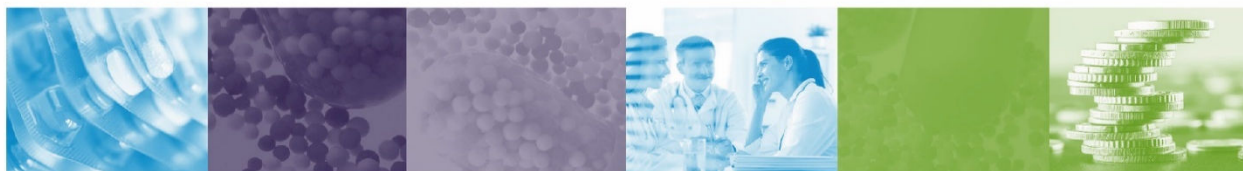


ANALIZA KLINICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TRZECIEJ LINII LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 października 2021 roku

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WSTĘP	9
1.1. Cel analizy klinicznej	9
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	9
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	11
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	11
2.3. Wyszukiwanie badań.....	13
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	13
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	13
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	14
2.3.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności badań oraz ocena siły dowodów naukowych	14
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	15
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	15
2.6. Analiza wyników	15
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	17
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej.....	17
3.2. Charakterystyka oraz ocena wiarygodności badania CheckMate 025.....	21
3.3. Analiza homogeniczności badań	23
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	28
4.1. Przeżycie całkowite	28
4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	28
4.3. Odpowiedź na leczenie	29
4.4. Zaprzestanie terapii.....	30
4.5. Bezpieczeństwo terapii.....	30
4.6. Jakość życia	32
5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII	34
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	38
7. WNIOSKI	40
8. OGRANICZENIA.....	41
9. DYSKUSJA	42

10. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	45
11. BIBLIOGRAFIA	46
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	51
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA	55
A.1. Strategie wyszukiwania badań	55
A.1.1. Przeszukanie podstawowe	55
A.1.2. Przeszukanie do porównania pośredniego	56
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	60
A.3. Badania wykluczone z analizy	62
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	68
12.1. CheckMate 025	68
12.2. RECORD-1	71
ANEKS C. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	74
12.3. CheckMate 025	74
12.4. RECORD-1	77
ANEKS D. WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH	80
D.1. Porównanie NIV vs EVE	80
D.1.1. Przeżycie całkowite	80
D.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	85
D.1.3. Odpowiedź na leczenie	88
D.1.4. Bezpieczeństwo terapii	90
D.1.5. Jakość życia	94
D.1.6. Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii	98
D.1.7. Dalsze leczenie	99
D.2. Porównanie EVE vs BSC	99
D.2.1. Przeżycie całkowite	100
D.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	101
D.2.3. Odpowiedź na leczenie	104
D.2.4. Bezpieczeństwo terapii	105
D.2.5. Jakość życia	110
D.2.6. Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii	111
ANEKS E. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	113
ANEKS F. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	116
ANEKS G. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII	118

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
EORTC	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EVE	Everolimus
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FKSI-DRS	Kwestionariusz jakości życia stosowany u chorych z rakiem nerki (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IVRS	Interaktywny System Odpowiedzi Głosowych (<i>Interactive Voice Response System</i>)
KPS	Skala Karnofskiego (<i>Karnofsky Performance Scale</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory</i>)
MSKCC	Klasyfikacja leczenia nowotworów Memorial Sloan-Kettering (<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

(National Institute for Health and Clinical Excellence)

NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
NIV	Niwolumab
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PD-1	Białko programowanej śmierci komórkowej-1 (<i>Programmed Cell Death Protein -1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
PLC	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>Treatment Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VEGF	Czynnik wzrostu nabłonka (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®, NIV) stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) w pierwszej i drugiej linii leczenia.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie niwolumabu (NIV) z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Dodatkowo poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających efektywność interwencji.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT CheckMate 025 dla porównania NIV vs EVE (ewerolimus),
- 1 badanie RCT RECORD-1 dla porównania EVE vs BSC umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego NIV vs BSC przez wspólną grupę referencyjną, czyli EVE.

Badania CheckMate 025 oraz RECORD-1 były wielośrodkowymi badaniami klinicznymi fazy III. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym, do którego włączono 821 pacjentów, z kolei badanie RECORD-1 było badaniem podwójnie zaślepionym, do którego włączono 416 pacjentów. W obu badaniach uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu 1 lub 2 wcześniejszych terapii antyangiogennych, w tym 27% pacjentów stosowało badaną terapię w trzeciej linii leczenia (2 wcześniejsze schematy anty-VEGF).

■ Wyniki analizy skuteczności

Wykazano istotną statystycznie przewagę NIV w porównaniu z BSC w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,63 [0,46; 0,88], wynik dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, bez uwzględnienia korekty *cross-over*),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,27 [0,20; 0,36], wynik dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, ocena badacza),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 30,78 [1,64; 578,08], wynik dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, ocena badacza dla NIV vs EVE oraz ocena niezależnej komisji dla EVE vs BSC).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z uwagi na duże różnice pomiędzy badaniami dotyczące okresu leczenia (mediana okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV z badania CheckMate 025 vs 2,0 mies. dla BSC z badania RECORD-1) porównanie pośrednie z dostosowaniem NIV z BSC nie zostało przeprowadzone. Częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów leczonych NIV oraz leczonych BSC była porównywalna (98% vs 93%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały zdarzenia o charakterze niespecyficznym:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie (35%), świąd (16%) i nudności (15%)
- u pacjentów leczonych BSC: anemia (76%), zmęczenie (16%), zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności (po 8%).

Wyniki analizy jakości życia

Z uwagi na różny sposób raportowania wyników odnośnie do oceny jakości życia pacjentów porównanie pośrednie NIV z BSC nie było możliwe. Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV w porównaniu z EVE ocenianą wg kwestionariusza FKSI-DRS. Z kolei jakość życia pacjentów leczonych EVE lub BSC pogarszała się w czasie i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami EVE oraz BSC odnośnie do czasu do pogorszenia jakości życia.

Wnioski końcowe

Niwolumab stanowi interwencję o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia z zastosowaniem terapii antyangiogennej. NIV w porównaniu do BSC, czyli terapii aktualnie stosowanej w trzeciej linii leczenia, istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u pacjentów leczonych NIV nie jest wyższa od częstości występowania zdarzeń w grupie BSC, a najczęściej raportowane zdarzenia po zastosowaniu NIV mają charakter niespecyficzny.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®, NIV) stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anti-VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) w pierwszej i drugiej linii leczenia.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych oraz proponowany program lekowy przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

POPULACJA DOCELOWA

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anti-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

- Niwolumab (Opdivo®) stosowany zgodnie z zapisami ChPL [4].

KOMPARATOR

- Najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*).

PUNKTY KOŃCOWE

- Przeżycie całkowite.
- Przeżycie wolne od progresji choroby.

- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

METODYKA

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji porównywanych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą z komparatorem (Tabela 1), a biorąc pod uwagę spodziewany brak bezpośredniego porównania względem BSC (dostępne wyłącznie porównanie bezpośrednio interwencji z ewerolimusem), określono również kryteria włączenia i wykluczenia dla badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera (Tabela 2).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. <p>W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab stosowany zgodnie z zapisami ChPL [4] 	<ul style="list-style-type: none"> • X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza terapia wspomagająca (BSC) <p>W przypadku braku takich badań poszukiwano badań z innym komparatorem umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego.</p>	• X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów. 	• X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją, przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	• X

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie do porównania pośredniego

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. 	• X
Interwencja	Ewerolimus	• X
Komparatory	Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)	• X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów. 	• X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy pojedynczych przypadków, przeglądy systematyczne, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	• X

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej populacji, interwencji oraz metodyki badań, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,

- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2021 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności badań oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.2)* przez *The Cochrane Collaboration* [5]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)

- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [6, 7] (Aneks E).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, grupa ryzyka wg. klasyfikacji leczenia nowotworów Memorial Sloan-Kettering (MSKCC, ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification*), stan sprawności w skali Karnofsky'ego, liczba wcześniejszych terapii anty-VEGF oraz rodzaj wcześniejszego leczenia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number*

needed to treat) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej lub mediany i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o źródle.

Publikacje główne oznaczono w tabelach umieszczonych w rozdziale z opisem wyników wyszukiwania (Rozdz. 3.1).

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera [8]. Interwencję ocenianą (NIV) i komparator (BSC) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (EVE), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (NIV vs BSC).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2277 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2013 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 92 pozycje bibliograficzne.

Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących NIV z BSC. Natomiast odnaleziono jedno badanie randomizowane **CheckMate 025** porównujące niwolumab z ewerolimusem (NIV vs EVE) opisane w 32 publikacjach (Tabela 3, Rysunek 1).

W związku z tym przeprowadzono drugie przeszukanie baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej ukierunkowane na identyfikację badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIV z BSC przez wspólną grupę referencyjną (EVE).

W wyniku powyższego przeszukania zidentyfikowano łącznie 1472 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1234 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 17 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane **RECORD-1** porównujące EVE z BSC, opisane w 16 publikacjach (Tabela 4, Rysunek 2).

