względem przeżycia całkowitego przy uwzględnieniu korekty *cross-over* oraz odsetka całkowitych odpowiedzi nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

Analiza wyników w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma lekami z grupy VEGFR oraz w subpopulacji o korzystnej kategorii rokowniczej wg MSKCC wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść kabozantynibu pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego.

1 Cel pracy

Celem niniejszej analizy ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® (kabozantynib) w porównaniu do najlepszej leczenia wspomagającego, w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.

Zamieszczony poniżej schemat PICO ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Cabometyx].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®).
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none">Najlepsze leczenie wspomagające.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">przeżycie całkowite;przeżycie bez progresji choroby;odpowiedź na leczenie;jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT; opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych; badania z zakresu efektywności praktycznej.

2 Metodyka

2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bazy danych:

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono w dniu: 23.01.2020.

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

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

2.2 Kryteria włączenia/wykluczenia

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanych 2 terapii celowanych (3. linia leczenia) na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).	Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej co najmniej 2 terapii systemowych dotyczących leczenia raka nerkowokomórkowego. Pacjenci, u których ścieżka leczenia przed zastosowaniem kabozantynibu była niewłaściwa, tj. niezgodna z wytycznymi klinicznymi lub zapisami programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib stosowany w dawce 60 mg raz na dobę. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, możliwość zmniejszenia dawkowania (zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym [B.10. program lekowy]) i (lub) tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym. 	Kabozantynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsze leczenie wspomagające (placebo). 	Komparator inny niż najlepsze leczenie wspomagające (placebo).
Punkty końcowe	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie bez progresji choroby; odpowiedź na leczenie; jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych (PFS, OS, odpowiedź na leczenie), bądź raportowano je w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane, z grupą kontrolną; Analizy przeprowadzone w wybranych podgrupach pacjentów bądź analizy <i>post hoc</i> badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, 	<ul style="list-style-type: none"> Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej;* Badania retrospektywne, analizy <i>post hoc</i> badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których przedstawiono jedynie wyniki

	<p>w których oprócz wyników przedstawionych dla analizowanych subpopulacji, zawarto również wyniki (nieraportowane w głównych publikacjach) dla całkowitej populacji biorącej udział w badaniu, bądź dla subpopulacji pacjentów wyszczególnionej również w ramach niniejszej analizy.</p>	<p>dla wybranych subpopulacji pacjentów, które nie zostały wyszczególnione w ramach niniejszej analizy, bądź przedstawiono wyniki stratyfikowane w zależności od określonego czynnika (np. wiek pacjentów);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; • Badania pogładowe; • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.
--	---	---

* Wyjątek stanowią badania dla ocenianej interwencji - kabozantynibu. W przypadku kabozantynibu w ramach niniejszej analizy uwzględniano również badania jednoramienne w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

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

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

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKT] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([REDAKT] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono własne obliczenia statystyczne, natomiast w przypadku, gdy dane były niewystarczające do przeprowadzenia własnych obliczeń, korzystano z danych opublikowanych w ramach publikacji z badań klinicznych i na stronie rejestru badań klinicznych, clinicaltrials.gov. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB/NNTH. Liczbę NNTB/NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe, o ile było to możliwe, przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Gdy obliczenie własnych statystyk nie było możliwe (wyniki raportowane w formie mediany i zakresu wartości), przytaczano statystyki w postaci ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) za danymi zawartymi w publikacji źródłowej.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

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

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

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

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii kabozantynibem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.1.2. Ze względu na niezidentyfikowanie żadnego badania bezpośrednio porównującego kabozantynib i placebo, przeprowadzono drugą strategię wyszukiwania ukierunkowaną na zidentyfikowanie badań porównujących ewerolimus z placebo na użytek porównania pośredniego.

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

Opracowania pierwotne

W toku przeszukiwań baz danych 1651 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 33 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 13 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 2 badań klinicznych.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w co najmniej 3. linii leczenia włączono:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus), do którego zidentyfikowano 7 publikacji:
 - Choueiri 2015 - wyniki pierwszej zaplanowanej analizy;
 - Choueiri 2016 - ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
 - Osanto 2018;
 - Motzer 2018 - wyniki długoterminowej obserwacji pod względem OS;
 - Cella 2018 - ocena jakości życia pacjentów;
 - Mainwaring 2017;
 - Williams 2017;
- badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo), do którego zidentyfikowano 5 publikacji:
 - Motzer 2008 - pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 15.10.2007);

- Motzer 2010 - ostateczne wyniki w zakresie OS, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
- Korhonen 2012 - wyniki w zakresie OS z korektą wpływu *cross-over*;
- Porta 2012 - analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1). W publikacji Porta 2012 oprócz wyników dotyczących pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji (w tym PD, punkt, którego nie uwzględniono w głównej publikacji);
- Beaumont 2011 - ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu RECORD-1;
- Calvo 2012.

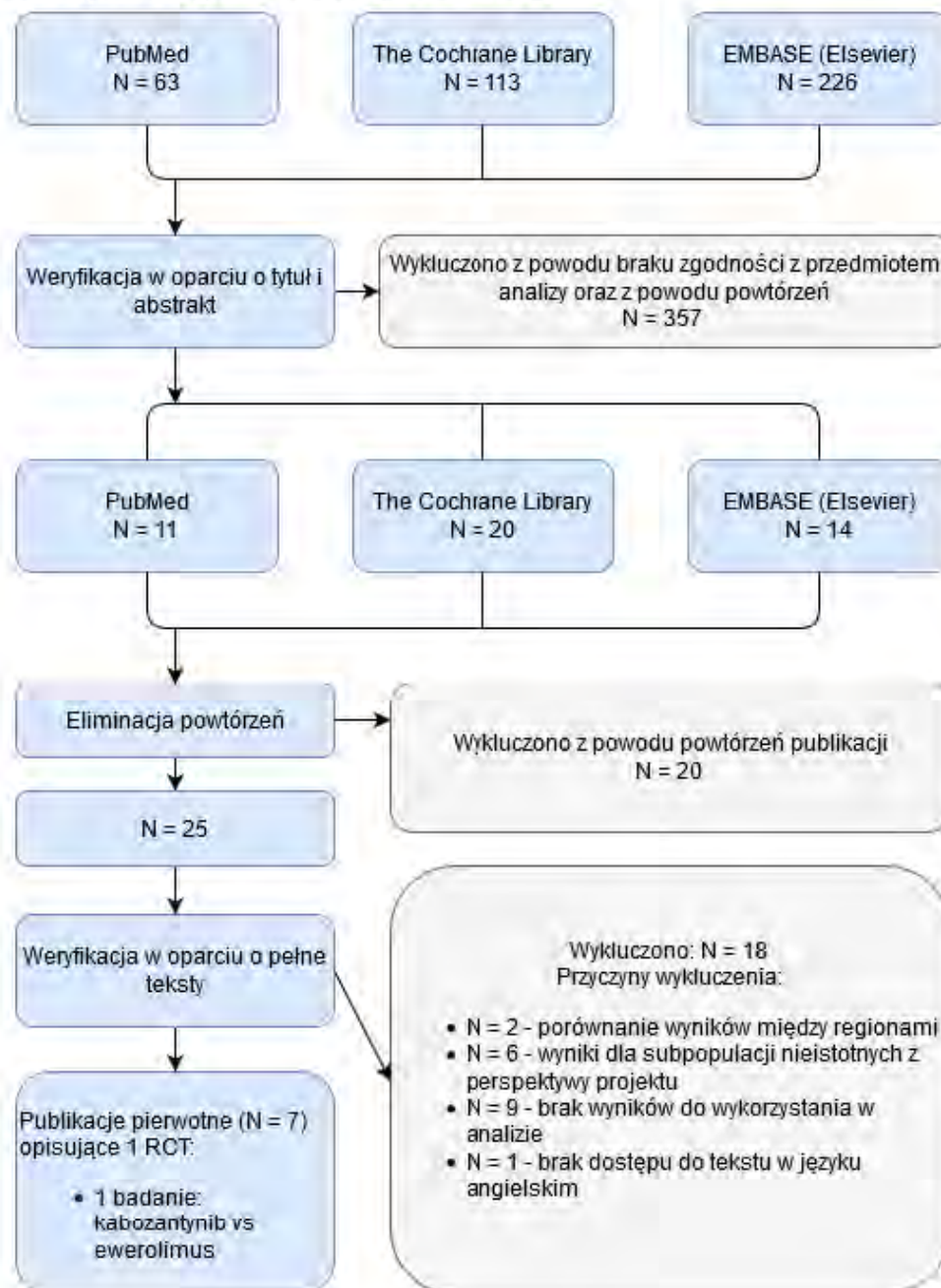
Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], wszystkie powyżej wymienione badania, sklasyfikowano jako badania eksperymentalne klasa IIA - poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją.

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania pośredniego kabozantynibu, za pomocą wspólnego komparatora - ewerolimusu, z najlepszym leczeniem wspomagającym (badanie METEOR oraz RECORD1).

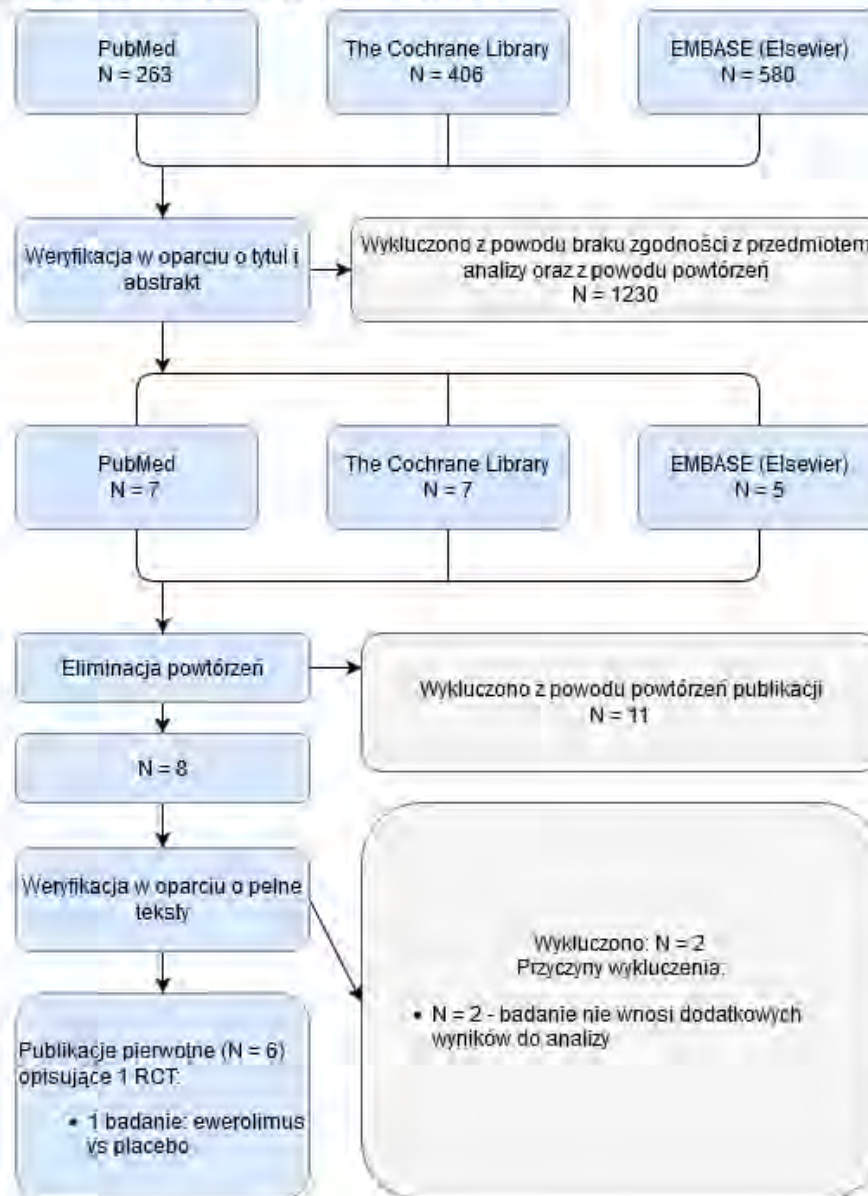
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – kabozantynib diagram PRISMA [Moher 2009].



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



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

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

W toku przeszukiwań baz danych 1125 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 13 prac (zarówno pełnotekstowych, jak

i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 10 badań z zakresu efektywności praktycznej.

Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej włączono następujące badania:

- Procopio 2018;
- De Liano 2018;
- Santoni 2019;
- Peverelli 2019;
- Bodnar 2019;
- Iacovelli 2019;
- McElwee 2019;
- Lemke 2018;
- Gan 2020;
- Gross-Goupil 2020.

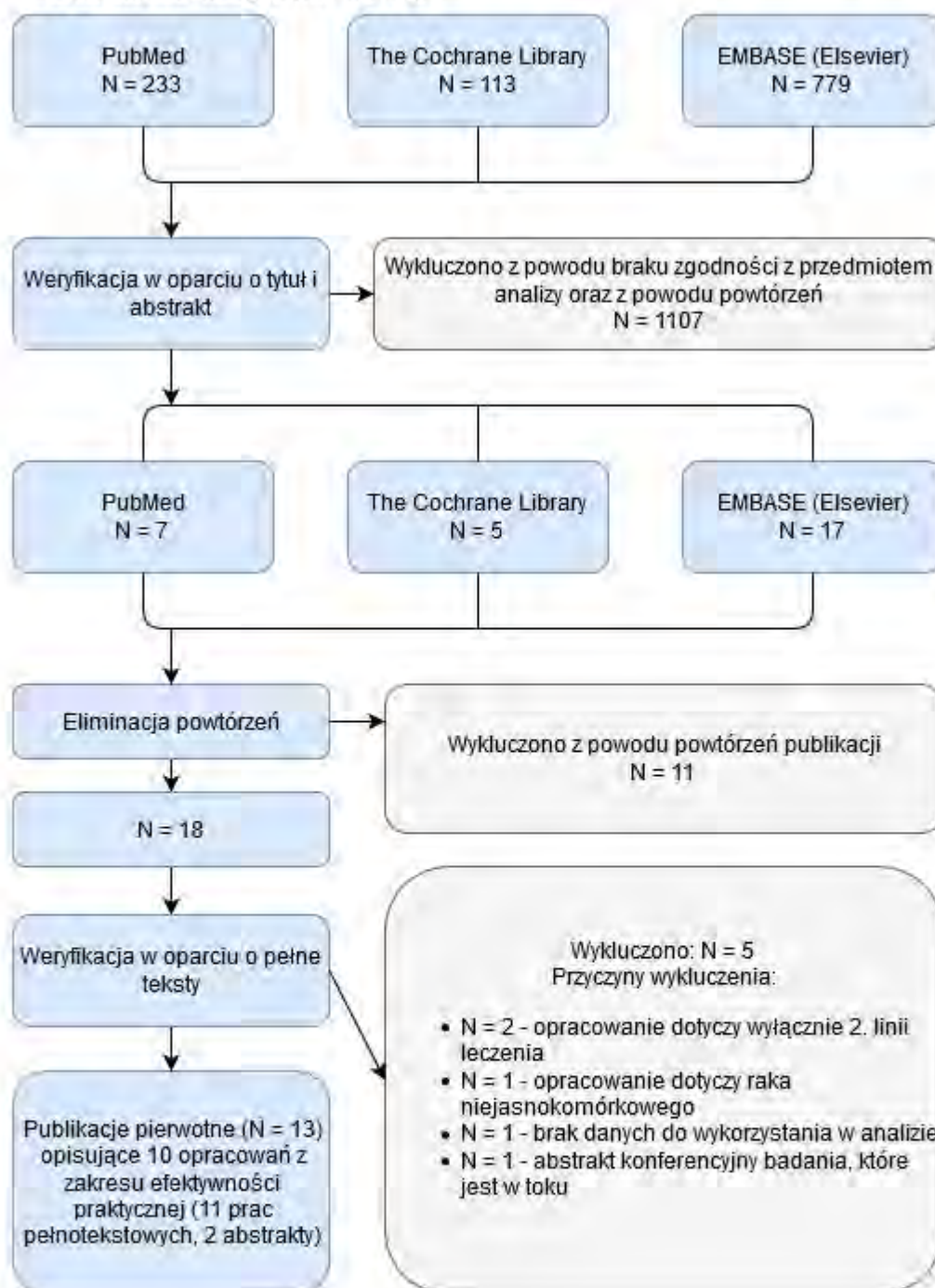
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na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

Diagram przedstawiający proces selekcji badań z zakresu efektywności praktycznej włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Na wniosek Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do analizy efektywności praktycznej włączono następujące badania:

- Albiges 2020;
- Stukalin 2019.

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



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 197 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

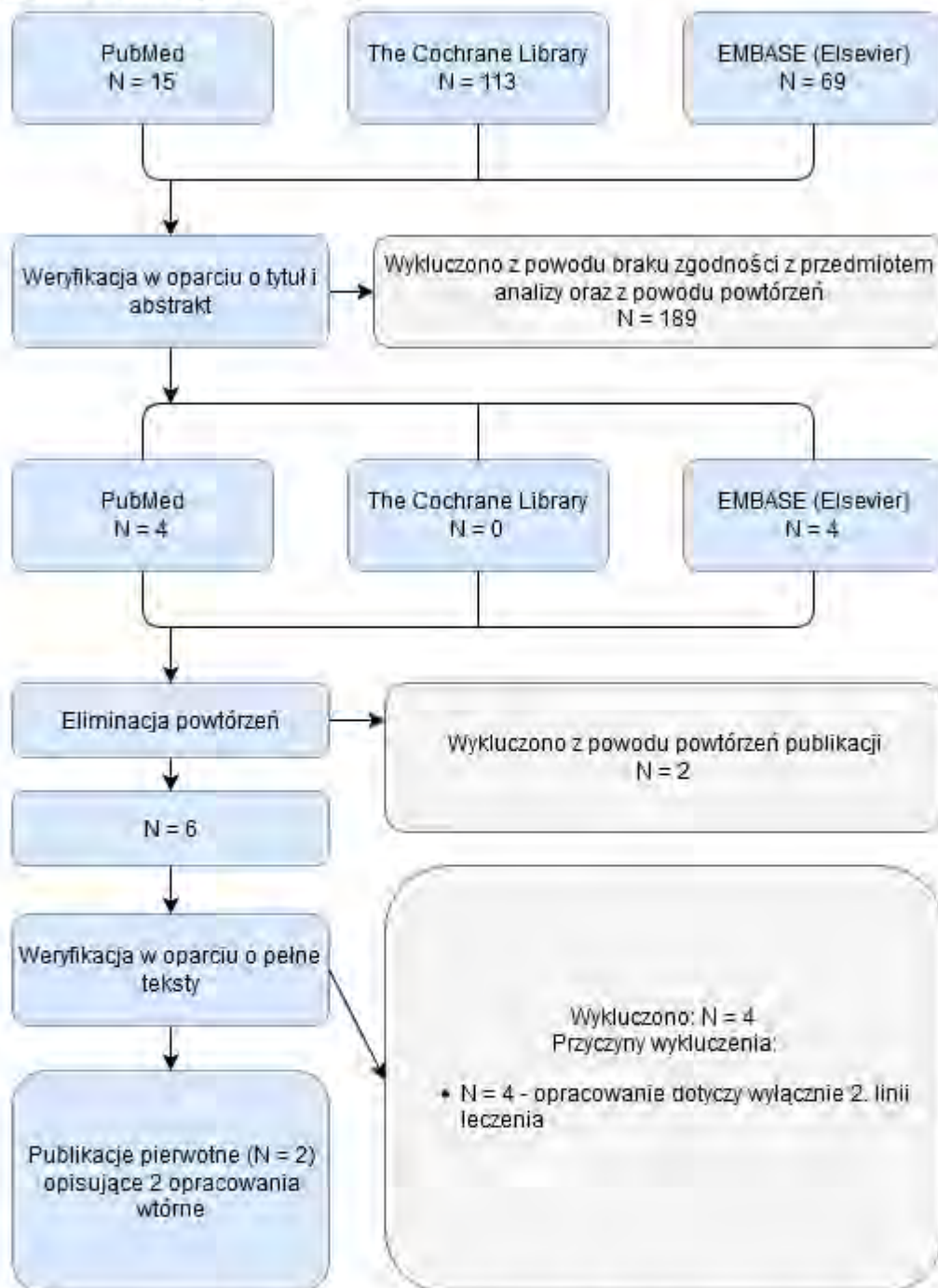
Do opracowania włączono 2 opracowania wtórne:

- Edwards 2018;
- Amzal 2017.