W kolejnym etapie analizy klinicznej przeprowadzono analizę homogeniczności badania CheckMate 025 dla porównania NIV vs EVE z badaniem RECORD-1 oceniającym EVE vs BSC (Rozdz. 3.3)

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano ponadto 12 opublikowanych przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania NIV w populacji docelowej (Tabela 3).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie podstawowe

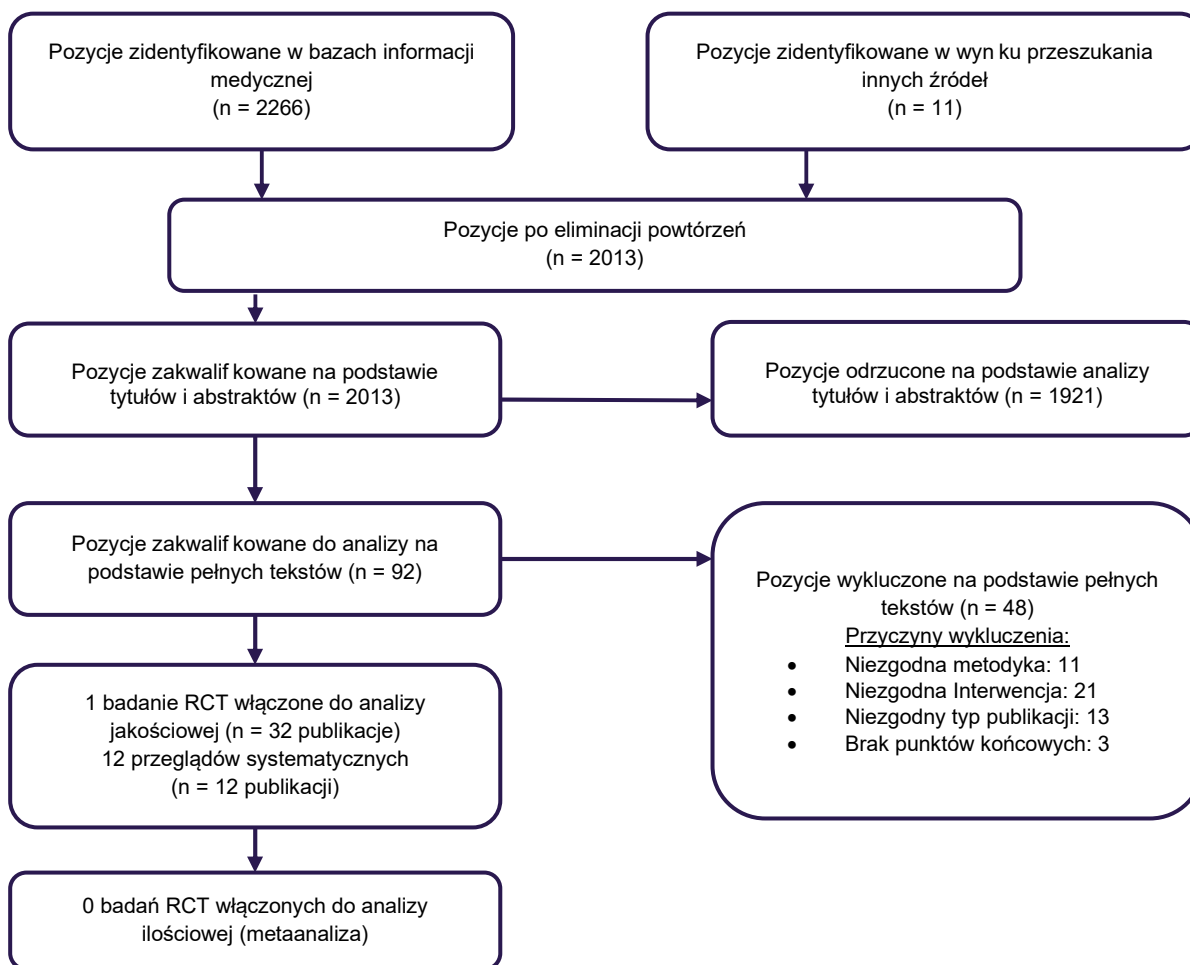


Tabela 3.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie CheckMate 025 (NIV vs EVE)			
1.	Cella 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[9]
2.	Cella 2016b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[10]
3.	Escudier 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[11]
4.	Escudier 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[12]
5.	Escudier 2017b	Publikacja pełnotekstowa	[13]
6.	Grimm 2017	Publikacja pełnotekstowa	[14]
7.	Grunwald 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
8.	Johal 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
9.	Kurt 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[17]
10.	Motzer 2015a*	Publikacja pełnotekstowa	[18]
11.	Motzer 2015b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[19]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
12.	Motzer 2016a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[20]
13.	Motzer 2016b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[21]
14.	Motzer 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[22]
15.	Motzer 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[23]
16.	Motzer 2020c	Publikacja pełnotekstowa	[24]
17.	Plimack 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[25]
18.	Shah 2018a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[26]
19.	Shah 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[27]
20.	Shah 2019	Publikacja pełnotekstowa	[28]
21.	Sharma 2015	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[29]
22.	Sharma 2018a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[30]
23.	Sharma 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[31]
24.	Taylor 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[32]
25.	Weinstock 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[33]
26.	Xu 2017	Publikacja pełnotekstowa	[34]
27.	NCT01668784	Raport z clinicaltrials.gov	[35]
28.	2011-005132-26	Raport z rejestru badań EMA	[36]
29.		Raport EMA oceniający lek Opdivo	[37]
30.		Raport FDA oceniający lek Opdivo	[38]
31.		Raport NICE oceniający lek Opdivo	[39]
32.		Protokół do badania	[40]
Przeglądy systematyczne			
1.	Amzal 2017	Publikacja pełnotekstowa	[41]
2.	Aoun 2015	Publikacja pełnotekstowa	[42]
3.	Di Lorenzo 2016	Publikacja pełnotekstowa	[43]
4.	Edwards 2018	Publikacja pełnotekstowa	[44]
5.	Heo 2021	Publikacja pełnotekstowa	[45]
6.	Iacovelli 2018	Publikacja pełnotekstowa	[46]
7.	Karner 2019	Publikacja pełnotekstowa	[47]
8.	Lyu 2018	Publikacja pełnotekstowa	[48]
9.	Ornstein 2017	Publikacja pełnotekstowa	[49]
10.	Peinemann 2019	Publikacja pełnotekstowa	[50]
11.	R Jnders 2017	Publikacja pełnotekstowa	[51]
12.	Unverzagt 2017	Publikacja pełnotekstowa	[52]

* Gwiazdką oznaczono publikację główną do badania.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie do porównania pośredniego

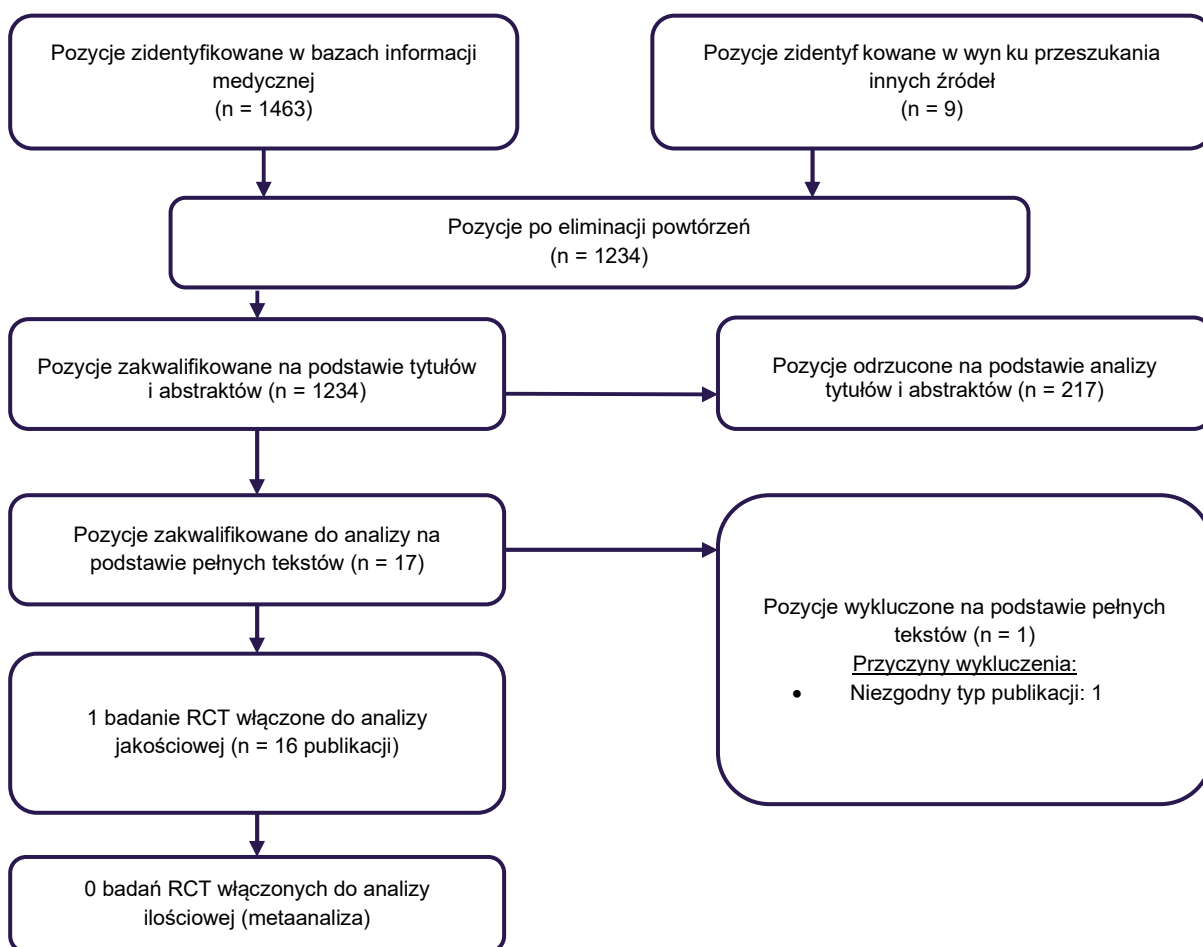


Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie do porównania pośredniego

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RECORD-1 (EVE vs BSC)			
1.	Beaumont 2011	Publikacja pełnotekstowa	[53]
2.	Calvo 2012	Publikacja pełnotekstowa	[54]
3.	Figlin 2011	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[54]
4.	Figlin 2012	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[55]
5.	Hutson 2011	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[56]
6.	Korhonen 2012	Publikacja pełnotekstowa	[57]
7.	Motzer 2008*	Publikacja pełnotekstowa	[58]
8.	Motzer 2010	Publikacja pełnotekstowa	[59]
9.	Porta 2011	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[60]
10.	Porta 2012	Publikacja pełnotekstowa	[61]
11.	NCT00410124	Raport z clinicaltrials.gov	[62]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
12.	2006-002070-21	Raport z rejestru badań EMA	[63]
13.		Raport EMA oceniający lek Afinitor	[64]
14.		Raport FDA oceniający lek Afinitor	[65]
15.		Raport NICE oceniający lek Afinitor	[66]
16.		Raport do badania opublikowany na stronie producenta leku	[67]

* Gwiazdką oznaczono publikację główną do badania.

3.2. Charakterystyka oraz ocena wiarygodności badania CheckMate 025

Badanie CheckMate 025 zaprojektowano jako wielośrodową, otwartą, randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w schemacie grup równoległych.

Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST, leczeni uprzednio jednym (72% pacjentów) lub dwoma (28% pacjentów) lekami antyangiogennymi (anty-VEGF). Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%). Do badania włączano również pacjentów przyjmujących wcześniej cytokiny lub leki cytotoksyczne, jeżeli sumaryczna liczba wcześniejszych terapii była ≤ 3 . Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata w każdej z grup. Stan ogólny pacjentów wynosił ≥ 70 pkt w skali Karnofsky'ego. Do badania włączeni zostali zarówno pacjenci z grupy o korzystnym, pośrednim, jak i niekorzystnym rokowaniu. Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych. Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu NIV oraz 411 w ramieniu EVE.

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił niwolumab (NIV) podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego, który porównywano z ewerolimusem (EVE) podawanym doustnie w dawce 10 mg/dobę. Modyfikacja dawkowania dozwolona była wyłącznie w grupie EVE.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu bądź też wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia. W badaniu dopuszczano także możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji (wg decyzji badacza). Spośród pacjentów z progresją choroby 48% chorych kontynuowało terapię NIV po progresji. W badaniu dopuszczano także *cross-over* z ramienia EVE do NIV, po 14-dniowym okresie przerwy (*washout*). Ostatecznie 16% chorych z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie NIV po wystąpieniu progresji choroby. Wyniki badania CheckMate 025 pochodzą z kilku analiz pośrednich oraz analizy finalnej, w której minimalny okres obserwacji wynosił 64 mies. (Tabela 5).

Tabela 5.
Okres interwencji i obserwacji w badaniu CheckMate 025

Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia (NIV vs EVE)	Data cut-off
14 mies.	5,5 mies. vs 3,7 mies.	czerwiec 2015 roku
26 mies.	bd	bd
36 mies.	bd	bd
51 mies.	bd	bd
64 mies.	23,6 mies. vs 24,4 mies.	sierpień 2019 roku

Pacjenci przydzieleni zostali do poszczególnych ramion w sposób losowy w stosunku 1:1 z wykorzystaniem randomizacji blokowej ze stratyfikacją ze względu na region, kryteria rokownicze wg MSKCC oraz liczbę wcześniejszej terapii (1 lub 2). W publikacji przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie liczby pacjentów utraconych z badania w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn utraty.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu. Dodatkowo, w badaniu oceniano odsetek odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji oraz parametry dotyczące jakości życia, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Badanie zostało zaprojektowane celem wykazania różnicy pomiędzy NIV oraz EVE w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (analiza typu *superiority*). Wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach (Tabela 6). Sponsorem badania była firma Bristol-Myers-Squibb.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B oraz Aneks C).

Tabela 6.
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	CheckMate 025
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Ogólne ryzyko błędu	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

3.3. Analiza homogeniczności badań

Badania CheckMate 025 (NIV vs EVE) oraz RECORD-1 (EVE vs BSC) zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne (typ badania IIA wg AOTMiT). Badania różniły się między sobą odnośnie do metodyki. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym w układzie 1:1, podczas gdy badanie RECORD-1 zaprojektowano jako podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie 2:1 (Tabela 7).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CheckMate 025 było przeżycie całkowite, natomiast w badaniu RECORD-1 przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (Tabela 7). W obu badaniach oceniano:

- przeżycie całkowite (w badaniu CheckMate 025 wyniki przedstawiono wyłącznie bez uwzględnienia korekty *cross-over*, natomiast w badaniu RECORD-1 raportowano zarówno wynik bez, jak i z uwzględnieniem korekty *cross-over*),
- przeżycie wolne od progresji (w badaniu CheckMate 025 oceniane wyłącznie przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu RECORD-1 zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.0.),
- odpowiedź na leczenie (w badaniu CheckMate 025 oceniana przez badacza, natomiast w badaniu RECORD-1 przez niezależną komisję),
- bezpieczeństwo terapii (częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz niezależnych od stosowanego leczenia),
- jakość życia (w badaniu CheckMate 025 oceniana przy użyciu kwestionariusza jakości życia stosowanego u chorych z rakiem nerki (FKSI-DRS, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms*) oraz EQ-5D, natomiast w badaniu RECORD-1 kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EORTC QLQ-C30).

Tabela 7.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1

Kryterium		CheckMate 025	RECORD-1
Porównanie		NIV vs EVE	EVE vs BSC
Faza badania		Rejestracyjne III fazy	
Schemat badania	Alokacja	1:1	2:1
	Zaślepienie	NIE, badanie otwarte	TAK, podwójnie zaślepione
Hipoteza/cel		Superiority	
Pierwszorzędowy PK		Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji
Analiza wyników	Skuteczność	ITT	
	Bezpieczeństwo	mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	

Oceniane badania były w większości spójne pod względem charakterystyk wyjściowych populacji (Tabela 8). W obu badaniach uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu 1 lub 2 wcześniejszych terapii antyangiogennych, w tym około 1/4 pacjentów stosowała badaną terapię w trzeciej linii leczenia (2 wcześniejsze schematy anty-VEGF). Wyjątkiem są różnice odnośnie do liczebności pacjentów biorących udział w badaniach oraz rodzaju wcześniejszego leczenia anty-VEGF. Do badania CheckMate 025 włączono 2-krotnie więcej pacjentów niż do badania RECORD-1 (821 vs 416 pacjentów). W badaniu CheckMate 025 wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%), z kolei w badaniu RECORD-1 pacjenci byli leczeni poprzednio sunitynibem (44%), sorafenibem (30%) lub sunitynibem i sorafenibem (26%).

Tabela 8.
Analiza homogeniczności w zakresie populacji w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1

Populacja	CheckMate 025		RECORD-1	
	NIV	EVE	EVE	BSC
N	410	411	277	139
Wiek, mediana (zakres) [lata]	62 (23–88)	62 (18–86)	61 (27–85)	60 (29–79)
Mężczyźni	77%	74%	78%	76%
Grupa ryzyka MSKCC	Korzystne	35% ^a	36% ^a	29%
	Pośrednie	49% ^a	49% ^a	56%
	Złe	16% ^a	15% ^a	14%
Wcześniejsza terapia anty-VEGF (%)	Sunitynib	60%	59%	46%
	Pazopanib	29%	32%	0%
	Aksytynib	12%	12%	0%
	Sorafenib	0%	0%	28%
	Sunitynib + sorafenib	0%	0%	26%
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (%)	1	72% ^b	72% ^b	74%
	2	28% ^b	28% ^b	26%

a) Dane z publikacji głównej do badania (Motzer 2015a) – analiza na podstawie danych uzyskanych z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS. W publikacji Escudier 2017b podano inne odsetki pacjentów w grupach ryzyka MSKCC, tj: odpowiednio dla grup NIV oraz EVE 33% oraz 35% pacjentów z grupy korzystne, 47% oraz 47% pacjentów z grupy pośrednie i 19% oraz 18% z grupy złe – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*).

b) Dane z publikacji głównej do badania (Motzer 2015a) – analiza na podstawie danych uzyskanych z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS. W publikacji Escudier 2017b podano inne odsetki pacjentów leczonych uprzednio terapiami antyangiogennymi, tj: odpowiednio dla grup NIV oraz EVE 77% oraz 76% pacjentów leczonych uprzednio 1 terapią i 22% oraz 24% pacjentów leczonych uprzednio 2 terapiami – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*).