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

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

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



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo lenwatynibu w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka nerkowakomórkowego, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Opracowania te nie dotyczą dokładnie wnioskowanej populacji, tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia. W opracowaniu Amzal 2017 populację zdefiniowano jako pacjentów leczonych w ramach 2. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, natomiast w opracowaniu Edwards 2018 – jako uprzednio leczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, a kryteria włączenia w obu zidentyfikowanych przeglądach systematycznych nie regulowały dopuszczalnych wcześniejszych terapii. Mimo to zdecydowano się na włączenie powyższych opracowań wtórnych ze względu na fakt, iż założenia i zakres były najbliższe tym przyjętym w niniejszej analizie, a także ze względu na to, iż uwzględniają badania włączone do niniejszej analizy, tj. METEOR i RECORD-1.

W obu opracowaniach wtórnych przeprowadzono porównania sieciowe, w drodze których uzyskano między innymi wyniki porównania kabozantynibu z placebo. W opracowaniu Amzal 2017 przedstawiono wyniki wyłącznie dla OS i PFS, natomiast w opracowaniu Edwards 2018 dodatkowo przedstawiono wyniki dla ORR, SD i PD.

Zidentyfikowane opracowania wtórne, z uwzględnieniem wyników porównania kabozantynibu i BSC uzyskanych wskutek metaanalizy sieciowej, podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Edwards 2018	Opisane. Raport finansowany przez National Institute for Health Research (NIHR).	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej kabozantynibu, BSC, a także aksytynibu, ewerolimusu i niwolumabu u osób z amRCC, które wcześniej były leczone VEGF.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, EMBASE, The Cochrane Library.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń - czerwiec 2016.</p>	<p>Populacja: uprzednio lečení pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Interwencja/komparator: Kabozantynib, najlepsze leczenie wspomagające, aksytynib, ewerolimus, niwolumab, sunitynib.</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny MTC, RCT i badań innych niż RCT. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS i PFS. Drugorzędowymi punktami końcowymi były ORR, AE i HRQoL.</p>	<p>Włączone badania: METEOR, RECORD-1 oraz AXIS, Calvani 2013, CheckMate 025, ESPN, Iacovelli 2015, Paglino 2013, Porta 2011, SWITCH, Vogelzang 2016, Wong 2014</p> <p>Wyniki: Uwzględniono 4 RCT (n = 2618) i 8 badań innych niż RCT (n = 1526). Wyniki pokazują, że kabozantynib charakteryzuje dłuższe PFS niż ewerolimus (HR=0,51, 95% CrI: 0,41-0,63), a obie terapie są skuteczniejsze niż BSC. Kabozantynib (HR=0,66, 95% CrI: 0,53-0,82) wiąże się z dłuższym czasem przeżycia niż ewerolimus. Wnioski płynące z opracowań wtórnych były zgodne z wnioskami z pierwotnych analiz.</p> <p>Wyniki analizy sieciowej: kabozantynib vs placebo: OS: HR=0,34 (95% CrI: 0,14-1,12) PFS: HR=0,17 (95% CrI: 0,12-0,24) ORR: OR=42,12 (95% CrI: 7,55-51,921) SD: OR=4,76 (95% CrI: 2,90-8,48) PD: OR=0,10 (95% CrI: 0,06-0,20)</p>

				<p>Wnioski: Dowody z RCT sugerują, że kabozantynib może być najbardziej skuteczną pod względem PFS i OS. Kolejnym lekiem pod względem skuteczności jest niwolumab.</p> <p>Wszystkie terapie wydają się opóźniać postęp choroby i przedłużać przeżycie w porównaniu z BSC, chociaż wyniki są niejednorodne.</p>
Amzal 2017	Opisane. Badanie finansowane przez Ipsen Pharma SAS.	<p>Cel: ocena PFS i OS kabozantynibu w porównaniu z BSC, a także z ewerolimusem, niwolumabem, aksytynibem, sorafenibem u pacjentów z aRCC, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu VEGFR.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bez ograniczeń czasowych.</p>	<p>Populacja: uprzednio leczeni pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Interwencja: kabozantynib</p> <p>Komparator: BSC, a także ewerolimus, niwolumab, aksytynib, sorafenib</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury mający na celu dostarczenie dowodów potrzebnych do przeprowadzenia NMA. Opracowano strategię wyszukiwania w celu zidentyfikowania wszelkich badań dotyczących kabozantynibu i możliwych komparatorów. Przeprowadzono metaanalizę sieciową metodą Bayesa z efektami stałymi w celu porównania PFS i OS kabozantynibu i komparatorów.</p>	<p>Włączone badania: METEOR, RECORD-1 oraz CheckMate025, TARGET, AXIS</p> <p>Wyniki: Model logarytmiczny efektów stałych wykazał najlepsze dopasowanie danych zarówno dla PFS, jak i OS; wykazano, że pacjenci przyjmujący kabozantynib mieli większe prawdopodobieństwo dłuższego PFS i OS niż pacjenci stosujący komparatory. Przewaga przeżycia w przypadku kabozantynibu wzrosła z czasem w przypadku OS. W przypadku PFS przewaga w zakresie przeżycia osiągnęła maksimum pod koniec 1. roku leczenia, a następnie zmniejszyła się z czasem do zera.</p> <p>Wyniki analizy sieciowej: kabozantynib vs placebo: OS: HR=0,4 (95% CrI: 0,14-1,09) PFS: HR=0,15 (95% CrI: 0,11-0,22)</p> <p>Wnioski: we wszystkich pięciu rodzinach dystrybucji kabozantynib był lepszy od wszystkich jego komparatorów z większym prawdopodobieństwem dłuższego PFS i OS w analizowanym okresie 3 lat, z wyjątkiem modelu Gompertza, w którym niwolumab był preferowany po 24 miesiącach.</p>

NIHR - National Institute for Health Research; VEGFR - czynnik wzrostu śródbłonki naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*); MTC - metaanaliza sieciowa (ang. *mixed treatment comparison*); RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI - przedział ufności (ang. *credible interval*); BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); RCC - rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell cancer*); aRCC - zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ang. *advanced renal cell cancer*); amRCC - zaawansowany przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. *advanced metastatic renal cell cancer*); HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*).

Podsumowując, w obu zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych uwzględniono badania włączone do niniejszej analizy, tj. METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) oraz RECORD-1 (ewerolimus/BSC vs placebo/BSC). Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze charakterystykę wyjściową pacjentów we włączonych badaniach:

Badanie	Grupa	2+ wcześniejsze VEGFR	korzystne rokowanie wg MSKCC
METEOR	kabozantynib	29%	43-44%
	ewerolimus	30%	
RECORD-1	ewerolimus/BSC	26%	28-29%
	placebo/BSC	26%	

Istotny jest także fakt, iż oba opracowania wtórne, oprócz wymienionych wyżej badań, uwzględniają także inne badania i porównania, które mogą mieć wpływ na wyniki porównania sieciowego.

Warto przy tym zauważyć, iż wyniki ryzyka względnego (HR) dla porównania kabozantynibu z BSC, uzyskane w zakresie takich punktów końcowych, jak przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji są spójne pomiędzy dwoma zidentyfikowanymi opracowaniami wtórnymi (OS: 0,40 vs 0,34; PFS: 0,15 vs 0,17 odpowiednio w publikacjach Amzal 2017 i Edwards 2018), co pozytywnie wpływa na ich wiarygodność i uniwersalność. W obu opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem i BSC w zakresie wpływu na długość OS, natomiast w zakresie PFS w obu publikacjach, a także ORR, SD i PD w publikacji Edwards 2018 uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść kabozantynibu.

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przejrano również bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* (posłużono się słowem kluczowym: kabozantinib). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowaniu co najmniej 2 terapii celowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) opublikowanych w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. W przypadku braku raportów dla tak zdefiniowanej populacji, dopuszczano także raporty dotyczące populacji wcześniej leczonych, bez wyróżniania linii leczenia. Data ostatniego przeszukiwania: 22.01.2020.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Raporty dla kabozantynibu opublikowane na stronach agencji HTA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Wyniki i wnioski z zakresu efektywności klinicznej
NICE 2017	Pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.	Główne dowody dotyczące efektywności klinicznej kabozantynibu pochodzą z badania METEOR, otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania porównującego kabozantynib z ewerolimusem. W opinii ekspertów klinicznych, wyniki badania METEOR można uogólnić na praktykę NHS. Komitet zauważył, że w badaniu METEOR przeżycie wolne od progresji oceniano w 2 populacjach: pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji ITT (n = 375) oraz w populacji ITT (n = 658). Ze względu na obszerniejsze dostępne dane, w analizie rozważano wyłącznie populację ITT. Zarówno pod względem PFS, jak i OS, odnotowano istotną statystycznie korzyść z zastosowania kabozantynibu względem ewerolimusu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Wyniki i wnioski z zakresu efektywności klinicznej
		<p>Ponieważ nie przeprowadzono bezpośrednich badań porównujących kabozantynib z aksytynibem lub niwolumabem, firma przeprowadziła metaanalizę sieciową w celu pośredniego porównania terapii. Oryginalna sieć łączyła 6 badań, w tym badanie TARGET (sorafenib vs placebo). Ograniczenia tego badania, na które zwrócił uwagę komitet, to fakt, iż żaden z pacjentów nie miał wcześniej terapii ukierunkowanych na VEGF. Po drugie, firma wykorzystwała niedojrzałe dane z badania, w których oceniano pacjentów, którzy zmienili terapię z placebo na sorafenib. Prawdopodobnie skutkowało to niedoszacowaniem działania sorafenibu, co z kolei nie mogło wpłynąć na ocenę efektywności aksytynibu. W odpowiedzi na pierwszą konsultację i zgodnie z preferencjami komitetu firma przedłożyła zmienioną sieć, która wykluczyła TARGET. Przyjęto, że aksytynib był tak samo skuteczny jak ewerolimus pod względem OS i PFS.</p>
SMC 2017	<p>Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)</p>	<p>Kabozantynib, w porównaniu z ssaczym celem rapamycyny (mTOR), znacząco zwiększył przeżycie wolne od progresji u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC, którzy otrzymali co najmniej jeden poprzedni schemat składający się z inhibitora kinazy tyrozynowej receptora VEGF.</p>
HAS 2017	<p>Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)</p>	<p>Rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Cabometyx jest istotna tylko w leczeniu zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciw VEGF. Lek zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną (CAV III) w stosunku do ewerolimusu, analogicznie do preparatu Opdivo.</p>
G-BA/IQWiG 2017	<p>Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)</p>	<p>W swojej dokumentacji dotyczącej kabozantynibu firma farmaceutyczna przedstawiła badanie METEOR w celu wskazania korzyści z leczenia kabozantynibem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym celowanym leczeniu przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Wyniki i wnioski z zakresu efektywności klinicznej
CADTH 2019	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	Odnotowano ogólną korzyść kliniczną z zastosowania kabozantynibu w leczeniu drugiego rzutu zaawansowanego i przerzutowego raka nerki. Obecne dowody przemawiają za zastosowaniem kabozantynibu w terapii drugiego lub trzeciego rzutu. Jakość życia oceniano w badaniu METEOR i ogólnie i wydaje się, że HRQoL utrzymano u pacjentów leczonych kabozantynibem i ewerolimusem. Wyniki przedłożonej NMA wskazują, że pacjenci leczeni kabozantynibem mieli większe prawdopodobieństwo PFS i OS w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi lekami (ewerolimusem i niwolumabem). Ogólne wnioski z NMA są jednak ograniczone, ponieważ istniały znaczne różnice w projekcie badania i wyjściowej charakterystyce populacji włączonych badań. Dlatego NMA należy interpretować ostrożnie. Mimo uznania szybko zmieniającego się krajobrazu leczenia RCC, zauważono, że pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni sunitynibem lub pazopanibem jako pierwszą linią leczenia, mogą kwalifikować się do leczenia drugiej linii za pomocą kabozantynibu lub niwolumabu, trzeciej linii za pomocą kabozantynibu lub niwolumabu (w zależności od tego, który środek został użyty jako druga linia) i ewerolimusu lub aksytynibu jako czwarta linia. U pacjentów leczonych niwolumabem i ipilimumabem w pierwszej linii, leki drugiej linii mogą obejmować sunitynib lub pazopanib, trzeciej linii - kabozantynib i ewerolimus lub aksytynib w czwartej linii. Kabozantynib należy stosować w leczeniu pacjentów aż do progresji choroby, a leczenie może być kontynuowane po progresji choroby.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BADANIE METEOR Źródło finansowania: Exelixis	Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe. Interwencja Kabozantynib 60 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg)	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowo-komórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; 	Pierwszorzędowy PFS Pozostałe OS ORR zdarzenia niepożądane jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator</p> <p>Ewerolimus 10 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożą-danych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg)</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa (data odcięcia 31.12.2015) wynosiła 18,7 miesięcy (IQR 16,1-21,1) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 18,8 miesięcy (IQR 16,0--21,2) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku PFS i ORR (data odcięcia 22.05.2015) wynosiła 11,4 miesięcy (IQR 8,8-13,7) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 11,5 miesięcy (IQR 8,6-13,9) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>W momencie odcięcia danych (31.12.2015 - data odcięcia dla przeżycia całkowitego), mediana czasu ekspozycji na kabozantynib wynosiła 8,3 miesięcy (IQR 4,2-14,6), natomiast mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 4,4 miesięcy (IQR 1,9-8,6).</p> <p>Hipoteza</p> <p>Superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tivozanib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania; • dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-α, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anti-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia); • stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; • prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie ewerolimusu lub jakiegokolwiek innego inhibitora TORC1/PI3K/AKT (np. temsirolimusu) lub kabozantynibu; • stosowanie któregokolwiek z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją; • stosowanie któregokolwiek z przeciwciał przeciwnowotworowych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • radioterapia stosowana w celu leczenia przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub każda inna radioterapia zewnętrzna w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Systemowe leczenie z wykorzystaniem radio-nuklidów w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; pacjenci z klinicznie istotnymi powikłaniami po uprzednio zastosowanej radioterapii nie kwalifikują się do badania; • przerzuty do mózgu z wyjątkiem skutecznie leczonych radioterapią i/lub metodami chirurgicznymi, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy (przez co naj-mniej 3 miesiące przed randomizacją); w czasie randomizacji pacjenci nie powinni stosować terapii kortykosteroidami; • pacjenci z niekontrolowanymi, współistniejącymi lub nie-dawno przebytymi chorobami, <p>Liczba pacjentów</p> <p>N=658 (ITT) n=330 n=328</p>	
<p>BADANIE RECORD-1</p> <p>Źródło finansowania: Novartis</p>	<p>Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepione, równoległe, kontrolowane placebo.</p> <p>Interwencja</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; • progresja choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; • dopuszczalne leczenie bewacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem-α; • choroba mierzalna wg RECIST; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <p>PFS</p> <p>Pozostałe</p> <p>OS</p> <p>ORR</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Ewerolimus 10 mg 1 x dziennie w skojarzeniu z BSC (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg)</p> <p>Komparator Placebo w skojarzeniu z BSC</p> <p>Czas obserwacji Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 (zakres 19-451) dni w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-195) w grupie pacjentów stosujących placebo (źródło: publikacja Motzer 2010).</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR (temsyrolimus); • nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa, objawy niewydolności serca, przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca. <p>Liczba pacjentów N=416 (ITT) n=277 n=139</p>	<p>Czas do nasilenia objawów choroby (pogorszenia stanu zdrowia pacjenta) - złożony punkt końcowy (czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby)</p> <p>Zdarzenia niepożądane Jakość życia</p>

ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); mRECIST - zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych (ang. *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*); ECOG - skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

3.5 Ocena jakości informacji

3.5.1 Ocena jakości badań pierwotnych w skali Cochrane

Oceny jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: METEOR i RECORD-1.

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

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w aneksie 9.

3.5.2 Ocena jakości opracowań wtórnych w skali AMSTAR

Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR (skala AMSTAR). Szczegółowa ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR znajduje się w aneksie 11.

Przeglądy Porta 2019, Amzal 2017 oraz Edwards 2018 zostały sklasyfikowane jako przeglądy o niskiej jakości.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Populacja pacjentów włączonych do badania METEOR była dobrze zbilansowana pomiędzy obiema analizowanymi grupami i cechowała się dużą homogenicznością.

Szczegółowe dane dotyczące różnic w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami w obrębie badań METEOR i RECORD-1 przedstawiono w dwóch pierwszych kolumnach wynikowych w Tab. 8. Różnice w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami badań były niewielkie i nie przekraczały 4%. W przypadku oceny stopnia sprawności wg ECOG porównanie nie było możliwe ze względu na brak danych w badaniu RECORD-1. Większe różnice pomiędzy grupami odnotowano pod względem utraty pacjentów z obserwacji. W przypadku badania METEOR różnica wyniosła 13%, a w badaniu RECORD-1 - 23%.

W przypadku porównania spójności charakterystyk wyjściowych pomiędzy badaniami włączonymi do analizy, można zaobserwować zbieżność charakterystyk pod względem wszystkich parametrów - szczegóły przedstawiono w trzeciej kolumnie wynikowej Tab. 8.

Tab. 8. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.