Badania były spójne pod względem wspólnej grupy referencyjnej – w obu ewerolimus dawковано w ten sam sposób. W obu badaniach leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności terapii. W obu badaniach dopuszczano *cross-over* po niepowodzeniu terapii przypisanej w procesie randomizacji, tj. z grupy EVE do NIVO (16% pacjentów) w badaniu CheckMate 025 oraz z grupy BSC do EVE (80% pacjentów) w badaniu RECORD-1 (Tabela 9). Dodatkowo w badaniu CheckMate 025 dopuszczano także możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji choroby. Spośród pacjentów z progresją choroby 48% chorych kontynuowało terapię NIV po progresji.

Tabela 9.
Analiza homogeniczności w zakresie interwencji oraz komparatora w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1

Kryterium	CheckMate 025	RECORD-1
Dawkowanie NIV	3 mg/kg m.c. 60-minutowa infuzja co 2 tygodnie	x
Dawkowanie EVE	10 mg/dzień, doustnie; dopuszczano możliwość modyfikacji dawki	10 mg/dzień, doustnie; dopuszczano możliwość redukcji dawki do 5 mg/dzień (w przypadku AE)
Skład BSC	x	<ul style="list-style-type: none"> • bifosfoniany (przy przerzutach do kości) • leki przeciwbólowe, • radioterapia paliatywna, • dieta + octan megestrolu na pobudzenie apetytu, • terapia tlenowa, • transfuzje krwi, • czynniki wzrostu (w przypadku poważnej neutropenii)^a
Możliwość kontynuacji przypisanego leczenia po progresji	TAK (48% kontynuacja NIV po progresji, wg decyzji badacza, jeśli istniały ku temu kliniczne przesłanki)	bd
Cross-over w badaniu	TAK, z grupy EVE do NIV (16%)	TAK, z grupy BSC do EVE (80%)

a) Dane z raportu EMA.

Badania CheckMate 025 oraz RECORD-1 różniły się pod względem czasu trwania leczenia. W badaniu CheckMate 025 mediana okresu leczenia podczas 1. analizy pośredniej wynosiła 5,5 mies. vs 3,7 mies., natomiast w analizie finalnej 23,6 mies. vs 24,4 mies. odpowiednio dla NIV vs EVE. Z kolei w badaniu RECORD-1 okres leczenia był dużo krótszy, a mediana okresu leczenia podczas analizy finalnej wynosiła zaledwie 4,6 mies. vs 2,0 mies. odpowiednio dla EVE vs BSC (Tabela 10).

Tabela 10.
Okres interwencji i obserwacji w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1

CheckMate 025 (NIV vs EVE)		RECORD-1 (EVE vs BSC)	
Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia
14 mies.	5,5 mies. vs 3,7 mies.	bd	3,1 mies. vs 1,9 mies. ^a
26 mies.	bd	bd	4,6 mies. vs 2,0 mies. ^b
36 mies.	bd	x	
51 mies.	bd	x	
64 mies.	23,6 mies. vs 24,4 mies.	x	

Kolorem zaznaczono najbardziej zbliżone do siebie oraz najdłuższe dostępne okresy obserwacji.

a) Przeliczono na miesiące. Analiza pośrednia. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Przeliczono na miesiące. Analiza finalna. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Badania różnią się między sobą wynikami uzyskanymi w grupach referencyjnych (EVE) w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W badaniu CheckMate 025 mediana OS w grupie EVE była dłuższa niż w badaniu RECORD-1 (19,7 mies. vs 14,8 mies., Tabela 11). Przyczyną tej różnicy może być rodzaj dalszego leczenia stosowanego po progresji choroby – w badaniu CheckMate 025 pacjenci z ramienia EVE po progresji choroby byli leczeni m.in. aksytynibem (41%), NIV (26%), pazopanibem (19%,

szczegóły dotyczące dalszego leczenia przedstawiono w Aneksie D.1.7), natomiast w badaniu RECORD-1 nie podano informacji o dalszym leczeniu pacjentów.

Tabela 11.

Analiza homogeniczności w zakresie wyników w grupie kontrolnej (EVE) w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1

Kryterium	CheckMate 025		RECORD-1
	14 mies.	64 mies.	bd (analiza finalna)
Minimalny okres obserwacji			
Mediana OS ^a	19,6 mies. [17,6; 23,1]	19,7 mies. [17,6; 22,1]	14,8 mies. [bd]
Mediana PFS (w ocenie badacza)	4,4 mies. [3,7; 5,5]	4,5 mies. [3,7; 5,5]	5,5 mies. [4,6; 5,8]
Mediana PFS (niezależna komisja)	x	x	4,9 mies. [4,0; 5,5]
ORR (w ocenie badacza)	5%	4%	x
ORR (niezależna komisja)	x	x	2%
Stabilna choroba (w ocenie badacza)	55%	55%	x
Stabilna choroba (niezależna komisja)	x	x	67%

W tabeli zestawiono wyniki dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji oraz dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

a) Wyniki OS bez uwzględnienia korekty cross-over.

Podsumowując, pomiędzy badaniami CheckMate 025 oraz RECORD-1 zaobserwowano pewne różnice w zakresie:

- metodyki badań (badanie otwarte vs badanie podwójnie zaślepienie),
- sposobu oceny punktów końcowych (ocena badacza vs ocena niezależnej komisji lub ocena badacza),
- charakterystyki populacji (liczebność 821 vs 416 pacjentów biorących udział w badaniach, rodzaj wcześniej stosowanych terapii anti-VEGF sunitynib, pazopanib lub aksytynib vs sunitynib i/lub sorafenib),
- czasu trwania leczenia (analizy finalne dla mediany okresu leczenia około 24 mies. dla NIV vs 2 mies. dla BSC),
- wyników uzyskanych w grupach referencyjnych (EVE) w odniesieniu do przeżycia całkowitego (mediana OS 19,7 mies. vs 14,8 mies.).

Pomimo powyższych ograniczeń zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą Büchera dla punktów końcowych związanych ze skutecznością mając na uwadze, że obie prace CheckMate 025 i RECORD-1 stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego NIV z BSC. Porównano wyniki dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a także dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z obu badań. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Z uwagi na różnice pomiędzy badaniami dotyczące ekspozycji na leczenie (analizy finalne dla mediany okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV z badania CheckMate 025 vs 2,0 mies. dla BSC z badania RECORD-1) dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii oraz zaprzestaniem terapii

nie przeprowadzono porównania pośredniego metodą Büchera, a wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak również wyniki dotyczące częstości zaprzestania terapii w ramionach NIV i BSC zestawiono w formie tabelarycznej.

Z kolei z uwagi na różnice w rodzaju raportowania wyników dotyczących jakości życia pacjentów (mediana zmian oraz średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej dla porównania NIV vs EVE w badaniu CheckMate 025 vs czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w badaniu RECORD-1) nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera. Wyniki odnośnie do punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pochodzące z obu badań przedstawiono w formie tabelarycznej.

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano istotną statystycznie przewagę NIV nad BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiązało się z istotną statystycznie, 37-procentową redukcją ryzyka zgonu (Tabela 12).

Z kolei przy uwzględnieniu korekty *cross-over* z badania dla EVE vs BSC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi NIV oraz leczonymi BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego (Tabela 12), niemniej jednak te wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. W badaniu dla NIV vs EVE również dopuszczano przejście pacjentów z grupy EVE na leczenie NIV, jednak w publikacjach do tego badania nie raportowano wyników dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem korekty *cross-over*.

Tabela 12.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia		HR [95%CI]	
	NIV vs BSC	NIV vs EVE	BSC vs EVE	NIV vs BSC
Bez uwzględnienia korekty <i>cross-over</i> z badania dla EVE vs BSC				
14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,73 [0,57; 0,93]	1,15 [0,87; 1,54]	0,63 [0,44; 0,92]
64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	0,73 [0,62; 0,85]	1,15 [0,87; 1,54]	0,63 [0,46; 0,88]
Z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i> z badania dla EVE vs BSC				
14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,73 [0,57; 0,93]	1,67 [0,61; 4,55]	0,44 [0,16; 1,23]
64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	0,73 [0,62; 0,85]	1,67 [0,61; 4,55]	0,44 [0,16; 1,21]

Wynik HR dla NIV vs EVE – bez korekty *cross-over*.

4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano istotną statystycznie przewagę NIV nad BSC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby potwierdzonego w ocenie badacza. Stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiązało się z istotną statystycznie, aż 73-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (Tabela 13).

Tabela 13.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	HR [95%CI]		
		NIV vs BSC	NIV vs EVE	BSC vs EVE
14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,88 [0,75; 1,03]	3,13 [2,44; 4,00]	0,28 [0,21; 0,38]
64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	0,84 [0,72; 0,99]	3,13 [2,44; 4,00]	0,27 [0,20; 0,36]

4.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że stosowanie NIV w porównaniu z BSC przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także częściowej odpowiedzi na leczenie (Tabela 14).

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano także, że stosowanie NIV w porównaniu z BSC przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (Tabela 14).

Tabela 14.

Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	RR [95%CI]		
			NIV vs BSC	NIV vs EVE	BSC vs EVE
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	4,69 [3,02; 7,28]	0,18 [0,01; 3,24]	26,06 [1,40; 484,88]
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	5,54 [3,37; 9,12]	0,18 [0,01; 3,24]	30,78 [1,64; 578,08]
Odpowiedź całkowita (CR)	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	2,00 [0,37; 10,89]	0 vs 0 zdarzeń	ND
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	2,00 [0,37; 10,89]	0 vs 0 zdarzeń	ND
Częściowa odpowiedź (PR)	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	4,96 [3,13; 7,87]	0,18 [0,01; 3,24]	27,56 [1,48; 514,46]
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	6,01 [3,54; 10,21]	0,18 [0,01; 3,24]	33,39 [1,77; 630,63]
Stabilna choroba	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,62 [0,53; 0,73]	0,48 [0,38; 0,63]	1,29 [0,96; 1,74]
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	0,63 [0,53; 0,74]	0,48 [0,38; 0,63]	1,31 [0,97; 1,78]
Progresja choroby	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	1,26 [1,02; 1,54]	2,59 [1,96; 3,42]	0,49 [0,34; 0,69]
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	1,34 [1,09; 1,66]	2,59 [1,96; 3,42]	0,52 [0,36; 0,73]

Ocena badacza z badania dla NIV vs EVE oraz ocena niezależnej komisji z badania dla EVE vs BSC.

4.4. Zaprzestanie terapii

Częstość zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny wśród pacjentów leczonych NIV oraz leczonych BSC była porównywalna (98% vs 97%, Tabela 15). Z kolei wśród pacjentów leczonych NIV w porównaniu z BSC mniej chorych zaprzestawało terapii z powodu progresji choroby (78% vs 91%, Tabela 15).

Tabela 15.
Zaprzestanie terapii – porównanie terapii NIV oraz BSC

Przyczyna zaprzestania terapii	Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	NIV	BSC
			n/N (%)	n/N (%)
Ogółem	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	339/406 (83%)	133/137 (97%)
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	396/406 (98%)	133/137 (97%)
Progresja choroby	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	285/406 (70%)	124/137 (91%)
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 2,0 mies.	317/406 (78%)	124/137 (91%)

W tabeli przedstawiono przyczyny zaprzestania terapii raportowane w obu badaniach.

4.5. Bezpieczeństwo terapii

W badaniu CheckMate 025 mediana okresu leczenia NIV podczas 1. analizy pośredniej wynosiła 5,5 mies., natomiast w analizie finalnej 23,6 mies. Z kolei w badaniu RECORD-1 okres leczenia BSC był znacznie krótszy – mediana okresu leczenia podczas analizy finalnej wynosiła zaledwie 2,0 mies., co należy mieć na uwadze podczas analizy wyników dot. bezpieczeństwa obu terapii.

Częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE) wśród pacjentów leczonych NIV oraz leczonych BSC była porównywalna (98% vs 93%, Tabela 16).

Do najczęściej występujących AE związanych z leczeniem (TRAE) należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, świąd i nudności,
- u pacjentów leczonych BSC: anemia, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności (Tabela 17).

Z kolei do najczęściej występujących AE bez względu na związek z leczeniem należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, mokry kaszel, nudności i wysypka,
- u pacjentów leczonych BSC: zmęczenie, astenia i nudności (Tabela 18).

Tabela 16.
Bezpieczeństwo terapii ogółem – porównanie terapii NIV oraz BSC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	NIV	BSC
	NIV vs BSC		n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 1,9 mies.	398/406 (98%)	126/135 (93%)
SAE ogółem	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 1,9 mies.	194/406 (48%)	31/135 (23%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 1,9 mies.	65/406 (16%)	5/135 (4%)

W tabeli przedstawiono punkty końcowe raportowane w obu badaniach.

Tabela 17.
Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) – porównanie terapii NIV oraz BSC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	NIV	BSC
	NIV vs BSC		n/N (%)	n/N (%)
TRAE niezależnie od stopnia nasilenia	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 1,9 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (33%), • nudności (14%) • świąd (14%), • biegunka (12%), • obniżony apetyt (12%) 	<ul style="list-style-type: none"> • anemia^a (76%), • zmęczenie (16%), • zapalenie jamy ustnej^b (8%), • astenia (8%), • nudności (8%), • utrata łaknienia (6%)
	64 mies. vs bd	23,6 mies. vs 1,9 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (35%), • świąd (16%), • nudności (15%), • biegunka (14%), • obniżony apetyt (12%) 	
TRAE 3–4. stopnia	14 mies. vs ND	5,5 mies. vs ND	<ul style="list-style-type: none"> • anemia (2%), • zmęczenie (2%), • biegunka (1%), • duszność (1%), • hiperglikemia (1%), • zapalenie płuc (1%) 	bd
	64 mies. vs ND	23,6 mies. vs ND	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (3%), • anemia (2%), • zapalenie płuc (2%), • biegunka (1%), • hiperglikemia (1%) 	
TRAE 3. stopnia	ND vs bd	ND vs 1,9 mies.	bd	<ul style="list-style-type: none"> • anemia (5%), • limfopenia (5%), • hiperglikemia (1%), • zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy (1%), • zmęczenie (<1%), • astenia (<1%)
TRAE 4. stopnia	ND vs bd	ND vs 1,9 mies.	bd	<ul style="list-style-type: none"> • leukopenia (<1%), • trombocytopenia (<1%)

W tabeli przedstawiono 5 najczęściej raportowanych TRAE:

- dla ramienia NIV z publikacji głównej do badania CheckMate 025 (Motzer 2015a) oraz z publikacji Motzer 2020c dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji,

- dla ramienia BSC z publikacji głównej do badania RECORD-1 (Motzer 2008).

a) Spośród nieprawidłowości laboratoryjnych wymieniono jedynie anemię. Do innych najczęściej występujących nieprawidłowości laboratoryjnych należały: zwiększenie stężenia kreatyniny (33%), hipercholesterolemia (32%), hipertriglicerydemia (30%), zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy (30%).

b) W tym aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej oraz zapalenie jamy ustnej.

Tabela 18.
Szczegółowe AE bez względu na związek z leczeniem – porównanie terapii NIV oraz BSC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	Mediana okresu leczenia	NIV	BSC*
	NIV vs BSC		n/N (%)	n/N (%)
AE niezależnie od stopnia nasilenia	14 mies. vs bd	5,5 mies. vs 2,0 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie^a (56%), • mokry kaszel (34%), • nudności (28%), • wysypka^b (28%), • duszność wysiłkowa (27%) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (27%), • astenia (23%), • nudności (19%), • infekcje^d (18%), • kaszel (16%)
AE 3–4. stopnia	14 mies. vs ND	5,5 mies. vs ND	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie^a (6%), • duszność wysiłkowa (3%), • ból pleców (3%), • biegunka^c (2%), • gorączka (1%), • wysypka^b (1%), • zmniejszenie apetytu (1%), • ból stawów (1%) 	bd
AE 3. stopnia	ND vs bd	ND vs 2,0 mies.	bd	<ul style="list-style-type: none"> • astenia (4%), • zmęczenie (3%), • duszność (3%), • infekcje^d (1%), • utrata łaknienia (<1%), • obrzęk obwodowy (<1%), • ból głowy (<1%)
AE 4. stopnia	ND vs bd	ND vs 2,0 mies.	bd	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (<1%)

W tabeli przedstawiono 5 najczęściej raportowanych AE:

- dla ramienia NIV z raportu FDA do badania CheckMate 025,
- dla ramienia BSC z publikacji Motzer 2010 do badania RECORD-1.

* Przedstawiono AE nie obejmujące nieprawidłowości laboratoryjnych.

a) W tym astenia, zmęczenie, zmniejszona aktywność, złe samopoczucie.

b) W tym zapalenie skóry, trądzik, wysypka rumieniowa, wysypka ogółem, wysypka plamista, wysypka grudkowata, swędząca wysypka, rumień i rumień wielopostaciowy.

c) W tym zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, niezżyt żołądka i jelit.

d) Obejmuje wszystkie zgłoszone infekcje, w tym zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. *pneumonia*), aspergilozę, kandydozę i posocznicę.

4.6. Jakość życia

W badaniu CheckMate 025 dla NIV vs EVE jakość życia pacjentów oceniano na podstawie wyników kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EQ-5D, z kolei w badaniu RECORD-1 dla EVE vs BSC jakość życia pacjentów raportowano przy użyciu kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EORTC QLQ-C30.

Pomimo tego, że w obu badaniach jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-DRS nie jest możliwe porównanie pośrednie NIV vs BSC z uwagi na różny sposób przedstawionych wyników (Tabela 19).

W badaniu CheckMate 025 odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV w porównaniu z EVE. Mediana zmiany wyników kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej wskazywała na poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV i w każdym z ocenianych punktów czasowych w trakcie trwania badania była istotnie statystycznie wyższa niż w ramieniu EVE ($p < 0,05$, Aneks D.1.5, Tabela 54). Istotną statystycznie przewagę NIV w porównaniu z

EVE ($p < 0,05$) odnośnie do poprawy jakości życia pacjentów ocenianej jako średnia zmiana wyników względem wartości początkowej raportowano zarówno dla wyników kwestionariusza FKSI-DRS ogółem, jak i dla każdej z poszczególnych domen kwestionariusza FKSI-DRS (Aneks D.1.5, Tabela 55).

Z kolei w badaniu RECORD-1 jakość życia pacjentów w obu grupach (EVE oraz BSC) oceniana wg kwestionariusza FKSI-DRS pogarszała się w czasie. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami EVE oraz BSC odnośnie do czasu do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS (Aneks D.2.5, Tabela 74).