		Różnica w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami badań		Różnica średnich wartości odsetków pacjentów pomiędzy badaniami
		Kabozantynib vs ewerolimus (METEOR)	Ewerolimus vs placebo (RECORD-1)	METEOR vs RECORD-1
Płeć męska		4%	2%	2%
Stopień sprawności wg ECOG	0	2%	b.d.	n.a.
	1	2%	b.d.	n.a.
Kategoria rokownicza wg MSKCC	Korzystna	1%	0%	0%
	Pośrednia	1%	1%	0%
	Niekorzystna	1%	0%	0%
Liczba wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF	1	1%	1%	1%
	≥2	1%	1%	1%
Utrata z obserwacji		13%	23%	10%

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, jak również we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka nerki (zgodnie z wytycznymi ESMO, EAU i NCCN z 2019 i 2020 roku [APD Cabometyx]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowe punkty końcowe we włączonych do analizy badaniach obejmowały przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite - ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza, a jego wybór w opinii analityków jest jak najbardziej zasadny i wynika z wytycznych oraz z Analizy Problemu Decyzyjnego. [APD Cabometyx] Ponadto, wybór zarówno pierwszorzędowego, jak i drugorzędowych punktów końcowych jest zgodny z europejskimi

i amerykańskimi wytycznymi dotyczącymi oceny efektywności leków stosowanych w chorobach onkologicznych.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2018]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podsumowując, spójność wewnętrzną i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Populacja jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Mimo niezidentyfikowania żadnego badania, które porównywałoby bezpośrednio kabozantynib z najlepszym leczeniem wspomagającym, badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego są randomizowane, dobrej jakości, a ich populacje pod względem większości cech homogenne i spójna z kryteriami włączenia do analizy, a także pomiędzy sobą.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W przypadku leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia technologią opcjonalną dla kabozantynibu jest najlepsze leczenie wspomagające.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji - badanie METEOR, w którym porównano kabozantynib z ewerolimusem. W celu porównania kabozantynibu z technologią opcjonalną (najlepsze leczenie wspomagające), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.

Kabozantynib vs ewerolimus

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie - METEOR, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu względem ewerolimusu. Do niniejszego badania zakwalifikowano 658 pacjentów:

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

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov, badanie METEOR nie zostało jeszcze zakończone (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania podawana na stronie clinicaltrials.gov - 06.2019 (NCT01865747).

Do badania METEOR zidentyfikowano dwie główne publikacje:

- Choueiri 2015 - wyniki pierwszej zaplanowanej analizy; w zakresie oceny skuteczności leczenia (PFS, odpowiedź na leczenie), główna analiza objęła pierwszych 375 pacjentów zrandomizowanych do badania (data odcięcia danych: 22.05.2015), nie osiągnięto OS (OS oceniane w populacji 658 pacjentów);

- Choueiri 2016 - ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy (data odcięcia danych: 31.12.2015), zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych (PFS i odpowiedź na leczenie (data odcięcia danych: 22.05.2015, wyniki oceniane w populacji ogólnej: 658 pacjentów), bezpieczeństwo [data odcięcia danych: 31.12.2015]).

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

Analiza statystyczna w badaniu METEOR:

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

Kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z najlepszym leczeniem wspomagającym/placebo, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora - ewerolimusu. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie RECORD-1 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu względem placebo (w obu grupach dodatkowo stosowano najlepsze leczenie wspomagające). Do badania RECORD-1 włączono 416 pacjentów:

- 277 pacjentów do grupy ewerolimusu + BSC (ewerolimus stosowany w dawce 10 mg/dobę, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg), przy czym 274 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ewerolimusu;
- 139 pacjentów do grupy placebo + BSC, przy czym 137 pacjentów otrzymało placebo.

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov, badanie RECORD-1 ma status zakończonego.

W ramach niniejszej analizy ekstrahowano dane z najnowszych publikacji. Analizie poddano wyniki ocenione przez niezależny komitet do spraw radiologii (IRC), a także dodatkowo, tam, gdzie było to możliwe, wyniki oceniane przez niezaślepionego badacza (IA).

4.1 Skuteczność leczenia

W przypadku każdego porównania, analizowano następujące punkty końcowe:

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

Tam, gdzie było to możliwe, przedstawiano wyniki dla subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio co najmniej 2 liniami leczenia VEGFR oraz subpopulacji z korzystną kategorią rokowniczą.

4.1.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

4.1.1.1.1 Populacja ogólna

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*) ocenianego przez niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*, IRC), wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (HR). Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

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

Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - ocena przez niezależny komitet oceniający (IRC) - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR	330	7,4	6,6; 9,1	328	3,9	3,7; 5,1	0,51 (0,41; 0,62)	<0,0001
Ewerolimus vs placebo								
RECORD-1	277	4,9	4,0; 5,5	139	1,9	1,8; 1,9	0,33 (0,25; 0,43)	<0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,17 (0,12; 0,24)	-

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) ocenianego przez badacza (ang. *investigator assessed*, IA), wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (HR). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - ocena przez badacza (IA) - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR	330	7,4	7,3; 7,8	328	5,1	3,9; 5,5	0,54 (0,44; 0,65)	<0,001
Ewerolimus vs placebo								
RECORD-1	277	5,5	4,6; 5,8	139	1,9	1,8; 2,2	0,32 (0,25; 0,41)	<0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,17 (0,13; 0,24)	-

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

4.1.1.1.2 Subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) ocenianego w subpopulacji pacjentów otrzymujących uprzednio min. 2 terapie VEGFR, wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (HR). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR*	95	b.d.	b.d.	99	b.d.	b.d.	0,51 (0,35; 0,74)	b.d.
Ewerolimus vs placebo								

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
RECORD-1**	72	4	b.d.	36	1,8	b.d.	0,32 (0,19; 0,54) [^]	<0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,16 (0,09; 0,31)	-

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

* Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci otrzymujący uprzednio ≥ 2 VEGFR.

** Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci otrzymujący uprzednio 2 VEGFR.

[^] Dane z publikacji Calvo 2012.

4.1.1.1.3 Subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą

4.1.1.1.3.1 Kategorie rokownicza wg MSKCC

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) ocenianego w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center favourable risk category*), w skutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (HR). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR*	150	b.d.	b.d.	150	b.d.	b.d.	0,51 (0,38; 0,69)	b.d.
Ewerolimus vs placebo								
RECORD-1**	81	5,8	b.d.	39	1,9	b.d.	0,31 (0,19; 0,5) [^]	<0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,16 (0,09; 0,28)	-

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

* Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci z korzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC

** Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci z korzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC.

4.1.1.1.3.2 Kategorie rokownicza wg IMDC

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) ocenianego w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk category*), dostępne są wyniki z badania METEOR. Ze względu na brak wyników w badaniu RECORD-1 w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla kabozantynibu i BSC. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki, tj. dla kabozantynibu oraz ewerolimusu (patrz Tab. 11).

Tab. 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR*	66	b.d.	b.d.	62	b.d.	b.d.	0,47 (0,3; 0,76)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

* Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci z korzystną kategorią rokowniczą wg IMDC

4.1.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

4.1.1.2.1 Populacja ogólna

W przypadku oceny długości przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), uwzględniono dwa warianty wyników z badania RECORD-1, tj. z uwzględnieniem korekty *cross-over*, jak i bez uwzględnienia takiej korekty.

W przypadku nieuwzględnienia korekty *cross-over*, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść kabozantynibu, natomiast w przypadku, gdy uwzględniono dane skorygowane o *cross-over*, wynik nie był istotny statystycznie. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Przeżycie całkowite (OS) - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR*	330	21,4	b.d.	328	17,1	b.d.	0,70 (0,58; 0,85)	0,0002
Ewerolimus vs placebo								
RECORD-1 [^]	277	14,8	b.d.	193	14,4	b.d.	0,87 (0,65; 1,15)	0,162
RECORD-1 ^{^^}	277	b.d.	b.d.	193	b.d.	b.d.	0,60 (0,22; 1,65)	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) [^]							0,61 (0,43; 0,86)	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) ^{^^}							0,42 (0,15; 1,17)	-

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

* Wykorzystano najnowszą daną z publikacji dotyczącej długoterminowej obserwacji OS Motzer 2018 (data odcięcia danych: 02.10.2016).

[^] Dane z publikacji Motzer 2010 bez uwzględnienia korekty *cross-over*.

^{^^} Dane z publikacji Korhonen 2012 z uwzględnieniem korekty *cross-over*.

4.1.1.2.2 Subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR

W przypadku przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*) ocenianego w badaniu METEOR, raportowane są wyniki dla subpopulacji pacjentów otrzymujących uprzednio ≥ 2 terapie VEGFR. Ze względu na brak wyników w badaniu RECORD-1 w subpopulacji pacjentów otrzymujących uprzednio ≥ 2 terapie VEGFR niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla kabozantynibu i BSC. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki, tj. dla kabozantynibu oraz ewerolimusu (patrz Tab. 15).

Tab. 15. Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacja pacjentów otrzymujących uprzednio min. 2 VEGFR - kabozantynib vs ewerolimus.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR [#]	95	20,1	b.d.	99	b.d.	17,0	0,75 (0,53; 1,06)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

[#] subpopulacja pacjentów otrzymujących uprzednio ≥ 2 terapie VEGFR. Wykorzystano najnowszą daną z publikacji dotyczącej długoterminowej obserwacji OS Motzer 2018 (data odcięcia danych: 02.10.2016).

4.1.1.2.3 Subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą

4.1.1.2.3.1 Kategoria rokownicza wg MSKCC

W przypadku przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) ocenianego w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center favourable risk category*), dostępne są wyniki z badania METEOR. Ze względu na brak wyników w badaniu RECORD-1 w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla kabozantynibu i BSC. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki, tj. dla kabozantynibu oraz ewerolimus (patrz Tab. 11).

Tab. 16. Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR [*]	150	27,4	b.d.	150	20,7	b.d.	0,68 (0,5; 0,93)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

^{*} Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci z korzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC. Wykorzystano najnowszą daną z publikacji dotyczącej długoterminowej obserwacji OS Motzer 2018 (data odcięcia danych: 02.10.2016).

4.1.1.2.3.2 Kategoria rokownicza wg IMDC

W przypadku przeżycia całkowitego (ang. *progression-free survival*, OS) ocenianego w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk category*), dostępne są wyniki z badania METEOR. Ze względu na brak wyników w badaniu RECORD-1 w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla kabozantynibu i BSC. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki, tj. dla kabozantynibu oraz ewerolimus (patrz Tab. 11).

Tab. 17. Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Kabozantynib vs ewerolimus								
METEOR*	66	b.d.	b.d.	62	b.d.	b.d.	0,7 (0,34; 1,41)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

* Subpopulacja zdefiniowana jako pacjenci z korzystną kategorią rokowniczą wg IMDC

4.1.1.3 Odpowiedź na leczenie

4.1.1.3.1 Odpowiedź obiektywna

Wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, w zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate, ORR*), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Odpowiedź obiektywna (ORR) - kabozantynib vs placebo.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	57/330 (17,3%)	11/328 (3,4%)	6,02 (3,09; 11,71)	<0,0001	13,92 (9,40; 18,44)	<0,0001	7,18 (5,42; 10,64)
Placebo vs ewerolimus							
RECORD-1	0/139 (0,0%)	5/277 (1,8%)	0,18 (0,01; 3,23)	0,2431	-1,81 (-3,72; 0,11)	0,0643	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			33,44 (1,73; 648,41)		15,73 (10,82; 20,64)		-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.1.1.3.2 Odpowiedź całkowita

Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response, CR*), zarówno w badaniu METEOR porównującym kabozantynib z ewerolimusem, jak i badaniu RECORD-1 stanowiącym porównanie placebo i ewerolimus, w związku z czym obliczenie statystyk oraz przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

Tab. 19. Odpowiedź całkowita (CR) - kabozantynib vs placebo.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	0/330 (0,0%)	0/328 (0,0%)	-	-	-	-	-

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Placebo vs ewerolimus							
RECORD-1	0/139 (0,0%)	0/277 (0,0%)	-	-	-	-	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			-		-		-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.1.1.3.3 Odpowiedź częściowa

Wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, w zakresie odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Odpowiedź częściowa (PR) - kabozantynib vs placebo.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	57/330 (17,3%)	11/328 (3,4%)	6,02 (3,09; 11,71)	<0,0001	13,92 (9,40; 18,44)	<0,0001	7,18 (5,42; 10,64)
Placebo vs ewerolimus							
RECORD-1	0/139 (0,0%)	5/277 (1,8%)	0,18 (0,01; 3,23)	0,2431	-1,81 (-3,72; 0,11)	0,0643	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			33,44 (1,73; 648,41)		15,73 (10,82; 20,64)		-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.1.1.3.4 Stabilizacja choroby

Wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, w zakresie odsetka pacjentów osiągających stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Stabilizacja choroby (SD) - kabozantynib vs placebo.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	216/330 (65,5%)	203/328 (61,9%)	1,17 (0,85; 1,60)	0,3420	3,56 (-3,78; 10,91)	0,3415	-

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Placebo vs ewerolimus							
RECORD-1*	44/138 (31,9%)	171/272 (62,9%)	0,28 (0,18; 0,43)	<0,0001	-30,98 (- 40,65; - 21,32)	<0,0001	3,23 (2,46; 4,69)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			4,18 (2,44; 7,16)		34,54 (22,40; 46,68)		-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

* Wykorzystano dane z publikacji Motzer 2008, prezentującej nieostateczne dane ze względu, iż w publikacji Motzer 2010 prezentującej ostateczne dane nie zidentyfikowano wyników z zakresu tego punktu końcowego.

4.1.1.3.5 Progresja choroby

Wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, w zakresie odsetka pacjentów, u których następuje progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Progresja choroby (PD) - kabozantynib vs placebo.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kabozantynib vs ewerolimus							
METEOR	41/330 (12,4%)	88/328 (26,8%)	0,39 (0,26; 0,58)	<0,0001	-14,41 (- 20,38; -8,43)	<0,0001	6,94 (4,91; 11,86)
Placebo vs ewerolimus							
RECORD-1*	63/138 (45,7%)	53/272 (19,5%)	3,47 (2,21; 5,44)	<0,0001	26,17 (16,62; 35,72)	<0,0001	3,82 (2,80; 6,02)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			0,11 (0,06; 0,21)		-40,58 (-51,85; -29,31)		-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

* Wykorzystano dane z publikacji Motzer 2008, prezentującej nieostateczne dane ze względu, iż w publikacji Motzer 2010 prezentującej ostateczne dane nie zidentyfikowano wyników z zakresu tego punktu końcowego.

4.2 Ocena jakości życia

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

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

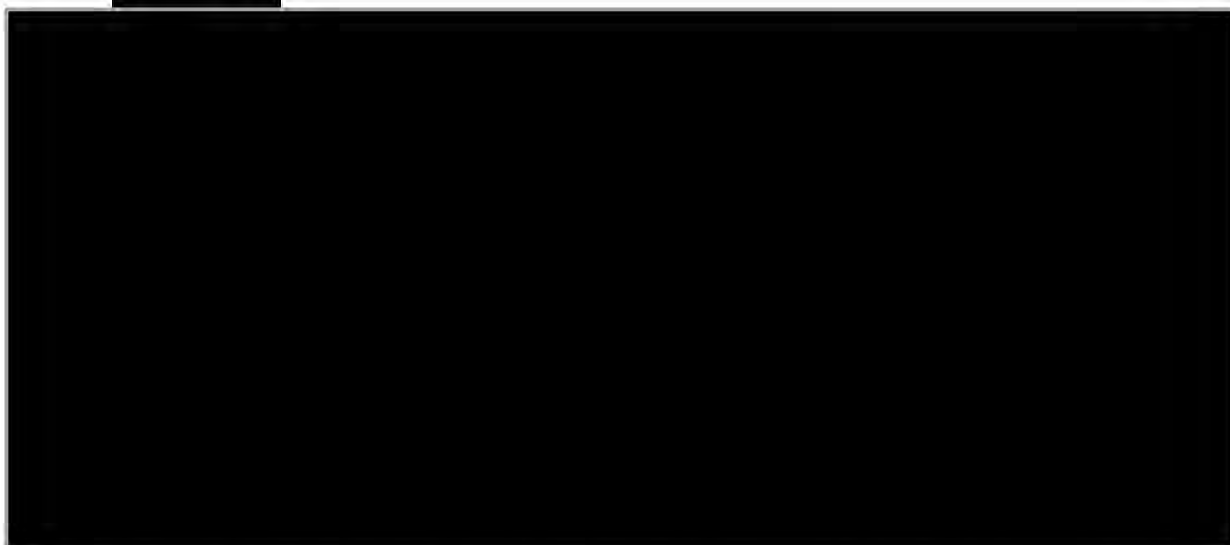
4.2.1.1 Kwestionariusz FKSI-19

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach kwestionariusza FKSI-19 (wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych

stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus).

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku oraz w tabeli zamieszczonej poniżej.



Tab. 24. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza FKSI-19, średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej.

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

Ogólne osłabienie	318	-0,28 (1,08)	302	-0,27 (1,07)	-0,02 (-0,18; 0,15)	0,8527
Krew w moczu	318	0,01 (0,25)	300	0 (0,3)	0,01 (-0,04; 0,05)	0,7877
Właściwy apetyt	318	-0,17 (1,57)	300	0,18 (1,44)	-0,35 (-0,58; -0,11)	0,0042
Wysypianie się	315	0,02 (1,43)	299	-0,15 (1,43)	0,17 (-0,06; 0,40)	0,1414
Objawy związane z chorobą - aspekt emocjonalny						
Ogólna ocena	317	0,4 (1,25)	301	0,39 (1,1)	0,01 (-0,18; 0,19)	0,9580
Obawa o pogorszenie stanu zdrowia	317	0,4 (1,25)	301	0,39 (1,1)	0,01 (-0,18; 0,19)	0,9580
Skutki uboczne stosowanego leczenia						
Ogólna ocena	319	-2,42 (2,75)	302	-0,81 (2,02)	-1,60 (-1,98; -1,22)	<0,0001
Nudności	318	-0,24 (1,01)	301	0,07 (0,69)	-0,31 (-0,44; -0,17)	<0,0001
Biegunka	318	-1,28 (1,33)	302	-0,33 (0,84)	-0,95 (-1,13; -0,78)	<0,0001
Skutki uboczne stosowanego leczenia	296	-0,85 (1,4)	278	-0,52 (1,33)	-0,33 (-0,55; -0,10)	0,0041
Funkcjonowanie/dobre samopoczucie						
Ogólna ocena	317	-0,23 (3,23)	303	-0,17 (3,4)	-0,06 (-0,58; 0,46)	0,8191
Zdolność do podjęcia pracy	314	-0,15 (1,31)	299	-0,1 (1,41)	-0,05 (-0,27; 0,17)	0,6502
Zadowolenie z życia	316	-0,02 (1,21)	302	-0,01 (1,3)	0,00 (-0,20; 0,20)	0,9763
Zadowolenie z jakości życia	315	-0,04 (1,27)	303	-0,02 (1,25)	-0,02 (-0,22; 0,18)	0,8590
Ogólny wynik uzyskany w kwestionariuszu FKSI-19						
Ogólny wynik	319	-3,48 (9,8)	303	-2,21 (9,71)	-1,27 (-2,80; 0,26)	0,1054

4.2.1.2 Kwestionariusz EQ-5D-5L

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

F

4.3 Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji.