Tabela 19.
Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FKSI-DRS – porównanie terapii NIV oraz BSC

Obszar	NIV vs EVE	EVE vs BSC
Wynik kwestionariusza FKSI-DRS	Średnia zmiana wyników kwestionariusza w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania NIV vs EVE: MD [95%CI] = 1,6 [1,4; 1,9] $p < 0,001$	Czas do pogorszenia jakości życia w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC: HR [95% CI] = 0,75 [0,53; 1,06] $p = 0,053$

W tabeli przedstawiono jedynie wyniki oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza wspólnego dla obu badań. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie D.1.5 oraz D.2.5)

5. Efektywność rzeczywista terapii

W toku prac nad analizą kliniczną odnaleziono jedno badanie efektywności rzeczywistej dla niwolumabu stosowanego w populacji docelowej (Giorgi 2018, Tabela 20). W badaniu tym ponad 75% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia.

Tabela 20.
Publikacje dla badania efektywności rzeczywistej NIV w terapii RCC

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Giorgi 2018*	Publikacja pełnotekstowa	[68]
2.	Verzoni 2019	Publikacja pełnotekstowa	[69]
3.	Vitale 2018	Publikacja pełnotekstowa	[70]

* Gwiazdką oznaczono publikację główną do badania.

Badanie Giorgi 2018 było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa NIV stosowanego u pacjentów z przerzutowym RCC w ramach programu wczesnego dostępu do leku (EAP, ang. *Expanded Access Program*) we Włoszech. Do badania włączono pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii anty-VEGF (nie ograniczając do, ale włączając sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab). Spośród pacjentów włączonych do badania 79% chorych otrzymało ≥ 2 poprzednie terapie systemowe. U zdecydowanej większości pacjentów (92%) potwierdzono RCC z komponentem jasnokomórkowym. W badaniu oceniano przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii. Mediana okresu obserwacji w badaniu była bliska 12 mies. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką (6/8 punktów w skali NICE).

W badaniu efektywności rzeczywistej Giorgi 2018 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,4 mies. (Tabela 21), co jest spójne z wynikami pochodzącymi z badania klinicznego CheckMate 025, w którym mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych NIV wyniosła 4,2 mies. (analiza finalna dla badania CheckMate 025).

W momencie przeprowadzenia analizy mediana przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu Giorgi 2018 nie została osiągnięta (Tabela 21), natomiast estymowany odsetek pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem wynosił 63% (Tabela 39), co jest porównywalne z wynikami pochodzącymi z badania klinicznego CheckMate 025, w którym estymowany odsetek pacjentów leczonych NIV z 12-miesięcznym przeżyciem wynosił 76%.

Ogólną odpowiedź na leczenie NIV w badaniu Giorgi 2018 uzyskało 23% pacjentów (Tabela 23). Wynik ten jest również spójny z wynikiem uzyskanym w ramach badania klinicznego CheckMate 025, w którym ogólną odpowiedź na leczenie NIV uzyskał taki sam odsetek chorych (23%, analiza finalna). W badaniu Giorgi 2018 raportowano także wyniki odnośnie do odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów

leczonych NIV w ≥ 3 linii leczenia, a odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w tej podgrupie był zbliżony do populacji ogólnej z badania i wynosił 20% (Tabela 23).

W badaniu Giorgi 2018 u 32% pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (Tabela 24). Jest to odsetek niższy niż ten z badania CheckMate 025, gdzie taki sam typ zdarzeń niepożądanych raportowano u ponad 80% pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że okres obserwacji w badaniu CheckMate 025 był dużo dłuższy niż w badaniu Giorgi 2018 (mediana 72 mies. vs 12 mies.). Najczęściej raportowanym w badaniu Giorgi 2018 zdarzeniem niepożądany związanym z leczeniem było zmęczenie (Tabela 25), co odpowiada wynikom raportowanym wśród pacjentów otrzymujących NIV w ramach badania klinicznego CheckMate 025. Odsetek pacjentów zaprzestających terapii z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego był niski (6%), a u żadnego pacjenta nie raportowano zgonu spowodowanego wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 21.
Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018

Punkt końcowy	NIV
	Mediana [95%CI]
Przeżycie całkowite (OS)	NR
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	4,4 mies. [3,7; 6,2]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
Mediana okresu obserwacji: 11,9 mies.

Tabela 22.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018

Czas	NIV	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	389	80% [76; 84]
12 mies.	389	63% [58; 68]
18 mies.	389	54% [48; 59]

Tabela 23.
Odpowiedź na leczenie dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018

Punkt końcowy	NIV, n/N (%)
Populacja ogólna	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	90/389 (23%)
Odpowiedź całkowita (CR)	3/389 (1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	87/389 (22%)
Stabilna choroba	124/389 (32%)
Progresja choroby	141/389 (36%)
Odpowiedź niemożliwa do określenia	34/389 (9%) ^a
Populacja pacjentów leczonych w ≥3 linii leczenia	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	62/307 (20%)
Odpowiedź całkowita (CR)	2/307 (1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	60/307 (20%)
Stabilna choroba	98/307 (32%)
Progresja choroby	120/307 (39%)
Odpowiedź niemożliwa do określenia	27/307 (9%)

Mediana okresu obserwacji: 11,9 mies.

a) Przyczyny: wczesny zgon (22 pacjentów), wczesne zaprzestanie terapii z powodu toksyczności niwolumabu – w medianie 3 cykli podań leku (5 pacjentów), utrata z okresu obserwacji (4 pacjentów), powody nieokreślone (3 pacjentów).

Tabela 24.
Bezpieczeństwo ogółem dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018

Punkt końcowy	NIV, n/N (%)
TRAE ogółem	124/389 (32%)
TRAE 3–4. stopnia	27/389 (7%)
SAE prowadzące do zaprzestania terapii	22/389 (6%)
SAE prowadzące do zaprzestania terapii uznane za potencjalnie związane z leczeniem	11/389 (3%) ^a
AE prowadzące do zgonu	0/389 (0%)
AE o podłożu immunologicznym ^b	76/389 (20%)

Mediana okresu obserwacji: 11,9 mies.

a) W tym hiperglikemia 4. stopnia z biegunką 3. stopnia, zapalenie płuc 3. stopnia, zarostowe zapalenie oskrzelików 3. stopnia, astenia 3. stopnia, nadciśnienie 3. stopnia, toksyczność skórna 3. stopnia, drżenie 3. stopnia, opadanie powieki 3. stopnia, toksyczność wątroby 2. stopnia, niedoczynność tarczycy 2. stopnia (<1% każdy).

b) Dane z publikacji Verzoni 2019. W tym AE o podłożu immunologicznym skórne (8%), endokrynologiczne (4%), wątrobowe (2%), związane z układem pokarmowym (5%), płucne (1%).

Tabela 25.
Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018

Punkt końcowy	NIV, n/N (%)	
	Ogółem	≥3. stopnia
Zmęczenie	51/389 (13%)	8/389 (2%)
Gorączka	12/389 (3%)	0/389 (0%)
Nudności	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Świąd	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Biegunka	19/389 (5%)	4/389 (1%)
Obniżony apetyt	4/389 (1%)	1/389 (<1%)
Wysypka	35/389 (9%)	1/389 (<1%)
Niedoczynność tarczycy	8/389 (2%)	0/389 (0%)
Nadczynność tarczycy	8/389 (2%)	0/389 (0%)
Zapalenie przysadki	1/389 (<1%)	1/389 (<1%)
Podwyższone stężenie transaminaz	4/389 (1%)	0/389 (0%)
Kaszel	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Anemia	8/389 (2%)	1/389 (<1%)
Duszność	12/389 (3%)	4/389 (1%)
Obrzęk obwodowy	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Zapalenie płuc	8/389 (2%)	1/389 (<1%)
Zapalenie błony śluzowej	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Zaburzenia smaku	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Hiperglikemia	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Zapalenie jamy ustnej	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Hipertryglicydemia	0/389 (0%)	0/389 (0%)
Krwawienie z nosa	0/389 (0%)	0/389 (0%)

Dane z publikacji Giorgi 2018. Mediana okresu obserwacji: 11,9 mies.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu. W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Na stronie agencji URPL oraz EMA odnaleziono po 6 komunikatów z 2017, 2019, 2020 oraz 2021 roku o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Zgodnie z odnalezionymi komunikatami, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Opdivo® uaktualniono o informacje o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepionego narządu litego oraz wystąpienia pemfigoidu, wysypki skórnej z pęcherzami, niedoczynności przytarczyc, limfohistiocytozy hemofagocytarnej lub zapalenia pęcherza o podłożu immunologicznym [71–77].

Na stronie FDA znaleziono łącznie 6 dokumentów, które odnosiły się do bezpieczeństwa stosowania niwolumabu. W 2017 roku zamieszczono informację o identyfikacji potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem niwolumabu (Opdivo®) po wprowadzeniu leku do obrotu, obejmujących ryzyko ciężkiej utraty wzroku, rozwarstwienia siatkówki oraz zespołu rozpadu guza [78]. W tym samym roku opublikowano dwa komunikaty w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), dotyczące potencjalnego toksycznego działania niwolumabu na oczy, prowadzące do utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki oraz ryzyka powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych [79, 80]. W 2019 roku opublikowano komunikat FAERS dotyczący potencjalnego odrzucenia przeszczepu narządu litego po zastosowaniu niwolumabu [81]. Z kolei w 2021 roku opublikowano dwa komunikaty FAERS dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia twardziny oraz martwiczego zapalenia powięzi w związku ze stosowaniem niwolumabu [82, 83].

W latach 2016–2021 ulotkę produktu leczniczego Opdivo® uzupełniono w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych o dodatkowe informacje związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz terapii skojarzonej z ipilimumabem lub kabozantynibem. Ww. zdarzenia obejmowały m.in. zwiększone ryzyko powikłania allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych oraz wystąpienia zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, zapalenia jelita grubego (ryzyko zakażenia wirusem cytomegalii), zapalenia płuc o podłożu immunologicznym oraz reakcji związanych z infuzją u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, zapalenia wątroby o podłożu autoimmunologicznym i hepatotoksyczności, a także ostrzeżenie przed wystąpieniem limfohistiocytozy hemofagocytarnej oraz autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej [84].

Na stronie MHRA odnaleziono 3 komunikaty z 2017, 2019 oraz 2021 roku o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepu narządu u pacjentów leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem, zwiększonym ryzyku zakażenia przewodu pokarmowego lub reaktywacji wirusem cytomegalii u pacjentów leczonych niwolumabem (u pacjentów z objawami zapalenia jelita grubego konieczne wykonanie badań w kierunku wirusa cytomegalii) oraz o zwiększonym ryzyku poważnych skórnych zdarzeń niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*) obejmujących zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka u pacjentów leczonych lekami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ odpornościowy, w tym niwolumabem [85–87].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ EMA (EUDRAVIGILANCE)

W Aneksie (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) zostały przedstawione dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek niwolumabu (rok 2015) zgłoszono 37 749 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ WHO

Ponadto w Aneksie (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia na rynek niwolumabu (rok 2015) zgłoszono 55 580 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” [89].

7. Wnioski

Niwolumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z uprzednio leczonymi lekami antyangiogennymi (anty-VEGF) rakiem nerki.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, a także ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiązało się z:

- 37-procentową redukcją ryzyka zgonu (wynik dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, bez uwzględnienia korekty *cross-over*),
- 73-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (wynik dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, ocena badacza),
- ponad 30-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (wynik dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, ocena badacza dla NIV vs EVE oraz ocena niezależnej komisji dla EVE vs BSC).

Ekspozycja na porównywane terapie była różna – mediana okresu leczenia była ponad 10-krotnie dłuższa w porównaniu z BSC. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów leczonych NIV oraz leczonych BSC była porównywalna. Natomiast do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały zdarzenia niespecyficzne:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, świąd i nudności,
- u pacjentów leczonych BSC: anemia, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności.

Częstość zaprzestania terapii wśród pacjentów leczonych NIV oraz leczonych BSC niezależnie od przyczyny była porównywalna, natomiast częstość zaprzestania terapii z powodu progresji choroby była niższa u pacjentów leczonych NIV w porównaniu z leczonymi BSC.

Ze względu na różny sposób raportowania wyników odnośnie do oceny jakości życia pacjentów porównanie pośrednie NIV z BSC nie było możliwe. Wyniki badań wykazały jednak istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV w porównaniu z EVE ocenianą wg kwestionariusza FKSI-DRS. Z kolei jakość życia pacjentów leczonych EVE lub BSC pogarszała się w czasie i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami EVE oraz BSC odnośnie do czasu do pogorszenia jakości życia.

Podsumowując, NIV cechuje się wyższą skutecznością niż BSC w zakresie poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, a także prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z uprzednio leczonym RCC.

8. Ograniczenia

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

1. Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio NIV z BSC, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z wszystkimi tego konsekwencjami i ograniczeniami.
2. Niniejsza analiza przeprowadzona została w oparciu o badanie randomizowane CheckMate 025, w którym nie stosowano podwójnego zaślepienia. Należy jednak podkreślić, iż w omawianym przypadku otwarty charakter badania posiada swoje uzasadnienie w różnicach dotyczących sposobu podawania oraz dawkowania ocenianych technologii. Ze względu na brak możliwości modyfikacji dawki NIV oraz możliwość jej dostosowywania w ramieniu EVE zastosowanie skutecznej metody podwójnego zaślepienia byłoby bardzo trudne.
3. Pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych (tj. trzecia linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili część (27%) populacji obu badań. Niemniej jednak w analizach warstwowych badania CheckMate 025 odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (1 lub 2 wcześniejsze terapie), co oznacza że wnioskowanie o skuteczności NIVO powinno być oparte na wynikach dotyczących całej analizowanej populacji z badania.
4. Z uwagi na duże różnice pomiędzy badaniami dotyczące okresu leczenia (analizy finalne dla mediany okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV z badania CheckMate 025 vs 2,0 mies. dla BSC z badania RECORD-1) niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii. Jednakże w analizie klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących w obu badaniach wraz z ich częstością.
5. Z uwagi na różnice w rodzaju raportowania wyników dotyczących jakości życia pacjentów (mediana zmian oraz średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej dla porównania NIV vs EVE w badaniu CheckMate 025 vs czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w badaniu RECORD-1) niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego odnośnie do jakości życia pacjentów. Warto jednak zaznaczyć, że w analizie klinicznej wyniki odnośnie do punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pochodzące z obu badań zestawiono w formie tabelarycznej.

9. Dyskusja

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie niwolumabu (NIV) z komparatorem, tj. najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Populację docelową analiz stanowią pacjenci w trzeciej linii leczenia raka nerki, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem 2 leków o działaniu antyangiogennym (anty-VEGF) nie przyniosła lub przestała przynosić oczekiwane korzyści kliniczne.

W ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją CheckMate 025, porównujące NIV z ewerolimusem (EVE). Z uwagi na to, że nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio NIV z BSC, wnioskowanie w analizie klinicznej oparto o porównanie pośrednie z dostosowaniem przy wykorzystaniu badania randomizowanego RECORD-1, porównującego EVE z BSC.

Kryteria włączenia w odnalezionych badaniach klinicznych w dużej mierze były spójne z populacją docelową zdefiniowaną w ramach wniosku refundacyjnego. Do badań włączano dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym, zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, zmianami możliwymi do oceny według kryteriów RECIST oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem leków o działaniu antyangiogennym. Kryteria włączenia w badaniach w odniesieniu do stopnia sprawności wg skali Karnofsky'ego (pacjenci ze stanem sprawności ≥ 70) oraz bez przerzutów do centralnego układu nerwowego (kryterium wykluczenia) również były spójne z wnioskowaną populacją.

Potencjalny czynnik różniący pomiędzy próbą badaną oraz populacją refundacyjną stanowiła możliwość włączenia do badań CheckMate 025 oraz RECORD-1 również pacjentów po niepowodzeniu jednej terapii antyangiogennej, podczas gdy proponowane kryteria refundacyjne wskazują na konieczność udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem dwóch wcześniejszych linii leczenia hamującego angiogenezę. Analiza charakterystyki wyjściowej wskazuje jednak, iż u części badanych (28% pacjentów z badania CheckMate 025 oraz 26% pacjentów z badania RECORD-1) stosowano uprzednio dwie linie leczenia antyangiogennej, przez co populacja badana w części jest zgodna z definicją populacji docelowej. Co istotne, w analizach warstwowych badania CheckMate 025 odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (1 lub 2 wcześniejsze terapie), co oznacza że wnioskowanie może być oparte na wynikach dotyczących całej analizowanej populacji z badania.

Terapie wchodzące w skład BSC stosowanej w badaniu RECORD-1 były spójne z opiniami ekspertów zebranych w badaniu ankietowym opublikowanym w Analizie problemu decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki, a także spójne z wytycznymi praktyki klinicznej, zatem dobrze odzwierciedlały rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów w trzeciej linii raka nerki [90, 91]. W cytowanym badaniu BSC obejmowała: bifosfoniany (przy przerzutach do kości), leki przeciwbólowe, radioterapię paliatywną, dietę oraz octan megestrolu na pobudzenie apetytu, terapię tlenową, transfuzje krwi lub podanie czynników wzrostu (w przypadku poważnej neutropenii) [64].