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

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

- badania RECORD-1, raportowano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy ewerolimusu, niezależnie od tego, czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem.

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

- badanie METEOR, w momencie odcięcia danych (31.12.2015), mediana czasu ekspozycji na kabozantynib wynosiła 8,3 miesiące (IQR 4,2-14,6), natomiast mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 4,4 miesiące (IQR 1,9-8,6);
- badanie RECORD1, mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 dni (zakres 19-451) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-195) w grupie pacjentów stosujących placebo.

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

W zakresie bezpieczeństwa, w tabeli poniżej (Tab. 44) przedstawiono następujące punkty końcowe:

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

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

Ze względu na brak wyszczególnionych wyników z zakresu bezpieczeństwa dla kabozantynibu w populacji pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR odstąpiono od wyszczególniania wyników dla tej subpopulacji jedynie dla ramienia BSC. W analizie uwzględniono zatem dane z zakresu bezpieczeństwa jedynie dla ogólnej populacji.

Tab. 27. Zdarzenia niepożądane.

Rodzaj analizowanego zdarzenia	Kabozantynib N=331		Placebo N=137	
	Wszystkie stopnie nasilenia	3.-4. stopień nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia*	3.-4. stopień nasilenia*
Zdarzenia niepożądane ogółem	331/331 (100,0%)	235/331 (71,0%)	-	-
Biegunka	249/331 (75,2%)	43/331 (13,0%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)

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

Zmęczenie	195/331 (58,9%)	36/331 (10,9%)	37/137 (27,0%)	5/137 (3,6%)
Nudności	173/331 (52,3%)	15/331 (4,5%)	26/137 (19,0%)	0/137 (0,0%)
Zmniejszenie apetytu	156/331 (47,1%)	10/331 (3,0%)	-	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	142/331 (42,9%)	27/331 (8,2%)	-	-
Wymioty	113/331 (34,1%)	7/331 (2,1%)	17/137 (12,4%)	0/137 (0,0%)
Zmniejszenie masy ciała	114/331 (34,4%)	9/331 (2,7%)	-	-
Zaparcia	90/331 (27,2%)	1/331 (0,3%)	-	-
Zaburzenia smaku	80/331 (24,2%)	0/331 (0,0%)	3/137 (2,2%)	0/137 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	76/331 (23,0%)	0/331 (0,0%)	-	-
Nadciśnienie	122/331 (36,9%)	49/331 (14,8%)	-	-
Chrypka	70/331 (21,1%)	2/331 (0,6%)	-	-
Kaszel	68/331 (20,5%)	1/331 (0,3%)	22/137 (16,1%)	0/137 (0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	73/331 (22,1%)	8/331 (2,4%)	-	-
Zapalenie błon śluzowych	65/331 (19,6%)	5/331 (1,5%)	17/137 (12,4%)	0/137 (0,0%)
Duszności	66/331 (19,9%)	10/331 (3,0%)	21/137 (15,3%)	4/137 (2,9%)
Podwyższone AST	60/331 (18,1%)	5/331 (1,5%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Ból pleców	62/331 (18,7%)	8/331 (2,4%)	-	-
Wysypka	54/331 (16,3%)	2/331 (0,6%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Astenia	64/331 (19,3%)	15/331 (4,5%)	32/137 (23,4%)	6/137 (4,4%)
Ból brzucha	60/331 (18,1%)	12/331 (3,6%)	-	-
Podwyższone ALT	55/331 (16,6%)	8/331 (2,4%)	6/137 (4,4%)	0/137 (0,0%)
Ból kończyn	51/331 (15,4%)	5/331 (1,5%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Skurcze mięśni	45/331 (13,6%)	0/331 (0,0%)	-	-
Ból stawów	44/331 (13,3%)	1/331 (0,3%)	-	-
Ból głowy	44/331 (13,3%)	1/331 (0,3%)	11/137 (8,0%)	1/137 (0,7%)
Anemia	61/331 (18,4%)	19/331 (5,7%)	103/137 (75,2%)	0/137 (0,0%)
Zawroty głowy	42/331 (12,7%)	1/331 (0,3%)	-	-
Niestrawność	41/331 (12,4%)	1/331 (0,3%)	-	-
Obrzęk obwodowy	39/331 (11,8%)	0/331 (0,0%)	12/137 (8,8%)	1/137 (0,7%)
Hipomagnezemia	54/331 (16,3%)	16/331 (4,8%)	-	-
Sucha skóra	37/331 (11,2%)	0/331 (0,0%)	7/137 (5,1%)	0/137 (0,0%)
Białkomocz	45/331 (13,6%)	8/331 (2,4%)	-	-
Wzdęcia	33/331 (10,0%)	0/331 (0,0%)	-	-
Bezsienność	32/331 (9,7%)	0/331 (0,0%)	-	-
Gorączka	34/331 (10,3%)	3/331 (0,9%)	12/137 (8,8%)	0/137 (0,0%)
Świąd	27/331 (8,2%)	0/331 (0,0%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Podwyższone stężenie kreatyniny	18/331 (5,4%)	1/331 (0,3%)	46/137 (33,6%)	0/137 (0,0%)
Hipertęglidemia	21/331 (6,3%)	4/331 (1,2%)	47/137 (34,3%)	0/137 (0,0%)
Hiperglikemia	18/331 (5,4%)	3/331 (0,9%)	34/137 (24,8%)	1/137 (0,7%)
Krwawienie z nosa	14/331 (4,2%)	0/331 (0,0%)	0/137 (0,0%)	0/137 (0,0%)
Zgon związany z leczeniem	1/331 (0,3%)		4/137 (2,9%)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	40/331 (12,1%)		2/137 (1,5%)	
Ogółem	130/331 (39,3%)		-	
Ból brzucha	9/331 (2,7%)		-	
Wysięk opłucnowy	8/331 (2,4%)		-	

Zapalenie płuc	7/331 (2,1%)	-
Zatorowość płucna	7/331 (2,1%)	-
Anemia	5/331 (1,5%)	-
Duszność	4/331 (1,2%)	-

* Wartości liczbowe wyliczono z wartości procentowych opublikowanych w publikacji Motzer 2010 - zdecydowano się na wybór mniej dokładnych danych (wartości procentowe były podawane z dokładnością do liczb całkowitych, co uniemożliwiło precyzyjne wyliczenie liczby pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym) ze względu na fakt, iż były to dane bardziej aktualne niż te w publikacji Motzer 2008, jak również obejmowały wszystkie zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z leczeniem, podczas gdy w publikacji Motzer 2008 ograniczono się do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem).

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1 Poszerzona analiza skuteczności

Nie zidentyfikowano publikacji, które można byłoby wykorzystać na użytek poszerzonej analizy skuteczności (tj. badań jednoramiennych, przedłużonych faz badań randomizowanych itp.).

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

5.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Zidentyfikowano zestawienie działań niepożądanych na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cabometyx®. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Zestawienie przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.01.2020). [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	69
Choroby serca	44
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	3
Choroby endokrynologiczne	71
Choroby oka	7
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	378

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	325
Choroby wątroby i dróg żółciowych	61
Choroby układu odpornościowego	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	82
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	81
Odchylenia w parametrach badan	162
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	122
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	67
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	116
Choroby układu nerwowego	136
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	38
Choroby nerek i dróg moczowych	53
Choroby układu rozrodczego i piersi	3
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	133
Choroby skóry i tkanki podskórnej	272
Zaburzenia społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	9
Choroby naczyniowe	129
ŁĄCZNIE	1040

5.2.2 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Cabometyx®. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.01.2020). [vigiaccess.org]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	279

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby serca	250
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	8
Choroby ucha i błędnika	77
Choroby endokrynologiczne	247
Choroby oka	199
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4905
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	5157
Choroby wątroby i dróg żółciowych	234
Choroby układu odpornościowego	45
Infekcje i choroby pasożytnicze	1170
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2065
Odchylenia w parametrach badań	1840
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1499
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1427
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1013
Choroby układu nerwowego	1938
Kwestie związane z produktem	12
Choroby psychiatryczne	497
Choroby nerek i dróg moczowych	346
Choroby układu rozrodczego i piersi	107
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1585
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2961
Zaburzenia społeczne	21
Procedury chirurgiczne i medyczne	178
Choroby naczyniowe	908

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Dowody z zakresu efektywności praktycznej, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, są ważnym źródłem danych uzupełniającym randomizowane kontrolowane badania, w których informacje są rejestrowane w obserwacyjny sposób, w naturalnym, niekontrolowanym otoczeniu.

RCT mają swoje ograniczenia - aby zapewnić jednorodną próbę pacjentów, istnieją kryteria włączenia i wyłączenia. W związku z tym uogólnienie jest ograniczone, a dane można ekstrapolować wyłącznie na osoby spełniające kryteria włączenia do badania, co niekoniecznie odzwierciedla praktykę kliniczną lub ogół wskazanej populacji. Ponadto, badania efektywności praktycznej poszerzają ogląd bezpieczeństwa leczenia, które nie jest nadzorowane, nie jest wydawane bezpłatnie, a pacjenci nie mogą zostać wykluczeni.

Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz wyników w nich uzyskanych przedstawiono w Tab. 30. poniżej.

Tab. 30. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Procopio 2018, Włochy	Badanie retrospektywne. Dane zebrano w 24 włoskich ośrodkach. Kabozantynib został wprowadzony decyzją lekarza między wrześniem a grudniem 2016 r. Kabozantynib w dawce 60 mg podawano doustnie raz na dobę. Dawki zmniejszono do 40 mg lub 20 mg u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub niedopuszczalne stopnia 2.	96 pacjentów z mRCC, u których nastąpiła progresja po jednej lub większej liczbie wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych. Kabozantynib podawano jako leczenie drugiego rzutu u 28 (29%) pacj., jako trzecia linia u 18 (19%) pacj., a pozostałe 50 (52%) pacj. otrzymywało kabozantynib w ramach kolejnych linii leczenia.	W momencie publikacji danych obserwacja wciąż trwała.	Częściową odpowiedź zaobserwowano w 35 przypadkach (36%), podczas gdy 33 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a 28 (30%) chorobę postępującą. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła 8,0 miesięcy. W momencie publikacji danych mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.	W momencie przeprowadzania analizy zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia obserwowano u 35 (36%) pacjentów. Tylko 5 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
De Liano 2018, UK	Badanie opisujące rzeczywiste doświadczenie w stosowaniu kabozantynibu z 7 ośrodków w Wielkiej Brytanii.	128 pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem, po nawrocie po co najmniej 1 wcześniejszym leczeniu systemowym. Pacjenci otrzymali medianę 3 poprzednich linii (2-6) terapii. Kabozantynib stosowano jako drugą linię u 56 (44%), trzecią linię u 38 (30%), czwartą linię u 24 (19%), piątą u 6 (5%) i szóstą linię u 4 (3%) pacjentów.	Pacjenci leczeni pomiędzy wrześniem 2016 a wrześniem 2017.	99 pacjentów oceniono pod kątem odpowiedzi radiologicznej: 31,3% uzyskało częściową odpowiedź, 31,3% stabilna choroba i 37,4% progresja choroby. Po medianie czasu obserwacji 6,0 miesiący i 42 zdarzeniach (33%) mediana OS wyniosła 7,7 miesiąca (7,0-8,4). Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca (4,8-8,6).	71 pacjentów (55%) miało zmniejszenie dawki, zdarzenia niepożądane G3/G4 zgłoszono w 46 przypadkach (36%), głównie zmęczenie (10%), biegunka (9%), zapalenie błony śluzowej (5%) i zespół dłoni i stóp (5%). 9 (7%) przerwało leczenie kabozantynibem z powodu toksyczności.
Santoni 2019, międzynarodowe	Przeprowadzono wieloośrodkowe retrospektywne badanie w warunkach realnej praktyki, obejmujące 32 ośrodki na całym świecie.	Uwzględniono ogółem 237 pacjentów z potwierdzonym histologicznie RCC jasno- i niejasnokomórkowym, którzy otrzymywali kabozantynib jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu choroby z przerzutami. Większość pacjentów miała RCC jasnokomórkowy (182 pacjentów, 76,79%), natomiast 55 pacjentów (23,21%) RCC niejasnokomórkowy.	W momencie publikacji wyników, analiza trwała niemal 60 miesięcy.	Mediana PFS i OS dla kabozantynibu wyniosła 7,76 miesiąca (95% CI 6,51-10,88) i 11,57 miesiąca (95% CI 10,90 - nie osiągnięto (NR)) jako leczenie drugiego rzutu i 11,38 miesiąca (95% CI 5,79 - NR) i NR (95% CI 11,51 - NR) jako leczenie trzeciego rzutu. Mediana TTSF i OS wyniosła odpowiednio 11,57 i 15,52 miesiąca w przypadku sekwencji kabozantynib-niwolumab i 25,64 miesiąca oraz NR w przypadku sekwencji niwolumab-kabozantynib. Różnica między tymi dwiema sekwencjami była istotna statystycznie tylko u pacjentów wysokiego ryzyka.	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
				<p>Wyniki z wyszczególnieniem kategorii rokowniczych IMDC różnią się istotnie dla poszczególnych kategorii. W zakresie PFS dla kabozantynibu w drugiej linii leczenia mediana wynosi 11,28 miesiąca (95% CI 7,89 - NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 7,59 miesiąca (95% CI 5,52 - NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 7,13 miesięcy (95% CI 2,66 - NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej (p = 0,039). W zakresie OS dla kabozantynibu w drugiej linii leczenia mediana wynosi 12,53 miesiąca (95% CI 11,57 - NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 10,95 miesiąca (95% CI 9,11 - NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 11,05 miesięcy (95% CI 7,46 - NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej. W zakresie PFS dla kabozantynibu w trzeciej linii leczenia mediana wynosi 11,38 miesiąca (95% CI 4,24 - NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 7,63 miesiąca (95% CI 5,56 - NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 5,75 miesięcy (95% CI 3,19 - NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej.</p>	

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Peverelli 2019, Włochy	Retrospektywne badanie dotyczące pacjentów leczonych kabozantynibem w ramach włoskiego programu dostępu do leczenia.	12 pacjentów z RCC i przerzutami do mózgu leczonych kabozantynibem w warunkach rzeczywistej praktyki. Pacjenci musieli mieć uprzednio przynajmniej 1 linię leczenia TKI (2 linia leczenia: 25%, ≥ 2 linii: 75%).	Pacjenci leczeni pomiędzy październikiem 2016 a lutym 2017.	ORR wyniósł 50%, a wskaźnik kontroli choroby 75%. Wszystkich 5 pacjentów leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo i pod kątem przerzutów do mózgu uzyskało kontrolę objawów ze strony OUN, bez zwiększonej toksyczności. Mediana PFS i mediana OS wyniosły odpowiednio 5,8 i 8,8 miesiąca.	Wszelkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia wystąpiły u 92% pacjentów, zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 wystąpiły u 36%. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały nadciśnienie (33%), zmęczenie (24%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (25%), niedoczynność tarczycy (16%) i toksyczność żołądkowo-jelitową (16%).
Bodnar 2019, Polska	Retrospektywne badanie dotyczące realnej praktyki obejmujące 4 ośrodki onkologiczne w Polsce.	115 pacjentów z mRCC, którzy byli leczeni co najmniej 1 poprzednim lekiem TKI, w tym 50% z przerzutami do kości, 10% z przerzutami do mózgu i 4,3% z RCC niejasnokomórkowym; 76% otrzymało minimum 2 linie terapii.	Pacjenci leczeni pomiędzy lipcem 2016 a marcem 2018. Mediana czasu obserwacji wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 11,5-14,1 miesiąca).	Częściową odpowiedź zaobserwowano u 19% pacjentów, podczas gdy 56% miało stabilną chorobę. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI, 9,2-14,2 miesiąca), przy 12-miesięcznym odsetku przeżycia całkowitego równym 70,4% (95% CI: 60,2% -78,5%).	Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były zmęczenie (23%), zespół dłoniowo-podeszwowy (12%) i biegunka (10%). Tylko 4% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych i nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.
Iacovelli 2019, Włochy	Wieloośrodkowe badanie prospektywne z udziałem pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem. Badanie dotyczyło kardiotoxyczności związanej z leczeniem kabozantynibem.	22 pacjentów z mRCC. Wyjściowo 9,1% miało zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), ale żaden nie miał zaburzeń skurczowych lewej komory.	Pacjenci leczeni pomiędzy październikiem 2016 a listopadem 2018. Mediana obserwacji 14,3 m-ca.	Po medianie obserwacji wynoszącej 14,3 miesiąca 18 pacjentów przeszło na leczenie kabozantynibem, a 11 zmarło. Mediana PFS wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI, 2,4-9,9 miesięcy), a mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI, 0,0-22,2 miesiąca).	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
McElwee 2019, USA	Retrospektywne, jednośrodkowe badanie oparte na kartach pacjentów.	35 dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl kabozantynibu z powodu mRCC w okresie dwóch lat. Większość pacjentów (n = 27) otrzymała co najmniej jedną wcześniejszą terapię mRCC, a 65% otrzymało dwa lub więcej, najczęściej niwolumab, ewerolimus i pazopanib.	Mediana czasu ekspozycji na kabozantynib wynosiła 10,4 miesiąca.	Mediana czasu ekspozycji na kabozantynib u wszystkich pacjentów wyniosła 10,4 miesiąca. Analizy podgrup wykazały, że pacjenci wcześniej nieleczeni doświadczyli mediany czasu ekspozycji wynoszącego 12,1 miesiąca, podczas gdy wcześniej leżeni pacjenci doświadczyli mediany czasu ekspozycji wynoszącej 10,0 miesięcy. Ponad połowa (n = 19, 54,2%) badanych pacjentów przerwała leczenie z powodu progresji choroby, 12% (n = 4) przerwało z powodu niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, a 3% (n = 1) pacjentów zostało utraconych z obserwacji. Pod koniec okresu badania 31% (n = 11) pacjentów kontynuowało leczenie kabozantynibem.	Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego udokumentowanego zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u > 5% pacjentów były zmęczenie, AE ze strony przewodu pokarmowego (np. biegunka), PPES, naciśnienie, zapalenie transaminowe, anoreksja i leukopenia. Spośród pacjentów, którzy doświadczyli AE, 60% (n = 21) pacjentów wymagało co najmniej jednej modyfikacji dawki w odpowiedzi na zdarzenie.
Lemke 2018, USA	Badanie retrospektywne dotyczące pacjentów z mcrRCC leczonych kabozantynibem.	38 pacjentów z mcrRCC leczonych kabozantynibem. 6 pacjentów (16%) otrzymało kabozantynib jako leczenie drugiego rzutu, 10 (26%) jako leczenie trzeciego rzutu i 22 (58%) jako leczenie czwartego rzutu lub następnych.	Mediana czasu leczenia wyniosła 32,2 tygodnie (zakres 15,7-130,7 tygodnia).	W momencie analizy 26 pacjentów przerwało leczenie. Dla 12 pacjentów pozostających na kabozantynibie mediana czasu trwania leczenia wyniosła 54,3 tygodni (zakres 26,6-68,9 tygodni). 1 (3%) pacjent miał CR, 11 pacjentów (29%) miało PR, 23 (60%) miało SD, a 3 (8%) miało PD jako najlepszą odpowiedź na kabozantynib.	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Gan 2020, badanie międzynarodowe	Badanie retrospektywne, obejmujące pacjentów z mRCC, którzy byli leczeni kabozantynibem i stratyfikowani według grup ryzyka IMDC.	413 pacjentów (82,6% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym i 17,4% pacjentów z niejasnokomórkowym). Mediana wieku: 57 lat. 63% pacjentów z wynikiem w skali Karnofsky'ego na poziomie > 80; 82,6% pacjentów miało wcześniejszą nefrektomię; 23,1%, 75,4% i 88,3% pacjentów otrzymało immunoterapię jako wcześniejszą linię leczenia, przed otrzymaniem kabozantynibu odpowiednio w 2 linii, 3 linii i 4 linii.	Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) wynosiła 8,3 miesiąca; 7,3 miesiąca; 7,0 miesiąca oraz 8,0 miesiąca odpowiednio w 1 linii, 2 linii, 3 linii oraz 4 linii leczenia.	<p>W przypadku pacjentów leczonych w pierwszej linii PD (L)1 w skojarzeniu lub monoterapią (n = 31) oraz w drugiej linii kabozantynibem współczynnik odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate) ORR wyniósł 20,8%; mediana czasu do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure) TTF wyniósł 5,4 miesiąca; mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival) OS wyniosła 17,4 miesiąca.</p> <p>Wyniki z wyszczególnieniem kategorii rokowniczych IMDC korzystnej, pośredniej i niekorzystnej w przypadku mediana OS wyniosły odpowiednio 34,8 miesiąca (95% CI 5,52-NR), 18,0 miesiąca (95% CI 12,3-35,6) i 9,8 miesiąca (95% CI 7,4-20,8), p = 0,0088 dla 2 linii leczenia kabozantynibem; oraz 31,5 miesiąca (95% CI 23,6-39,3), 20,5 miesiąca (95% CI 10,1-21,8) i 6,9 miesiąca (95% CI 4,1-10,9), p = <0,0001, dla 3 linii leczenia kabozantynibem.</p>	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Gross-Goupil 2020, Francja	Badanie retrospektywne z 26 ośrodków obejmujące pacjentów leczonych kabozantynibem po uprzednio stosowanych 2 VEGFR TKI, chyba że decyzja kliniczna dotyczyła drugiej linii. Kabozantynib zastosowano jako 2 linia, 3 linia i 4 lub późniejsza linia odpowiednio u 101 (25%), 137 (33%) i 172 (41%) pacjentów; 204 pacjentów (50%) uprzednio leczono niwolumabem.	410 pacjentów, mediana wieku = 63 lata; 85% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym; 41% i 32% pacjentów należało do kategorii rokowniczej IMDC odpowiednio pośredniej i niekorzystnej, pacjenci z kategorią ECOG 1. (42%) lub 2. (30%); 229 (56%) pacjentów miało przerzuty do kości.	Pacjenci leczeni od 12 września 2016 r. do 19 lutego 2018 r; mediana czasu obserwacji wynosiła 14,4 miesiąca.	Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej przy redukcji dawki wyniosła 14,4 (95% CI 12,4-16,2) miesięcy; w populacji z przerzutami do kości oraz przy redukcji dawki 52,6% wyniosła 13,7 miesiąca (95% CI 11,4-16,0) oraz w populacji uprzednio leczonej niwolumabem oraz redukcji dawki 61,8% wyniosła 15,4 (95% CI 12,4-17,4) miesiąca.	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.
Stukalin 2019*, badanie międzynarodowe	Badanie retrospektywne z 38 ośrodków obejmujące pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem lub niwolumabem po uprzednio stosowanej terapii pierwszej linii za pomocą VEGFR TKI. Kabozantynib zastosowano jako 2. linia leczenia u 53 pacjentów, zaś niwolumab zastosowano jako 2. linia leczenia u 225 pacjentów.	278 pacjentów; najczęściej stosowanymi lekami pierwszego rzutu były sunitynib (53% w grupie niwolumabu oraz 56% w grupie kabozantynibu) i pazopanib (37% w grupie niwolumabu oraz 40% w grupie kabozantynibu); w wieku ≥ 70 lat było 29% pacjentów w grupie niwolumabu oraz 9% w grupie kabozantynibu ($p = 0,0033$); inne parametry wyjściowe nie były znacząco różne pomiędzy grupami.	Mediana OS od rozpoczęcia leczenia 2. linii leczenia wyniosła 22,10 miesiąca dla ramienia niwolumabu i 23,70 miesiąca dla ramienia kabozantynibu. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) wynosił 6,90 miesiąca dla ramienia niwolumabu i 7,39 miesiąca dla ramienia kabozantynibu.	Nie zaobserwowano istotnej statystycznej różnicy w medianie przeżycia całkowitego (OS): 22,10 miesięcy dla ramienia niwolumabu vs 23,70 miesiąca dla ramienia kabozantynibu ($p = 0,61$). Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) był również podobny w obu grupach: 6,90 miesiąca (95% CI: 4,60 ; 9,20) dla ramienia niwolumabu vs 7,39 miesiąca (95% CI: 5,52; 12,85) dla ramienia kabozantynibu ($p = 0,20$).	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
Albiges 2020*, Francja	Badanie retrospektywne z 26 ośrodków, do którego kwalifikowani byli wszyscy pacjenci we Francji z mRCC, którzy otrzymali 1 dawkę kabozantynibu; kabozantynib zastosowano jako 1 linia, 2 linia, 3 linia i 4 lub późniejsza linia odpowiednio u 3 (1%), 101 (25%), 137 (33%) i 169 (41%) pacjentów.	410 pacjentów, mediana wieku = 63 lata; 86% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym; 41% i 32% pacjentów należało do kategorii rokowniczej IMDC odpowiednio pośredniej i niekorzystnej, pacjenci z kategorią ECOG-PS 0-1. (61%) lub ≥ 2 . (39%).	Pacjenci leczeni od 12 września 2016 r. do 16 lutego 2018 r; mediana czasu obserwacji wynosiła 14,4 miesiąca.	Mediana czasu leczenia wynosiła 7,6 miesięcy; mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej wyniosła 14,4 (95% CI 12,4-16,2)	Nie publikowano danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

* Badania włączone do analizy na wniosek AOTMiT

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx® (kabozantynib) w porównaniu do najlepszej leczenia wspomagającego, w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.

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

Do dnia 20.03.2020 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 13 publikacji z zakresu opracowań pierwotnych, które dotyczyły 2 badań klinicznych:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus);
- badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Ponadto, zidentyfikowano 10 opracowań z zakresu efektywności praktycznej (13 publikacji) oraz 2 opracowania wtórne. Dodatkowo na wniosek AOTMiT do analizy włączono 2 opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

Na podstawie zidentyfikowanych badań, niemożliwe było wykonanie porównania bezpośredniego, natomiast możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego kabozantynibu, za pomocą wspólnego komparatora - ewerolimusu z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo; badanie METEOR oraz RECORD-1).

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

Szczegółowe wyniki uzyskane wskutek porównania pośredniego z najlepszym leczeniem wspomagającym, przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie na korzyść kabozantynibu oznaczono zielonym kolorem, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść kabozantynibu - czerwonym kolorem, natomiast wyniki nieistotne statystycznie - kolorem żółtym.

Tab. 31. Zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Populacja	Porównywane interwencje	Porównywane badania	Porównanie pośrednie (Bucher 1997) HR (95% CI)
Kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające				
PFS	całkowita (ocena w badaniu METEOR przez IRC)	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,17 (0,12; 0,24)
PFS	całkowita (ocena w badaniu METEOR przez IA)	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,17 (0,13; 0,24)
PFS	subpopulacja otrzymujących uprzednio ≥ 2 VEGFR	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,16 (0,09; 0,31)
PFS	Subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,16 (0,09; 0,28)
OS	całkowita bez uwzględnienia korekty cross-over w badaniu RECORD-1	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,61 (0,43; 0,86)
OS	całkowita z uwzględnieniem korekty cross-over w badaniu RECORD-1	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,42 (0,15; 1,17)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba pacjentów uwzględnionych w każdej z grup badania; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Tab. 32. Zmienne binarne.

Punkt końcowy	Populacja	Porównywane interwencje	Porównywane badania	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)	
				OR (95% CI)	RD (95% CI)
Kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające					
ORR	całkowita	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	33,44 (1,73; 648,41)	15,73 (10,82; 20,64)
CR	całkowita	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	-	-
PR	całkowita	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	33,44 (1,73; 648,41)	15,73 (10,82; 20,64)
SD	całkowita	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	4,18 (2,44; 7,16)	34,54 (22,40; 46,68)
PD	całkowita	KABO vs BSC	METEOR vs RECORD-1	0,11 (0,06; 0,21)	-40,58 (-51,85; -29,31)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n.e. - nie można oszacować (ang. *not evaluable*) PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*).

Tab. 33. Zdarzenia niepożądane.

Rodzaj analizowanego zdarzenia	Kabozantynib N=331		Placebo N=137	
	Wszystkie stopnie nasilenia	3.-4. stopień nasilenia	Wszystkie stopnie nasilenia*	3.-4. stopień nasilenia*
Zdarzenia niepożądane ogółem	331/331 (100,0%)	235/331 (71,0%)	-	-
Biegunka	249/331 (75,2%)	43/331 (13,0%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Zmęczenie	195/331 (58,9%)	36/331 (10,9%)	37/137 (27,0%)	5/137 (3,6%)
Nudności	173/331 (52,3%)	15/331 (4,5%)	26/137 (19,0%)	0/137 (0,0%)
Zmniejszenie apetytu	156/331 (47,1%)	10/331 (3,0%)	-	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	142/331 (42,9%)	27/331 (8,2%)	-	-
Wymioty	113/331 (34,1%)	7/331 (2,1%)	17/137 (12,4%)	0/137 (0,0%)

Zmniejszenie masy ciała	114/331 (34,4%)	9/331 (2,7%)	-	-
Zaparcia	90/331 (27,2%)	1/331 (0,3%)	-	-
Zaburzenia smaku	80/331 (24,2%)	0/331 (0,0%)	3/137 (2,2%)	0/137 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	76/331 (23,0%)	0/331 (0,0%)	-	-
Nadciśnienie	122/331 (36,9%)	49/331 (14,8%)	-	-
Chrypka	70/331 (21,1%)	2/331 (0,6%)	-	-
Kaszel	68/331 (20,5%)	1/331 (0,3%)	22/137 (16,1%)	0/137 (0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	73/331 (22,1%)	8/331 (2,4%)	-	-
Zapalenie błon śluzowych	65/331 (19,6%)	5/331 (1,5%)	17/137 (12,4%)	0/137 (0,0%)
Duszności	66/331 (19,9%)	10/331 (3,0%)	21/137 (15,3%)	4/137 (2,9%)
Podwyższone AST	60/331 (18,1%)	5/331 (1,5%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Ból pleców	62/331 (18,7%)	8/331 (2,4%)	-	-
Wysypka	54/331 (16,3%)	2/331 (0,6%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Astenia	64/331 (19,3%)	15/331 (4,5%)	32/137 (23,4%)	6/137 (4,4%)
Ból brzucha	60/331 (18,1%)	12/331 (3,6%)	-	-
Podwyższone ALT	55/331 (16,6%)	8/331 (2,4%)	6/137 (4,4%)	0/137 (0,0%)
Ból kończyn	51/331 (15,4%)	5/331 (1,5%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Skurcze mięśni	45/331 (13,6%)	0/331 (0,0%)	-	-
Ból stawów	44/331 (13,3%)	1/331 (0,3%)	-	-
Ból głowy	44/331 (13,3%)	1/331 (0,3%)	11/137 (8,0%)	1/137 (0,7%)
Anemia	61/331 (18,4%)	19/331 (5,7%)	103/137 (75,2%)	0/137 (0,0%)
Zawroty głowy	42/331 (12,7%)	1/331 (0,3%)	-	-
Niestrawność	41/331 (12,4%)	1/331 (0,3%)	-	-
Obrzęk obwodowy	39/331 (11,8%)	0/331 (0,0%)	12/137 (8,8%)	1/137 (0,7%)
Hipomagnezemia	54/331 (16,3%)	16/331 (4,8%)	-	-
Sucha skóra	37/331 (11,2%)	0/331 (0,0%)	7/137 (5,1%)	0/137 (0,0%)
Białkomocz	45/331 (13,6%)	8/331 (2,4%)	-	-
Wzdęcia	33/331 (10,0%)	0/331 (0,0%)	-	-
Bezsenna	32/331 (9,7%)	0/331 (0,0%)	-	-
Gorączka	34/331 (10,3%)	3/331 (0,9%)	12/137 (8,8%)	0/137 (0,0%)
Świąd	27/331 (8,2%)	0/331 (0,0%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Podwyższone stężenie kreatyniny	18/331 (5,4%)	1/331 (0,3%)	46/137 (33,6%)	0/137 (0,0%)
Hipertriglicydemia	21/331 (6,3%)	4/331 (1,2%)	47/137 (34,3%)	0/137 (0,0%)
Hiperglikemia	18/331 (5,4%)	3/331 (0,9%)	34/137 (24,8%)	1/137 (0,7%)
Krwawienie z nosa	14/331 (4,2%)	0/331 (0,0%)	0/137 (0,0%)	0/137 (0,0%)
Zgon związany z leczeniem	1/331 (0,3%)		4/137 (2,9%)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	40/331 (12,1%)		2/137 (1,5%)	
Poważne zdarzenia niepożądane				
Ogółem	130/331 (39,3%)		-	
Ból brzucha	9/331 (2,7%)		-	
Wysięk opłucnowy	8/331 (2,4%)		-	
Zapalenie płuc	7/331 (2,1%)		-	
Zatorowość płucna	7/331 (2,1%)		-	
Anemia	5/331 (1,5%)		-	
Duszność	4/331 (1,2%)		-	

* Wartości liczbowe wyliczono z wartości procentowych opublikowanych w publikacji Motzer 2010 - zdecydowano się na wybór mniej dokładnych danych (wartości procentowe były podawane z dokładnością do liczb całkowitych, co uniemożliwiało precyzyjne wyliczenie liczby pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym) ze względu na fakt, iż były to dane bardziej aktualne niż te w publikacji Motzer 2008, jak również obejmowały wszystkie zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z leczeniem, podczas gdy w publikacji Motzer 2008 ograniczono się do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Pośród zidentyfikowanych ograniczeń należy przede wszystkim wymienić:

- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z uprzednio wyselekcjonowaną technologią opcjonalną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.
- Zidentyfikowano wyłącznie jedno RCT oceniające zastosowanie kabozantynibu w analizowanej populacji (METEOR).
- Nie zidentyfikowano badań, które dotyczyłyby dokładnie wnioskowanej populacji, tj. wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych dwoma TKI. W badaniach dotyczących pacjentów niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia zidentyfikowano wyłącznie pojedyncze dane dotyczące subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 TKI (METEOR: OS i PFS; RECORD-1: PFS), jednak dane te nie są tak kompleksowe jak dane dla całościowej populacji.
- Nie zidentyfikowano badań, w których pacjenci w II linii przyjmowali niwolumab, tj. inhibitor PD-1. Zarówno do badania METEOR jak i RECORD-1 włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia VEGF.
- Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy - patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 34. Heterogeniczność badań włączonych do analizy.

Heterogeniczność badań włączonych do analizy	
Populacja	Badane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci różnili się rodzajem wcześniej stosowanego leczenia systemowego: <ul style="list-style-type: none"> ◦ do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, do badania RECORD-1 - po nieskuteczności 1 lub 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF. 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku badania: METEOR, do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi zastosowano kryteria RECIST wersja 1.1, natomiast w badaniu RECORD-1 wykorzystano wersję 1.0; według wyników badania Krajewski 2015, którego celem było porównanie RECIST 1.1 z RECIST 1.0 w populacji pacjentów z RCC, stosujących terapię celowaną VEGF, stwierdzono, że wyniki oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 i RECIST 1.0 były ogólnie zgodne, z mniejszą liczbą zmian docelowych według RECIST 1.1, jednak nie miało to wpływu na ocenę czasu do progresji; • różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ◦ badania METEOR, raportowano zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup, niezależnie od tego czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem oraz zdarzenia niepożądane 3., 4. i 5. stopnia nasilenia; ◦ badania RECORD-1, raportowano zdarzenia dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy ewerolimusu, niezależnie od tego, czy zostały

- Brak jest możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń i w związku z tym konieczne było przyjęcie wartości z publikacji w przypadku wyników przedstawionych poprzez iloraz ryzyka (HR). Ograniczenie to jest typowe dla prac, w których wykorzystuje się tę miarę efektu i nie powinno mieć żadnego wpływu na wnioski analizy.
- Brak możliwości przedstawienia statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa, ze względu na fakt heterogeniczności włączonych badań:
 - różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych (patrz tabela powyżej);
 - pacjenci z badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiące) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiące).
- Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania METEOR (ale również innych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy) w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Powyższe ograniczenie jest związane przede wszystkim z niewielką liczbą badań oceniających kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów (rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowało by brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych). W związku z powyższym, niemożliwe jest spełnienie wymagań minimalnych dotyczących kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku:
 - do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po nieskuteczności 1 wcześniejszej terapii antyangiogennej; większość pacjentów z badania METEOR stosowała wcześniej jeden schemat terapii antyangiogennej (71% z grupy kabozantynibu i 70% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano zarówno pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii, jak i bez wykonanego zabiegu nefrektomii, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii; większość pacjentów z badania METEOR miała wykonany zabieg nefrektomii (86% z grupy kabozantynibu i 85% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci ze stanem sprawności 80-100%;
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów z korzystną, pośrednią bądź niekorzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z korzystnym rokowaniem; większość pacjentów z badania METEOR miała korzystne bądź pośrednie

- rokowanie wg MSKCC (87% z grupy kabozantynibu i 87% pacjentów z grupy ewerolimusu);
- w przypadku badania METEOR kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR, w tym temsyrolimusu; zgodnie z ostatnim obwieszczeniem (01.03.2020) temsyrolimus wszedł do refundacji w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC, zatem będzie mógł być stosowany w I linii leczenia, potencjalnie przed kabozantynibem; w związku z powyższym dla pacjentów leczonych w I linii temsyrolimusem, a następnie kabozantynibem brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa takiego schematu leczenia;
 - w badaniu METEOR, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki ewerolimusu do 5 mg, a następnie do 2,5 mg, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym, dopuszczona jest redukcja dawki ewerolimusu jedynie do 5 mg.
 - Badanie METEOR miało charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), co może rzutować przede wszystkim na pomiar jakości życia pacjentów. Punkty końcowe badania oceniane były przez niezależny komitet do spraw radiologii, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników.
 - W przypadku badania RECORD-1, pacjenci z grupy stosującej placebo, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy ewerolimusu, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ *cross-over*;
 - Niemożliwe było przeprowadzenie porównania kabozantynibu z najlepszym leczeniem wspomagającym w zakresie oceny jakości życia. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z badania METEOR wyodrębniono z raportu CHMP [raport CHMP] dostępnego na stronie EMA oraz z publikacji Cella 2018. W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FKSI-15, FKSI-DSR (podskala kwestionariusza FKSI), EQ-5D-3L bądź EORTC QLQ-C30. Ze względu na różnice w wykorzystanych kwestionariuszach w badaniu METEOR względem pozostałych badań oraz sposób raportowania jakości życia, niemożliwe było porównanie kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi pod względem jakości życia;
 - Nie wszystkie oceniane punkty końcowe przedstawione były w głównych publikacjach zidentyfikowanych do badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W przypadku badania RECORD-1, w głównej publikacji (Motzer 2010) autorzy nie przedstawili wyników w zakresie progresji choroby (niniejszy punkt zawarto w publikacji Porta 2012 - analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku [≥ 65 . roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1]), w której oprócz wyników przedstawionych dla wyszczególnionych subpopulacji pacjentów, zawarto również wyniki uzyskane w populacji całkowitej.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych (PubMed, The Cochrane Library, Embase) zidentyfikowano trzy opracowania wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy oraz raporty HTA, dotyczące oceny kabozantynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki po co najmniej dwóch uprzednich nieskutecznych liniach terapii wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib i najlepsze leczenie wspomagające. Podczas analizy zidentyfikowano 13 opracowań pierwotnych opisujących 2 badania, które wykorzystano na użytek porównania pośredniego.

Siłę dowodów podwyższa fakt, iż zidentyfikowane badania uwzględnione w analizie są badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w dużej grupie pacjentów. Badania miały poprawnie i wyczerpująco opisaną metodykę oraz szczegółowo charakteryzowały włączonych pacjentów.

Dodatkowo, oceniane we włączonych do analizy badaniu i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (według zaleceń ESMO, NCCN, EAU), dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Co więcej, wybór punktów końcowych jest zgodny z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi, do preferowanych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: OS lub PFS, ponadto powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Sposób raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach jest prawidłowy, jednakże w przypadku zmiennych ciągłych nie pozwalał na obliczenie własnych statystyk.

Badania METEOR i RECORD-1 zostały ocenione w skali Cochrane jako niosące nieznane ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Zidentyfikowano dane z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy oraz doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia - europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO - VigiAccess. Zarówno dane z zakresu efektywności praktycznej, jak i dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa zdają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniu METEOR i wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

7.5 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library - kabozantinib, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	898
#2	Carcinoma, Renal Cell	3385
#3	Carcinomas, Renal Cell	234
#4	Renal Cell Carcinoma*	3401
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	237
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	49
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*	245
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*	315
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of	309
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of	13
#11	Renal Cell Cancer*	3704
#12	Cancer, Renal Cell	3645
#13	Cancers, Renal Cell	413
#14	Adenocarcinoma, Renal	594
#15	Adenocarcinomas, Renal	67
#16	Renal Adenocarcinoma*	604
#17	Nephroid Carcinoma*	0
#18	Carcinoma, Nephroid	0
#19	Carcinomas, Nephroid	0
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*	713
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*	713
#22	Grawitz Tumor*	1
#23	Tumor, Grawitz	1
#24	Carcinoma, Hypernephroid	1
#25	Carcinomas, Hypernephroid	0
#26	Hypernephroid Carcinoma*	1
#27	Hypernephroma*	10
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*	9
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*	18
#30	Collecting Duct Carcinoma*	21
#31	Carcinoma, Collecting Duct	21
#32	Carcinomas, Collecting Duct	7
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5227
#34	Cabozantinib	278
#35	Cometriq	3
#36	XL 184	63
#37	XL184 cpd	0
#38	XL-184	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#39	BMS 907351	3
#40	BMS907351	1
#41	BMS-907351	3
#42	Cabometyx	8
#43	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	349
#44	#33 AND #43	113

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library - ewerolimus, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	898
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	3385
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	234
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	3401
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	237
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	49
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	245
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	315
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	309
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	13
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3704
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	3645
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	413
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	594
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	67
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	604
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	0
#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	0
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	713
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	713
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	1
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	1
#24	Carcinoma, Hypemephroid[Text Word]	1
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	0
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	1
#27	Hypernephroma*[Text Word]	10
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	9
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	18
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	21
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	21
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	7
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5227
#34	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1479

#35	Everolimus	4025
#36	SDZ RAD	10
#37	RAD, SDZ	10
#38	SDZ-RAD	10
#39	RAD 001	228
#40	001, RAD	228
#41	RAD001	208
#42	Afinitor	71
#43	Certican	164
#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	4265
#45	#33 AND #44	406

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE - kabozantynib, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma'	56073
#2	cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	3665
#3	1 AND 2	779
#4	#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	226

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE - ewerolimus, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma'	56073
#2	everolimus'/exp OR 'everolimus'	29142
#3	#1 AND #2	2961
#4	#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	580

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - kabozantynib, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32559
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	32560
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	44493
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	4
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	34585
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	119
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	18
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3392

#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	8
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	39967
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	5
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	40745
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	1117
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	3
#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	4049
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	729
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	85
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	0
#24	Carcinoma, Hypemephroid[Text Word]	0
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	79
#27	Hypernephroma*[Text Word]	1370
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	74
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	32
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	347
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	1
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	549
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	53026
#34	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	323
#35	cabozantinib[Text Word]	809
#36	Cometriq[Text Word]	10
#37	XL 184[Text Word]	23
#38	XL184 cpd[Text Word]	0
#39	XL-184[Text Word]	23
#40	BMS 907351[Text Word]	5
#41	BMS907351[Text Word]	0
#42	BMS-907351[Text Word]	5
#43	Cabometyx[Text Word]	8
#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	822
#45	#33 AND #44	237
#46	randomized controlled trial[pt]	502756
#47	controlled clinical trial[pt]	591472
#48	randomized[tiab]	511296
#49	placebo[tiab]	211296
#50	clinical trials as topic[mesh:noexp]	190431
#51	randomly[tiab]	329308
#52	trial[ti]	214376
#53	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	1283250
#54	((animals [mh] NOT humans [mh]))	4679325
#55	#53 NOT #54	1180907
#56	#45 AND #55	63

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - ewerolimus, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32559
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	32560
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	44493
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	4
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	34585
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	119
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	18
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3392
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	8
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	39967
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	5
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	40745
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	1117
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	3
#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	4049
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	729
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	85
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	0
#24	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	79
#27	Hypernephroma*[Text Word]	1370
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	74
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	32
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	347
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	1
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	549
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	53026
#34	"Everolimus"[Mesh]	4599
#35	Everolimus[Text Word]	7194
#36	SDZ RAD[Text Word]	67
#37	RAD, SDZ[Text Word]	68
#38	SDZ-RAD[Text Word]	67
#39	RAD 001[Text Word]	33
#40	001, RAD[Text Word]	2
#41	RAD001[Text Word]	503
#42	Afinitor[Text Word]	58
#43	Certican[Text Word]	72

#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	7325
#45	#33 AND #44	912
#46	randomized controlled trial[pt]	502756
#47	controlled clinical trial[pt]	591472
#48	randomized[tiab]	511296
#49	placebo[tiab]	211356
#50	clinical trials as topic[mesh:noexp]	190431
#51	randomly[tiab]	329308
#52	trial[ti]	214376
#53	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	1283250
#54	((animals [mh] NOT humans [mh]))	4679325
#55	#53 NOT #54	1180907
#56	#45 AND #55	263

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 41. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 23.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	898
#2	Carcinoma, Renal Cell	3372
#3	Carcinomas, Renal Cell	238
#4	Renal Cell Carcinoma*	3388
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	235
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	52
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*	243
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*	313
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of	307
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of	13
#11	Renal Cell Cancer*	3692
#12	Cancer, Renal Cell	3634
#13	Cancers, Renal Cell	412
#14	Adenocarcinoma, Renal	592
#15	Adenocarcinomas, Renal	70
#16	Renal Adenocarcinoma*	602
#17	Nephroid Carcinoma*	0
#18	Carcinoma, Nephroid	0
#19	Carcinomas, Nephroid	0
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*	710
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*	710
#22	Grawitz Tumor*	1
#23	Tumor, Grawitz	1
#24	Carcinoma, Hypemephroid	1
#25	Carcinomas, Hypernephroid	0
#26	Hypernephroid Carcinoma*	1
#27	Hypernephroma*	10
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*	9

#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*	18
#30	Collecting Duct Carcinoma*	21
#31	Carcinoma, Collecting Duct	21
#32	Carcinomas, Collecting Duct	7
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5212
#34	Cabozantinib	278
#35	Cometriq	3
#36	XL 184	63
#37	XL184 cpd	0
#38	XL-184	3
#39	BMS 907351	3
#40	BMS907351	1
#41	BMS-907351	3
#42	Cabometyx	8
#43	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	340
#44	#33 AND #43	113

Tab. 42. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 23.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma'	56 082
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	3 665
#3	#1 AND #2	779
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	69

Tab. 43. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 23.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32579
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	32580
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	44486
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	4
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	34606
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	119
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	18
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3391
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	8
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	39992
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	5
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	40769
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	1117
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	3

#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	4054
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	729
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	85
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	0
#24	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	79
#27	Hypernephroma*[Text Word]	1370
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	74
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	32
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	347
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	1
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	549
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	53021
#34	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	323
#35	801	801
#36	Cometriq[Text Word]	10
#37	XL 184[Text Word]	23
#38	XL184 cpd[Text Word]	0
#39	XL-184[Text Word]	23
#40	BMS 907351[Text Word]	5
#41	BMS907351[Text Word]	0
#42	BMS-907351[Text Word]	5
#43	Cabometyx[Text Word]	8
#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	814
#45	#33 AND #44	234
#46	#45 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	15

Identyfikacja opracowań z zakresu efektywności praktycznej

Tab. 44. Strategia wyszukiwania opracowań z zakresu efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 23.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	898
#2	Carcinoma, Renal Cell	3372
#3	Carcinomas, Renal Cell	236
#4	Renal Cell Carcinoma*	3388
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	238
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	51
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*	243
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*	313
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of	307

#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of	13
#11	Renal Cell Cancer*	3692
#12	Cancer, Renal Cell	3633
#13	Cancers, Renal Cell	412
#14	Adenocarcinoma, Renal	592
#15	Adenocarcinomas, Renal	69
#16	Renal Adenocarcinoma*	602
#17	Nephroid Carcinoma*	0
#18	Carcinoma, Nephroid	0
#19	Carcinomas, Nephroid	0
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*	710
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*	710
#22	Grawitz Tumor*	1
#23	Tumor, Grawitz	1
#24	Carcinoma, Hypemephroid	1
#25	Carcinomas, Hypernephroid	0
#26	Hypernephroid Carcinoma*	1
#27	Hypernephroma*	10
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*	9
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*	18
#30	Collecting Duct Carcinoma*	21
#31	Carcinoma, Collecting Duct	21
#32	Carcinomas, Collecting Duct	7
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5212
#34	cabozantinib	278
#35	Cometriq	3
#36	XL 184	63
#37	XL184 cpd	0
#38	XL-184	3
#39	BMS 907351	3
#40	BMS907351	1
#41	BMS-907351	3
#42	Cabometyx	8
#43	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	340
#44	#33 AND #43	113

Tab. 45. Strategia wyszukiwania opracowań z zakresu efektywności praktycznej w bazie EMBASE, 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma'	56 082
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	3 665
#3	#1 AND #2	779

Tab. 46. Strategia wyszukiwania opracowań z zakresu efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 20.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32573
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	32574
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	44466
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	4
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	34599
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	119
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	18
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3391
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	8
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	39984
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	5
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	40760
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	1117
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	3
#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	4045
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	729
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	85
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	0
#24	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	79
#27	Hypernephroma*[Text Word]	1370
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	74
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	32
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	347
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	1
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	549
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	52999
#34	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	323
#35	cabozantinib[Text Word]	802
#36	Cometriq[Text Word]	10
#37	XL 184[Text Word]	23
#38	XL 184 cpd[Text Word]	0
#39	XL-184[Text Word]	23
#40	BMS 907351[Text Word]	5
#41	BMS907351[Text Word]	0
#42	BMS-907351[Text Word]	5
#43	Cabometyx[Text Word]	8

#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	815
#45	#33 AND #44	233

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Kabozantynib

METEOR

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

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

Osanto S, van der Hulle T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Urol.* 2018 Jan 9;10(3):109-123.

Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018 May;118(9):1176-1178.

Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, Schmidinger M, Heng DY, Mainwaring PN, Hammers HJ, Lee JL, Roth BJ, Marteau F, Williams P, Baer J, Mangeshkar M, Scheffold C, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ, Choueiri TK. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):757-764.

Mainwaring P, Powles T, Escudier B, Tannir NM, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee J-L. Overall survival (OS) in meteor, a randomised phase III trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Asia-pacific journal of clinical oncology. POSTER ABSTRACTS.* (2017). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 13, 109.

Williams P, Marteau F, Gabriel S, Beaumont J, Mangeshkar M, Baer J, Hankins M, Cella D. Long-term trends in health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib or everolimus. 24th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research. (2017). *Quality of Life Research*, 26(S1), 59.

Ewerolimus

RECORD-1

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

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

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

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

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

Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):333-9.

Opracowania wtórne

Edwards 2018

Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018 Jan;22(6):1-278.

Amzal 2017

Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0184423.

Badania efektywności praktycznej

Procopio 2018

Procopio G, Prisciandaro M, Iacovelli R, Cortesi E, Fornarini G, Facchini G, Carteni G, Sabbatini R, Del Bene G, Galli L et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib in Metastatic

Renal-Cell Carcinoma: real-World Data From an Italian Managed Access Program. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(4):e945-e951.

Procopio G, Prisciandaro M, Iacovelli R, Mancini M, Fornarini G, Facchini G, Carteni G, Napolitano M, Sternberg CN, Caserta C et al. Safety and efficacy of Cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): real world data from an Italian Expanded Access Program (EAP). *Annals of oncology*. 2017;28:v319-v320.

Michele P, Ratta R, Iacovelli R, Mancini M, Fornarini G, Facchini G, Carteni G, Napolitano M, Del Bene G, Santini D et al. Safety and efficacy of cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): real world data from an Italian Expanded Access Program (EAP). *Annals of oncology*. 2017;28:vi18.

De Liano 2018

De Liano AG, Venugopal B, Fife K, Khasti L, Symeonides SN, Pettinger C, Powles T, Rudman SM, Vasudev N, Boleti E. Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): real world experience from the UK. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(15).

Gomez De Liano Lista A, Venugopal B, Fife K, Symeonides S, Vasudev NS, Rudman SM, Vohra S, Khasati L, Pettinger C, Szabados B et al. Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): data from UK expanded access program (EAP). *Annals of oncology*. 2018;29:viii317.

Santoni 2019

Santoni M, Heng DY, Bracarda S, Procopio G, Milella M, Porta C, Matrana MR, Carteni G, Crabb SJ, De Giorgi U, Basso U, Masini C, Calabrò F, Vitale MG, Santini D, Massari F, Galli L, Fornarini G, Ricotta R, Buti S, Zucali P, Caffo O, Morelli F, Carrozza F, Martignetti A, Gelibter A, Iacovelli R, Mosca A, Atzori F, Vau N, Incorvaia L, Ortega C, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L, Paolucci V, Graham J, Pierce E, Scagliarini S, Sepe P, Verzoni E, Merler S, Rizzo M, Sorgentoni G, Conti A, Piva F, Cimadamore A, Montironi R, Battelli N. Real-World Data on Cabozantinib in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Focus on Sequences and Prognostic Factors. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 30;12(1). pii: E84.

Peverelli 2019

Peverelli G, Raimondi A, Ratta R, Verzoni E, Bregni M, Cortesi E, Carteni G, Fornarini G, Facchini G, Buti S, Galli L, Tucci M, Prisciandaro M, Procopio G. Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases: Safety and Efficacy in a Real-World Population. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Aug;17(4):291-298.

Bodnar 2019

Bodnar L, Kopczyńska A, Żołnierek J, Wieczorek-Rutkowska M, Chrom P, Tomczak P. Real-world Experience of Cabozantinib as Second- or Subsequent Line Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data From the Polish Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Jun;17(3):e556-e564.

Iacovelli 2019

Iacovelli R, Ciccarese C, Fornarini G, Massari F, Bimbatti D, Mosillo C, Rebuzzi SE, Di Nunno V, Grassi M, Fantinel E, Ardizzoni A, Tortora G. Cabozantinib-related cardiotoxicity: a

prospective analysis in a real-world cohort of metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;85(6):1283-1289.

McElwee 2019

McElwee JH, Gourdin TS, Mikoll J, Weeda E, Sion AM. Cabozantinib use in metastatic renal cell carcinoma patients in clinical practice: Evaluation of dosing patterns, tolerability, and outcomes compared to clinical trials. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (2019). Date of Publication: 2019.

Lemke 2018

Lemke E, Shah AY, Chandramohan A, Campbell MT, VanAlstine M, Jonasch E, Tannir NM. Real-world experience with cabozantinib in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *Journal of Clinical Oncology* (2018) 36:6 Supplement 1. Date of Publication: 1 Feb 2018.

Gan 2020

Gan C.L, Dudani S, Wells C, Donskov F, Pal S.K, Dizman N, Rathi N., Beuselinck B, Yan F, Lalani A.-K.A, Hansen A.R, Szabados B, De Velasco G, Tran B, Lee J.-L, Vaishampayan U.N, Bjarnason G.A, Subasri M, Choueiri T.K, Heng D.Y.C. Cabozantinib real-world effectiveness in the first through fourth-line settings for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium (IMDC). *Journal of Clinical Oncology* (2020) 38:6.

Gross-Goupil 2020

Gross-Goupil M, Flechon A, Chevreau C, Topart D, Gravis G, Oudard S, Tourani J.-M, Geoffrois L, Meriaux E, Thiery-Vuillemin A, Barthelemy P, Ladoire S, Laguerre B, Perrot V, Billard A, Escudier B, Albiges L. Real-world data of cabozantinib in patients with VEGF-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the French Early Access Program (CABOREAL). *Journal of Clinical Oncology* (2020) 38:6.

Albiges 2020 (badanie włączone na wniosek AOTMiT)

Albiges L, Fléchon A, Chevreau C, Topart D, Gravis G, Oudard S, Tourani JM, Geoffrois L, Meriaux E, Thiery-Vuillemin A, Barthélémy P, Ladoire S, Laguerre B, Perrot V, Billard A, Escudier B, Gross-Goupil M. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer.* 2020 Nov 27;142:102-111.

Stukalin 2019 (badanie włączone na wniosek AOTMiT)

Stukalin I, Wells JC, Graham J, Yuasa T, Beuselinck B, Kollmansberger C, Ernst DS, Agarwal N, Le T, Donskov F, Hansen AR, Bjarnason GA, Srinivas S, Wood LA, Alva AS, Kanesvaran R, Fu SYF, Davis ID, Choueiri TK, Heng DYC. Realworld outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol.* 2019 Apr;26(2):e175-e179.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Boegemann 2017	Boegemann M. Cabozantinib as new option for renal cell carcinoma pretreated with TKI: final results of the randomized phase III approval study (METEOR). <i>Der Onkologe</i> , 2017, 23(4), 311-313.	Brak tekstu publikacji w języku angielskim.
Bracarda 2017	Bracarda S, Choueiri T.K, Powles T, Motzer R.J, Olencki T, Frontera O.A, Oudard S, Rolland F, Tomczak P, Castellano D, Appleman L, Drabkin H, Vaena D, Milwee S, Youkstetter J, Escudier B. Efficacy of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma with bone metastases: Results from the phase 3 METEOR study. <i>European Journal of Cancer</i> (2017) 72 Supplement 1 (S196). Date of Publication: 1 Feb 2017	Niezgodność populacji; abstrakt do badania METEOR dotyczący populacji pacjentów z przerzutami do kości.
Choueiri 2014	Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, Kaelin WG, Dutcher JP. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2014 Aug; 25(8):1603-8.	Badanie jednoramienne – wszyscy pacjenci przyjmowali kabozantynib.
Choueiri 2016 II	Choueiri TK, Powles T, Escudier BJ, Tannir NM, Mainwaring P, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K. Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>Journal of clinical oncology</i> , 2016	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do badania METEOR w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Donskov 2019	Donskov F, Motzer RJ, Voog E, Hovey E, Grüllich C, Nott LM, Cuff K, Gil T, Jensen NV, Chevreau C, Negrier S, Depenbusch R, Bergmann L, Cornelio I, Champsaur A, Escudier B, Pal S, Powles T, Choueiri TK. Outcomes based on age in the phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>Eur J Cancer</i> . 2019 Dec 27;126:1-10.	Brak danych do wykorzystania w analizie; publikacja do badania METEOR – wyniki dla przedziałów wiekowych.
Duran 2019	Duran I, Maroto P, Suarez C, Castellano D.E, Del Muro X.G, Costa L, Martin-Couce L, Benzaghoul F, Thomas S, Markby D.W, Choueiri T.K. Analysis of overall survival (OS) based on early tumor shrinkage in the phase III METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019 37:7_suppl, 550-550.	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do badania METEOR dotyczący wczesnego skurczu guza.

Escudier 2018	Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Arén Frontera O, Oudard S, Rolland F, Tomczak P, Castellano D, Appleman LJ, Drabkin H, Vaena D, Milwee S, Youkstetter J, Loughheed JC, Bracarda S, Choueiri TK. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):765-772.	Niezgodność populacji; publikacja do badania METEOR dotycząca subpopulacji pacjentów z przerzutami do kości.
Figlin 2012	Figlin RA, Motzer R, Hutson TE, Oudard S, Porta C, Grunwald V, Ravaud A, Panneerselvam A, Calvo E. Subgroup analysis of the phase 3 RECORD-1 trial of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: 1 versus 2 prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies. BJU international 2012 (109), 4-5	Publikacja do badania RECORD-1 dotycząca porównania wyników uzyskanych wśród pacjentów stosujących wcześniej 1 lub 2 VEGFR.
Flaifel 2019	Flaifel A, Xie W, Braun DA, Ficial M, Bakouny Z, Nassar AH, Jennings RB, Escudier B, George DJ, Motzer RJ, Morris MJ, Powles T, Wang E, Huang Y, Freeman GJ, Choueiri TK, Signoretti S. PD-L1 Expression and Clinical Outcomes to Cabozantinib, Everolimus, and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Randomized Clinical Trials METEOR and CABOSUN. Clin Cancer Res. 2019 Oct 15;25(20):6080-6088.	Niezgodność tematyki; publikacja dotyczy ekspresji PD-L1 lub IC i ich wpływu na wyniki leczenia.
Grande 2017	Grande E., Choueiri T.K., Motzer R.J., Escudier B., Pal S., Kollmannsberger C., Pikiel J., Gurney H., Rha S.Y., Park S.H., Geertsen P.F., Gross Goupil M., Suarez C., Arroyo A., Dean M., George D., Powles T. Effect of prior systemic therapy on clinical outcomes with cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma: Results from the phase 3 METEOR study. European Journal of Cancer (2017) 72 Supplement 1 (S197-S198).	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do METEOR w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Grassi 2016	Grassi P, Verzoni E, Mennitto A, Procopio G. Cabozantinib in advanced renal cell carcinoma: a METEOR impact on clinical practice. Transl Androl Urol. 2016 Dec;5(6):974-976.	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do badania METEOR w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Lacy 2018	Lacy S, Nielsen J, Yang B, Miles D, Nguyen L, Hutmacher M. Population exposure-response analysis of cabozantinib efficacy and safety endpoints in patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Jun;81(6):1061-1070.	Niezgodność tematyki; publikacja dotycząca modeli opracowanych w celu scharakteryzowania związku między ekspozycją na kabozantynib u pacjentów włączonych do METEOR a skutecznością i bezpieczeństwem leczenia.

Mainwaring 2017	Mainwaring P, Powles T, Escudier BJ, Tannir NM, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee J-L. Overall survival (OS) in meteor, a randomised phase III trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Asia-pacific journal of clinical oncology. POSTER ABSTRACTS. (2017). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 13, 109.	Porównanie wyników uzyskanych pomiędzy poszczególnymi regionami.
Powles 2015	Powles T, Escudier B, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers HJ, Hutson TE, Roth B, Peltola K, Lee JL. METEOR: results from the randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in pts with advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. Conference: 14th international kidney cancer symposium. Miami, FL united states.	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do badania METEOR w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Powles 2016	Powles T, Motzer RJ, Escudier BJ, Pal SK, Kollmannsberger CK, Pikiel J, Gurney H, Rha SY, Park SH, Geertsens PF. Outcomes based on prior VEGFR TKI and PD-1 checkpoint inhibitor therapy in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (C) vs everolimus (E) in advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 4557-4557	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do badania METEOR w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Powles 2016 II	Powles T, Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Scheffold C, Aftab DT, Choueiri TK. Clinical outcomes based on MET expression level in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). Abstracts. (2016). BJU International, 118, 4.	Niezgodność tematyki; abstrakt do badania METEOR dotyczący ekspresji MET.
Powles 2018	Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, Gurney H, Rha SY, Park SH, Geertsens PF, Gross-Goupil M, Grande E, Suarez C, Markby DW, Arroyo A, Dean M, Choueiri TK, George D. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 Sep;119(6):663-669.	Niezgodność populacji; publikacja do badania METEOR w której raportowano wyniki dla 3 populacji (po wcześniejszej terapii pazopanibem, sunitinibem lub terapii anty- PD-1/PD-L1); brak danych do wykorzystania w analizie.
Schmidinger 2017	Schmidinger M, Motzer R.J, Powles T, Escudier B, Tannir N.M, Mainwaring P.N, Rini B.I, Hammers H.J, Donscov F, Roth B, Peltola K, Lee J.L, Heng D.Y.C, Aftab D.T, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Pal S, Hutson T.E, Choueiri T.K. Overall survival results from the phase 3 trial of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR). European Journal of Cancer (2017) 72 Supplement 1 (S187-S188). Date of Publication: 1 Feb 2017	Brak dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie; abstrakt do badania METEOR w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.

Tannir 2016	Tannir N, Powles T, Motzer RJ, Rolland F, Gravis G, Staehler M, Choueiri T. K. Analysis of regional differences in the phase 3 METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>Annals of Oncology</i> 2016, 27(suppl_6).	Porównanie wyników uzyskanych pomiędzy poszczególnymi regionami.
Tsakamoto 2011	Tsakamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2011 Jan;41(1):17-24.	Publikacja do badania RECORD-1 dotycząca subpopulacji japońskiej.

Opracowania wtórne

Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Karner 2019a	Karner C, Kew K, Wakefield V, Masento N, Edwards SJ. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open.</i> 2019 Mar 1;9(3):e024691.	Prawie wszystkie włączone badania obejmowały populacje z tylko 1 wcześniejszym TKI
Porta 2019	Camillo Porta, Cezary Szczylik, Roman Casciano, Shuai Fu, Billy Amzal, Johanna Lister, Helene Karcher, Jie Meng, Monika Neumann, Jerome Dinot, Second-line cabozantinib versus nivolumab in advanced renal cell carcinoma: Systematic review and indirect treatment comparison, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , Volume 139, 2019, Pages 143-148.	Wyłącznie 2. linia leczenia.
Karner 2019b	Karner C, Kew K, Wakefield V, Masento N, Edwards SJ. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> (2019) 9:3 Article Number: 024691. Date of Publication: 1 Mar 2019.	Abstrakt konferencyjny do odrzuconej pracy pełnotekstowej; wyłącznie 2. linia.
Cauduro 2018	Cauduro C, Barrios PM, Crivelaro P, Doro L, Lenz G, Debiase M, Fay AP. Second-Line treatment of metastatic renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis <i>Kidney Cancer</i> (2018) 2 Supplement 1 (S33-S34). Date of Publication: 2018.	Abstrakt konferencyjny; wyłącznie 2. linia.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Stukalin 2019	Stukalin I, Wells JC, Graham J, Yuasa T, Beuselinck B, Kollmansberger C, Ernst DS, Agarwal N, Le T, Donskov F, Hansen AR, Bjarnason GA, Srinivas S, Wood LA, Alva AS, Kanavarar R, Fu SYF, Davis ID, Choueiri TK, Heng DY. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. <i>Curr Oncol.</i> 2019 Apr;26(2):e175-e179.	Wyłącznie 2. linia leczenia (badanie zostało włączone do analizy na wniosek AOTMiT).
Priscaianaro 2019	Priscaianaro M, Ratta R, Massari F, Fornarini G, Caponnetto S, Iacovelli R, De Giorgi U, Facchini G, Scagliarini S, Sabbatini R, Caserta C, Peverelli G, Mennitto A, Verzoni E, Procopio G. Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2019 Jan;42(1):42-45. doi: 10.1097/COC.0000000000000478. Erratum in: <i>Am J Clin Oncol.</i> 2019 Apr;42(4):412.	Rak niejasnokomórkowy.
Stukalin 2018	Stukalin I, Connor Wells J, Graham J, Yuasa T, Beuselinck B, Kollmansberger CK, Scott Ernst D, Agarwal N, Le T, Donskov F, Hansen AR, Bjarnason GA, Srinivas S, Wood L, Alva AS, Kanavarar R, Fu SYF, Davis ID, Choueiri TK, Heng DY. Real world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:6 Supplement 1. Date of Publication: 1 Feb 2018.	Abstrakt do odrzuconego badania.
Staeher 2020	Staeher M.D, Hamberg P, Bigot P, Suárez C, Barthelemy P, Eymard J.-C, Laramas M, Pioger N.T, Gross-Goupil M, Rink M, Masini C, De Vivo R, Gajate P, Azzabi A, Procopio G. CASSIOPE: A real-world study assessing the use of cabozantinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) after vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in Europe <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:6.	Abstrakt konferencyjny, badanie w toku.

Ghate 2016	Ghate S, Li N, Swallow E, Zichlin M, Duchesneau E, Kang B, Perez JR. Physician preference and experience with nivolumab and cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the United States (US): a physician survey. <i>BJU international</i> . Conference: 15th international kidney cancer symposium. United states. 2016;118:24-25.	Brak danych do wykorzystania w analizie.
------------	--	--

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Data ostatniego przeszukiwania: 24.01.2020.

clinicaltrials.gov

Tab. 50. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01865747	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	Kabozantynib	Ewerolimus	Tak	Choueiri 2015	Aktywne, nie rekrutuje
NCT00410124	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed on VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor	Ewerolimus + BSC	Placebo + BSC	Tak	Stein 2012	Zakończone

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 51. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
XL184-308	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	Kabozantynib	Ewerolimus	Brak wyników		

CRAD001C2240	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney which has progressed on VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor therapy	Ewerolimus + BSC	Placebo + BSC	Tak		
--------------	--	------------------	---------------	-----	--	--

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

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

Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania METEOR.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
METEOR (kabozantynib vs ewerolimus)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania; dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-α, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anty-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia); stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego, w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych w ciągu 10 dni przed randomizacją (całkowity poziom neutrofilii $\geq 1500/m^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/m^3$, poziom hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$, AST i ALT $< 3 \times$ ULN, całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ ULN (w przypadku pacjentów z chorobą Gilberta $\leq 3\text{ mg/dl}$), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2 \times$ ULN (lub wyliczony [równanie Cockcroft- Gault] klirens kreatyniny $\geq 30\text{ ml/min}$), poziom trójglicerydów w surowicy krwi (badanie na czczo) $\leq 2,5 \times$ ULN, całkowity cholesterol $\leq 300\text{ mg/dl}$, HbA1c $\leq 8\%$, stosunek białka do kreatyniny w moczu $\leq 1\text{ mg/mg}$ ($\leq 113,2\text{ mg/mmol}$) kreatyniny lub białko w próbce moczu pozyskanej ze zbiórki dobowej $< 1\text{ g}$; stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie ewerolimusu lub jakiegokolwiek innego inhibitora TORC1/PI3K/AKT (np. temsirolimusu) lub kabozantynibu; stosowanie któregokolwiek z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją; stosowanie któregokolwiek z przeciwciał przeciwnowotworowych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; radioterapia stosowana w celu leczenia przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub każda inna radioterapia zewnętrzna w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Systemowe leczenie z wykorzystaniem radionuklidów w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; pacjenci z klinicznie istotnymi powikłaniami po uprzednio zastosowanej radioterapii nie kwalifikują się do badania; przerzuty do mózgu z wyjątkiem skutecznie leczonych radioterapią i/lub metodami chirurgicznymi, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy (przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją); w czasie randomizacji pacjenci nie powinni stosować terapii kortykosteroidami; jednoczesne leczenie przeciwkrzepliwymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, stosowanymi w dawkach terapeutycznych (np. warfaryna, bezpośrednie inhibitory trombiny, inhibitory czynnika Xa) lub inhibitorami płytek krwi (np. kłopidogrel); dozwolone jest stosowanie niskich dawek aspiryny w celu kardioprotekcji, niskich dawek warfaryny ($< 1\text{ mg/dzień}$) oraz niskich dawek heparyn niskocząsteczkowych; heparyny niskocząsteczkowe stosowane w dawkach terapeutycznych dozwolone są u pacjentów bez przerzutów do mózgu, którzy stosowali stabilną dawkę heparyn niskocząsteczkowych przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją oraz którzy nie mieli żadnych powikłań zakrzepowozatorowych; leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem wziewnych lub stosowanych miejscowo kortykosteroidów lub kortykosteroidów stosowanych w dziennej dawce równej $\leq 10\text{ mg}$ prednizonu, jeżeli

		<p>podawano je w przypadku chorób innych niż rak nerkowokomórkowy); chorzy z przerzutami do mózgu, wymagającymi systemowego leczenia kortykosteroidami, nie kwalifikują się do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z niekontrolowanymi, współistniejącymi lub niedawno przebytymi chorobami, takimi jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (objawy zastoinowej niewydolności serca, niestabilna dławica piersiowa, poważne zaburzenia rytmu serca; niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe > 100 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe > 150 mm Hg, pomimo optymalnego leczenia przeciwnadciśnieniowego); udar (włączając przemijający atak niedokrwienny), zawał mięśnia sercowego lub inne zdarzenia niedokrwienne, lub zdarzenia zakrzepowozatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją); ○ zaburzenia układu pokarmowego, w tym te związane z wysokim ryzykiem powstawania perforacji lub przetoki (guzy obejmujące przewód pokarmowy, aktywna choroba wrzodowa, choroby zapalne jelit, zapalenie uchyłków, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych lub objawowe zapalenie wyrostka robaczkowego, ostre zapalenie trzustki lub ostra niedrożność przewodu żółciowego lub trzustki; przetoka powłok brzusznych, perforacja przewodu pokarmowego, niedrożność jelit lub wewnątrzbrzuszny ropień w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją (całkowite wyleczenie ropnia w jamie brzusznej musi zostać potwierdzone przed randomizacją); ○ istotny klinicznie krwimocz, krwawe wymioty lub krwiopłucie > 2,5 ml czerwonych krwinek lub inne istotne krwawienie (np. krwotok płucny) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; ○ kawitacyjne uszkodzenie płuc; ○ zmiany obejmujące główne naczynia krwionośne zlokalizowane w płucach; ○ pozostałe, istotne klinicznie zaburzenia (aktywnie zakażenie wymagające leczenia systemowego, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C; poważne, nieogojące się rany/wrzody/złamania kości; zespół złego wchłaniania; niewyrównana/objawowa niedoczynność tarczycy; umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby; wymagana hemodializa lub dializa otrzewnowa; przeszczepione narządy; • poważne zabiegi chirurgiczne (np. chirurgia przewodu pokarmowego, usuwanie lub biopsja przerzutów w mózgu) w ciągu trzech miesięcy przed randomizacją; rany związane z poważnym zabiegiem chirurgicznym muszą zagoić się 1 miesiąc przed randomizacją, natomiast w przypadku mniejszych zabiegów chirurgicznych (np. usunięcie zęba) - co najmniej 10 dni przed randomizacją;
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • skorygowany odstęp QT >500 msec w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją; • kobiety ciężarne lub karmiące piersią; • niezdolność do połknięcia tabletek lub kapsułek; • zidentyfikowana alergia lub nadwrażliwość na składniki badanego leku; • diagnoza innego nowotworu złośliwego w ciągu 2 lat przed randomizacją, z wyjątkiem powierzchniowych nowotworów skóry lub miejscowych, niskiej klasy guzów uważanych za wyleczone i niewymagających stosowania leczenia systemowego.
<p>RECORD-1 (ewerolimus vs placebo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; • progresja choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; • dopuszczalne leczenie bewacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem-α; • choroba mierzalna wg RECIST; • stan sprawności \geq70% w skali Karnofsky'ego; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR (temsyrolimus); • nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa, objawy niewydolności serca, przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca.

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

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne

Tab. 53. Wyjściowe dane demograficzne.

Kod badania	Analizowana grupa	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]		Kategoria rokownicza wg MSKCC [n (%)]			Liczba wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF [n (%)]		Rodzaj wcześniej stosowanego leczenia systemowego [n (%)]	Liczba pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii [n (%)]	Liczba pacjentów poddanych wcześniej radioterapii [n (%)]
				0	1	Korzystna	Pośrednia	Niekorzystna	1	≥2			
METEOR	Kabozantinib N=330	63 (56-68)*	253 (77)	226 (68)	104 (32)	150 (45)	139 (42)	41 (12)	235 (71)	95 (29)	sunitynib: 210 (64) pazopanib: 144 (44) aksytynib: 52 (16) sorafenib: 21 (6) bewacyzumab: 5 (2) interleukina-2: 20 (6) interferon-α: 19 (6) niwolumab**: 17 (5)	283 (86)	110 (33)
	Ewerolimus N=328	62 (55-68)*	241 (73)	217 (66)	111 (34)	150 (46)	135 (41)	43 (13)	229 (70)	99 (30)	sunitynib: 205 (62) pazopanib: 136 (41) aksytynib: 55 (17) sorafenib: 31 (9) bewacyzumab: 11 (3) interleukina-2: 29 (9) interferon-α: 24 (7) niwolumab: 14 (4)	279 (85)	108 (33)
RECORD-1	Ewerolimus + BSC N=277	61 (27-85)	216 (78)	b.d.	b.d.	81 (29)	156 (56)	40 (14)	205 (74)	72 (26)	sunitynib: 124 (45) sorafenib: 81 (29) sunitynib + sorafenib: 72 (26) immunoterapia: 179 (65) chemioterapia: 37 (13) terapia hormonami: 5 (2)	269 (97)	85 (31)

											inna: 15 (5)		
	Placebo + BSC N=139	60 (29-79)	106 (76)	b.d.	b.d.	39 (28)	79 (57)	21 (15)	103 (74)	36 (26)	sunitynib: 60 (43) sorafenib: 43 (31) sunitynib + sorafenib: 36 (26) immunoterapia: 93 (67) chemioterapia: 22 (16) terapia hormonami: 5 (4) inna: 4 (3)	133 (96)	38 (27)

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

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

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 54. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	METEOR		RECORD-1	
	KAB	EWE	EWE + BSC	PLA + BSC
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	330	328	277	139
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	331	322	274	137
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	330	328	277	139
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	331	322	274	137
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	257	297	202	133
Przyczyny nieukończenia [n (%)]*				
Progresja choroby	159 (62)	190 (64)	137 (68)	124 (93)
Działania niepożądane	40 (16)	34 (11)	36 (18)	2 (2)
Pogorszenie stanu klinicznego	35 (14)	52 (18)	-	-
Wycofanie zgody	8 (3)	13 (4)	13 (6)	2 (2)
Zgon	-	-	7 (3)	4 (3)
Naruszenie protokołu	-	-	2 (1)	1 (1)
Pacjenci straceni z obserwacji	-	-	4 (2)	0 (0)
Inne	15 (6)	8 (3)	3 (1)	0 (0)

KAB - kabozantynib; EWE - ewerolimus; PLA - placebo; BSC - najlepsze leczenie podtrzymujące; * przedstawione jako liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z danej przyczyny/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie;

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w analizowanych badaniach

Tab. 55. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i>) jest definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej radiograficznej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Skuteczność - drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.
Odpowiedź całkowita	Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i>) została zdefiniowana i oceniona jako niknięcie wszystkich docelowych zmian. Wszelkie zajęte chorobowo węzły chłonne (docelowe lub inne) muszą mieć redukcję w krótszej osi do <10 mm.
Częściowa odpowiedź	Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i>) została zdefiniowana jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego.
Stabilizacja choroby	Stabilizacja choroby (SD, ang. <i>Stable Disease</i>) została zdefiniowana jako zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.
Progresja choroby	Progresja choroby (PD, ang. <i>Progressed Disease</i>) została zdefiniowana jako zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia.
Wskaźnik kontroli choroby	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>Disease Control Rate</i>) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę na interwencję terapeutyczną.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była oceniana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Oceniane punkty końcowe (każdy w zróżnicowaniu ze względu na ciężkość: jakiegokolwiek stopnia, min. 3. stopnia).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 56. Podsumowanie metodyki badań.

Badanie	METEOR	RECORD-1
Metoda badania	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III.	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie fazy III, kontrolowane placebo, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (173 ośrodki w 26 krajach).	Badanie wieloośrodkowe (86 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie, Japonii, USA).
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	658/658/653	416/416/411
Czas obserwacji	<p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa (data odcięcia 31.12.2015) wynosiła 18,7 miesięcy (IQR 16,1-21,1) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 18,8 miesięcy (IQR 16,0-21,2) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku PFS i ORR (data odcięcia 22.05.2015) wynosiła 11,4 miesięcy (IQR 8,8-13,7) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 11,5 miesięcy (IQR 8,6-13,9) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>W momencie odcięcia danych (31.12.2015 - data odcięcia dla przeżycia całkowitego), mediana czasu ekspozycji na kabozantynib wynosiła 8,3 miesięcy (IQR 4,2-14,6), natomiast mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 4,4 miesięcy (IQR 1,9-8,6).</p> <p>Badanie w toku (rekrutacja pacjentów zakończona), szacowana data zakończenia badania - 02.2017 (informacja podana na stronie clinicaltrials.gov [NCT01865747]).</p>	<p>Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 (zakres 19-451) dni w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-195) w grupie pacjentów stosujących placebo (źródło: publikacja Motzer 2010).</p>
Populacja	Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym oraz progresją choroby, po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF.	Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym oraz progresją choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.
Porównywane interwencje	<p>Kabozantynib stosowany w dawce 60 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg), N=330.</p> <p>Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg), N=328.</p>	<p>Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg 1 x dziennie w skojarzeniu z BSC (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg), N=277.</p> <p>Placebo w skojarzeniu z BSC, N=139.</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji choroby, pacjenci przyjmujący placebo mogli przejść do grupy ewerolimusu (grupa niezaślepienia).</p>
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak.	Tak.

Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Exelixis.	Opisany. Badanie finansowane przez Novartis.
Analiza ITT	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=658. Bezpieczeństwo: nie, analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=653.	Skuteczność: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, N=416. Bezpieczeństwo: nie, analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=711.
Hipoteza	Superiority.	Superiority.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
METEOR	niskie	Niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
RECORD-1	niskie	Nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane

Legenda:

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

- Selektywne raportowanie:
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość:
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR

Tab. 58. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Amzal 2017	Edwards 2018
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencję, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych, np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	Tak	Tak
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wykluczenia, ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania, uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.</p>	Częściowo tak	Częściowo tak
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączania zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych badań.</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie.</p>	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Amzal 2017	Edwards 2018
w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.		
Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy osiągnęło konsensus pod względem wyboru badań włączonych, lub dwóch badaczy wybrało odpowiednie badania i osiągnięto względny konsensus (co najmniej w zakresie 80% badań), natomiast reszta badań została arbitralnie wyselekcjonowana przez jednego z badaczy.	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)
Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co ekstrakcji danych, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z odpowiednich badań i osiągnięto względny konsensus (co najmniej w zakresie 80% danych), natomiast reszta danych została arbitralnie wyekstrahowana przez jednego badacza.	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uwzględnili przyczyny wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które analizowano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Tak	Tak
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populację, interwencję, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populację, szczegółowo opisać interwencję oraz komparator/-y (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (<i>follow-up</i>).	Tak	Tak
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (nie dotyczy obiektywnych efektów, takich jak zgon).	Tak (ocena ryzyka błędu zgodnie z kryteriami CRD)	Tak (ocena ryzyka błędu zgodnie z kryteriami Cochrane)

Ocena jakości badań wtórnych	Amzal 2017	Edwards 2018
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: niewłaściwej alokacji, która nie była losowa, oraz selektywnego raportowania wyników.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie	Tak
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne do zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili przeprowadzenie metaanaliz, oraz: stosowali odpowiednią metodykę metaanaliz i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili przeprowadzenie metaanaliz, oraz: stosowali odpowiednią metodykę metaanaliz i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz przeprowadzili szacunki statystyczne w zakresie wyników uzyskanych z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy inne metody prezentacji danych nie były możliwe, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	Tak (przeprowadzono metaanalizę sieciową)	Tak (przeprowadzono metaanalizę sieciową)
<p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Amzal 2017	Edwards 2018
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p>	Nie	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>	Tak	Tak
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu: mała liczebność populacji) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili oszacowania statystyczne dotyczące błędu publikacji lub przedstawili zagadnienie w sposób graficzny i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Nie (nie przeprowadzono za względu na ograniczoną liczbę badań)
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>	Tak	Tak

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)

Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)

Adekwatność metod metaanalitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)

Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.

Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 59. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 60. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

Aneks 13. Kryteria RECIST

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

Tab. 61. Kryteria RECIST 1.1.

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

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

Źródło: Płuzański 2014

Aneks 14. Skala ECOG

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

Tab. 62. Skala ECOG.

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

Aneks 15. Skala Karnofsky'ego

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

Tab. 63. Skala Karnofsky'ego.

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

Aneks 16. Kwestionariusz FKSI-19

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19* (FKSI-15) służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Kwestionariusz ten składa się z 19 pytań, spośród których każde jest skalą 5-cio punktową (zakres: 0-4 pkt). Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia (kwestionariusz FKSI-19).

Tab. 64. Kwestionariusz FKSI-19.*

Zagadnienie		Odpowiedź				
		Ani trochę	Trochę (ang. a little bit)	Nieco (ang. somewhat)	Sporo	Bardzo
Objawy związane z chorobą - aspekt fizyczny	Nie mam energii	0	1	2	3	4
	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
	Czuję się zmęczony	0	1	2	3	4
	Mam zadyszki	0	1	2	3	4
	Miewam gorączki (epizody wysokiej temperatury ciała)	0	1	2	3	4
	Odczuwam bóle kości	0	1	2	3	4
	Mam kaszel	0	1	2	3	4
	Czuję się osłabiony	0	1	2	3	4
	Miewam krew w moczu	0	1	2	3	4
	Mam dobry apetyt	0	1	2	3	4
Śpię dobrze	0	1	2	3	4	
Objawy związane z chorobą - aspekt emocjonalny	Obawiam się, że mój stan może się pogorszyć	0	1	2	3	4
Skutki uboczne stosowanego leczenia	Mam nudności	0	1	2	3	4
	Mam biegunkę	0	1	2	3	4
	Odczuwam skutki uboczne stosowanego leczenia	0	1	2	3	4
Funkcjonowanie/dobre samopoczucie	Jestem zdolny do pracy (w tym pracy w domu)	0	1	2	3	4
	Jestem w stanie cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
	W chwili obecnej jestem zadowolony z jakości mojego życia	0	1	2	3	4

*tłumaczenie własne.

Aneks 17. Kwestionariusz EQ-5D-5L

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

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

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

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

Aneks 18. Kategorie rokownicze według MSKCC

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

Tab. 65. Kategorie rokownicze według MSKCC.

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

Aneks 19. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa lenwatynibu (Lenvima®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2020

URPL

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

EMA

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

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

FDA/MedWatch

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

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono informacji o zarejestrowaniu 10 zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®).

MHRA

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

TGA

Na stronie internetowej australijskiej organizacji TGA (Therapeutic Goods Administration) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®).

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – kabozantynib diagram PRISMA [Moher 2009].	17
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – ewerolimus diagram PRISMA [Moher 2009].	18
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	20
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	22

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Opracowania wtórne.	23
Tab. 6. Raporty dla kabozantynibu opublikowane na stronach agencji HTA.	25
Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	27
Tab. 8. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.	30
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - ocena przez niezależny komitet oceniający (IRC) - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	35
Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - ocena przez badacza (IA) - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	35
Tab. 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	35
Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	36
Tab. 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	37
Tab. 14. Przeżycie całkowite (OS) - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	37
Tab. 15. Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacja pacjentów otrzymujących uprzednio min. 2 VEGFR - kabozantynib vs ewerolimus.	38
Tab. 16. Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	38
Tab. 17. Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą IMDC - kabozantynib vs najlepsze leczenie wspomagające.	39
Tab. 18. Odpowiedź obiektywna (ORR) - kabozantynib vs placebo.	39
Tab. 19. Odpowiedź całkowita (CR) - kabozantynib vs placebo.	39
Tab. 20. Odpowiedź częściowa (PR) - kabozantynib vs placebo.	40
Tab. 21. Stabilizacja choroby (SD) - kabozantynib vs placebo.	40
Tab. 22. Progresja choroby (PD) - kabozantynib vs placebo.	41
Tab. 23. Średnia zmiana w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19 względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).	42
Tab. 24. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza FKSI-19, średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej.	42

Tab. 25. Średnia zmiana w zakresie Indexu EQ względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).	44
Tab. 26. Średnia zmiana w zakresie EQ VAS względem wartości początkowej (kabozantynib vs ewerolimus, populacja ITT, wyniki dla poszczególnych przedziałów czasowych).	44
Tab. 27. Zdarzenia niepożądane.	45
Tab. 28. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.01.2020). [adrreports.eu]	48
Tab. 29. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.01.2020). [vigiaccess.org]	49
Tab. 30. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.	51
Tab. 31. Zmienne ciągłe.	60
Tab. 32. Zmienne binarne.	60
Tab. 33. Zdarzenia niepożądane.	60
Tab. 34. Heterogeniczność badań włączonych do analizy.	62
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library - kabozantynib, 20.03.2020.	67
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library - ewerolimus, 20.03.2020.	68
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE - kabozantynib, 20.03.2020.	69
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE - ewerolimus, 20.03.2020.	69
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - kabozantynib, 20.03.2020.	69
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - ewerolimus, 20.03.2020.	71
Tab. 41. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 23.03.2020.	72
Tab. 42. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 23.03.2020.	73
Tab. 43. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 23.03.2020.	73
Tab. 44. Strategia wyszukiwania opracowań z zakresu efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 23.03.2020.	74
Tab. 45. Strategia wyszukiwania opracowań z zakresu efektywności praktycznej w bazie EMBASE, 20.03.2020.	75
Tab. 46. Strategia wyszukiwania opracowań z zakresu efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 20.03.2020.	76
Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	82

Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	85
Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	86
Tab. 50. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	88
Tab. 51. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	88
Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania METEOR.....	90
Tab. 53. Wyjściowe dane demograficzne.....	93
Tab. 54. Przyczyny nieukończenia badania.	95
Tab. 55. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	96
Tab. 56. Podsumowanie metodyki badań.	97
Tab. 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	99
Tab. 58. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.	101
Tab. 59. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	105
Tab. 60. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	105
Tab. 61. Kryteria RECIST 1.1.	106
Tab. 62. Skala ECOG.....	107
Tab. 63. Skala Karnofsky’ego.....	108
Tab. 64. Kwestionariusz FKSI-19.*	109
Tab. 65. Kategorie rokownicze według MSKCC.	111

Bibliografia

- ADR Reports** http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html, dostęp online: 2020.03.09.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016.
- B. 10. program lekowy** Program lekowy. Leczenia raka nerki (ICD-10 C64). Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.10.-nowy-od-01.2016.docx>, dostęp: 2020.03.09.
- Calvani 2011** Calvani N, Morelli F, Leo S, Orlando L, Lombardi L, Gnani A, Cinefra M, Maiello E, Lorusso V, Cinieri S. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? *Med Oncol*. 2012 Sep;29(3):1908-13.
- Calvo 2012** Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):333-9.
- Cella 2013** Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30;108(8):1571-8.
- Choueiri 2015** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2020.03.09.
- Cochrane Handbook** <http://handbook.cochrane.org/>, dostęp: 2020.03.09.
- Eichelberg 2015** Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirrmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015 Nov;68(5):837-47.
- EMA Cabometyx** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2020.03.09.
- Escudier 2014** Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zalewski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer*. 2014 Jun 10;110(12):2821-8.

- FDA Cometriq** <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm505857.htm>, dostęp online: 2020.03.09.
- G-BA 2017** Rekomendacja G-BA, Dostęp online: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>, dostęp: 2020.03.09.
- Grünwald 2015** Grünwald V, McKay RR, Krajewski KM, Kalanovic D, Lin X, Perkins JJ, Simantov R, Choueiri TK. Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):952-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.036. Epub 2015 Jan 7.
- Hutson 2013** Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, Rosbrook B, Chen C, Kim S, Vogelzang NJ. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):1287-94.
- Klak 2012** Klak A., Mińko M., Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(4): 632-638.
- Krajewski 2015** Krajewski KM, Nishino M, Ramaiya NH, Choueiri TK. RECIST 1.1 compared with RECIST 1.0 in patients with advanced renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Mar;204(3):W282-8.
- Kwestionariusz z FKSI-19** <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>, dostęp: 2020.03.09.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Motzer 2008** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- Motzer 2013** Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):552-62.
- Motzer 2014** Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, Kollmannsberger C, Rha SY, Bjarnason GA, Melichar B, De Giorgi U, Grünwald V, Davis ID, Lee JL, Esteban E, Urbanowitz G, Cai C, Squires M, Marker M, Shi MM, Escudier B. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):286-96.
- Motzer 2014a** Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 1;32(25):2765-72. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
- Motzer 2018** Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018 May;118(9):1176-1178.
- NCT00920816** Badanie Qin 2015: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00920816>, dostęp: 2020.03.09.
- NCT01865747** Badanie METEOR: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865747>, dostęp: 2020.03.09.

- NHSC 2015** Cabozantinib (Cometriq) for metastatic renal cell carcinoma -second line, Dostęp online: <http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/topics/cabozantinib-cometriq-for-metastatic-renal-cell-carcinoma-second-line/>, dostęp online: 2020.03.09.
- NICE 2017** Cabozantinib for treating renal cell carcinoma [ID931], dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10075>, dostęp: 2020.03.09.
- Oudard 2012** Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneerselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(10):1512-8.
- Plużański 2014** Plużański A. Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 4, 331-335.
- Porta 2012** Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):826-33.
- Porta 2016** Porta C, Giglione P, Paglino C. Targeted therapy for renal cell carcinoma: focus on 2nd and 3rd line. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(5):643-55.
- Protokół METEOR** Clinical Study Protocol. A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Dostęp online: <http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1510016&viewType=Popup&viewClass=Suppl>, 2020.03.09.
- PTOK 2013** Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta, PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki P.J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
- raport CHMP** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 2020.03.09.
- Rini 2011** Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
- skala AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp: 2020.03.09.
- Skala ECOG** <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/>, dostęp: 2020.03.09.
- Skala Karnofsky'ego** <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-karnofskyego/>, dostęp: 2020.03.09.
- SMC 2017** Rekomedacja SMC, Dostęp online: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/ca-bozantinib_Cabometyx, dostęp: 2017.01.02.
- Stein 2012** Stein A, Bellmunt J, Escudier B, Kim D, Stergiopoulos SG, Mietlowski W, Motzer RJ; RECORD-1 Trial Study Group. Survival prediction in everolimus-treated patients with metastatic renal cell carcinoma incorporating tumor burden response in the RECORD-1 trial. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):994-1002.
- Stein 2012a** Stein A, Wang W, Carter AA, Chiparus O, Hollaender N, Kim H, Motzer RJ, Sarr C. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in

metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial. *BMC Cancer*. 2012 Jul 23;12:311.

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

White 2010 White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, Uemura H, Kpamegan E, Kay A, Robson M, Ravaud A, Motzer RJ. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):396-403.