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów. W obu badaniach na wyniki przeżycia całkowitego mógł wpływać fakt, że w badaniach dopuszczano *cross-over* po niepowodzeniu terapii przypisanej w procesie randomizacji tj. z grupy EVE do NIVO (16% pacjentów) w badaniu CheckMate 025 oraz z grupy BSC do EVE (80% pacjentów) w badaniu RECORD-1. Na wyniki przeżycia całkowitego wpływać mogło również dalsze leczenie stosowane po progresji choroby. W badaniu CheckMate 025 dopuszczano ponadto możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji, jeśli istniały ku temu kliniczne przesłanki, a do najczęściej stosowanych terapii stosowanych po niepowodzeniu NIV należały EVE, aksytynib, kabozantynib oraz pazopanib. Z kolei w badaniu RECORD-1 nie podano informacji o dalszej ścieżce leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii w ramach badania.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Stosowanie NIV w porównaniu z BSC wiązało się z istotną statystycznie, 73-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby. Wyniki porównania pośredniego wskazują także, iż NIV poza korzyścią wynikającą z przedłużania życia pacjentów oraz wydłużenia życia wolnego od progresji choroby charakteryzuje się również wyższą od BSC skutecznością w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także częściowej odpowiedzi. Żaden z pacjentów leczonych BSC nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie pacjentów leczonych NIV całkowitą odpowiedź uzyskał jedynie 1% pacjentów. Wysokie odsetki pacjentów raportowano z kolei dla stabilizacji choroby oraz progresji choroby. Wyniki te powinny być interpretowane z uwzględnieniem ograniczonej przydatności kryteriów RECIST w ocenie odpowiedzi na leczenie u osób otrzymujących terapię immuno-onkologiczną. Należy bowiem mieć na uwadze, iż głównym celem immuno-onkologii w przeciwieństwie do leków cytotoksycznych oraz innych terapii o bezpośrednim działaniu przeciwnowotworowym jest zwalczanie nowotworu poprzez wykorzystanie i stymulowanie endogennych mechanizmów immunologicznych pacjenta. Tym samym wzrost wymiarów guza może odzwierciedlać przejściowe naciekanie zmian przez limfocyty gospodarza, zaś nowoobserwowane zmiany mogą w rzeczywistości stanowić nacieki i/lub stany zapalne tworzące się wokół niewielkich zmian, które nie zostały uwidocznione we wcześniejszych badaniach obrazowych. W obu przypadkach (wzrost guza, pojawienie się nowych zmian) już na podstawie pojedynczego pomiaru kryteria RECIST uprawniają do zdiagnozowania progresji choroby, podczas gdy w rzeczywistości nie można wykluczyć, iż zaobserwowane zmiany odzwierciedlają w istocie skuteczność terapii w stymulacji endogennej odpowiedzi immunologicznej [92].

Z uwagi na duże różnice pomiędzy badaniami dotyczące okresu leczenia (analizy finalne dla mediany okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV z badania CheckMate 025 vs 2,0 mies. dla BSC z badania RECORD-1) dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii nie przeprowadzono porównania pośredniego. Wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramionach NIV i BSC wskazują, że częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów leczonych NIV oraz leczonych BSC była porównywalna. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIV należały zdarzenia niespecyficzne (zmęczenie, nudności), podobnie jak w przypadku najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych bez związku z leczeniem (zmęczenie, mokry kaszel, nudności). Takie niespecyficzne zdarzenia niepożądane jak zmęczenie czy nudności były jednocześnie najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu BSC.

Ze względu na różnice w rodzaju raportowania wyników dotyczących jakości życia pacjentów nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego NIV vs BSC odnośnie do jakości życia. Wprawdzie w obu badaniach jakość życia oceniano przy użyciu jednakowego kwestionariusza FKSI-DRS, jednakże same wyniki raportowano w odmienny sposób (mediana zmian oraz średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej dla porównania NIV vs EVE oraz czas do pogorszenia jakości życia dla porównania EVE vs BSC). Wyniki badań wykazały jednak istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV w porównaniu z EVE, a jednocześnie jakość życia pacjentów leczonych EVE lub BSC pogarszała się w czasie i pomiędzy grupami EVE oraz BSC nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie do czasu do pogorszenia jakości życia.

Podsumowując, NIV stanowi interwencję o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia z zastosowaniem terapii antyangiogennej. W porównaniu do aktualnie stosowanej w trzeciej linii leczenia terapii, jaką jest BSC, NIV istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u pacjentów leczonych NIV jest zbliżona do częstości obserwowanej wśród stosujących BSC, a najczęściej raportowane zdarzenia po zastosowaniu niwolumabu mają charakter niespecyficzny.

10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Tabela 26.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3. APD Rozdz.4.1, 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2., Tabela 1, Tabela 2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1, Tabela 3
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, Tabela 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, Rysunek 1, Rysunek 2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B, C
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, Aneks D
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6, Aneks F
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	x

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (25.11.2021).
2. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (25.11.2021).
3. [Redacted]
4. ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2021).
5. The Cochrane Collaboration. (2021) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (25.11.2021).
6. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (25.11.2021).
7. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (25.11.2021).
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
9. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. (2016) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(7):994–1003.
10. Cella D, Gruenwald V, Nathan PD, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. (2016) Quality of life (QoL) and overall survival (OS) in patients (pts) with advanced clear-cell renal cell carcinoma (aRCC) treated with nivolumab (NIVI) vs. everolimus (EVE) in the phase III CheckMate 025 study. *JCO* 34(15_suppl):4549–4549.
11. Escudier BJ, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, Donskov F, Gurney H, Sosman JA, Zalewski P, Harmenberg U, McDermott DF, Choueiri TK, Richardet ME, Tomita Y, i in. (2016) Treatment beyond progression with nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the phase III CheckMate 025 study. *JCO* 34(15_suppl):4509–4509.
12. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, Donskov F, Gurney H, Sosman JA, Zalewski PG, Harmenberg U, McDermott DF, Choueiri TK, Richardet M, Tomita Y, i in. (2017) Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* 72(3):368–376.
13. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Gurney H, Donskov F, Peltola K, Wagstaff J, i in. (2017) CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 72(6):962–971.
14. Grimm M-O, Grünwald V. (2017) Health-Related Quality of Life as a Prognostic Measure of Clinical Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Review of the CheckMate 025 Trial. *Oncol Ther* 5(1):75–78.
15. Grünwald V, Cella D, Nathan P, Doan J, Dastani H. (2016) Improvements in quality of life and overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab vs everolimus in the phase III CheckMate 025 study. *Oncol Res Treat* 39(suppl 3):265.
16. Johal S, Santi I, Doan J, George S. (2017) Is RECIST-defined progression free-survival a meaningful endpoint in the era of immunotherapy? *JCO* 35(6_suppl):488–488.
17. Kurt M, May J, Malcolm B, Gooden KM, Borrill J, Holdgate O, Teitsson S. (2019) PCN146 VALIDATION OF PREDICTED SURVIVAL ESTIMATES FROM PREVIOUS DATA CUTS OF THE PHASE III CHECKMATE 025 STUDY IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. *Value in Health* 22:S463–S464.
18. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 373(19):1803–1813.

19. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ. (2015) CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). *BJU International* 116(suppl 5):17.
20. Motzer RJ, Sharma P, Escudier BJ, McDermott DF, George S, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack ER, Nathan PD, Gruenwald V, Tomita Y, Zhao H, Waxman IM, Hammers HJ. (2016) Correlation of response with overall survival (OS) for nivolumab vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from the phase III CheckMate 025 study. *JCO* 34(15_suppl):4552–4552.
21. Motzer RJ, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano DE, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, i in. (2016) CheckMate 025 phase III trial: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *JCO* 34(2_suppl):498–498.
22. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, George S, Castellano D, Choueiri TK, Alva AS, Richardet ME, Plimack ER, Srinivas S, Procopio G, Donskov F, i in. (2020) Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *JCO* 38(6_suppl):617–617.
23. Motzer R, Tykodi S, Escudier B, Carducci M, Oudard S. (2020) Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. *Kidney Cancer* (4):S31–S32.
24. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack ER, Procopio G, McDermott DF, Castellano D, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Oudard S, i in. (2020) Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126(18):4156–4167.
25. Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, Sharma P, McDermott DF. (2016) Two-year efficacy and safety update from the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *BJU International* 118(suppl 5):11–12.
26. Shah R, Botteman M, Solem C, Luo L, Doan J, Cella D, Motzer RJ. (2018) Assessing the quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity (Q-TWiST) in immuno-oncology (I/O): An application to nivolumab vs. everolimus in previously treated advanced renal cell carcinoma (aRCC). *JCO* 36(6_suppl):669–669.
27. Shah R, Botteman M, Solem C, Luo L, Doan J. (2018) Quality-adjusted survival of nivolumab vs. everolimus in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma (aRCC): a Q-TWiST analysis. *Kidney cancer. Conference: 16th international kidney cancer symposium. United states. 2018;2:S30*. Dostęp: <https://www.cochranefulltext.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01669195/full> (23.11.2021).
28. Shah R, Botteman M, Solem CT, Luo L, Doan J, Cella D, Motzer RJ. (2019) A Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) Analysis of Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Clin Genitourin Cancer* 17(5):356-365.e1.
29. Sharma P, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, i in. (2015) CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *European Journal of Cancer* 51(Supplement 3):S708.
30. Sharma P, Tykodi S, Escudier B, Carducci M, Oudard S. (2018) Three-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Oncol Res Treat* 41(suppl 1):78.
31. Sharma P, Tykodi SS, Escudier B, Carducci M, Oudard S. (2018) Three-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Kidney cancer. Conference: 16th international kidney cancer symposium. United states. 2018;2:S41-S42*. Dostęp: <https://grandroundsinurology.com/three-year-efficacy-and-safety-update-from-the-phase-iii-checkmate-025-study-of-nivolumab-versus-everolimus-in-patients-with-advanced-renal-cell-carcinoma-arcc/> (23.11.2021).
32. Taylor F, Dastani H, Bennett B, DeRosa M, Berghorn E, Justin D. (2016) Overall Survival, Health-Related Quality of Life, and Healthcare Resource Use: Independent Analyses from Checkmate 025, A Phase Iii Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Value in Health* 19(3):A167.
33. Weinstock C, Maher VE, Zhang L, Xu JX, Tang S, Sridhara R, Ibrahim A, Kim G, Pazdur R. (2016) FDA analysis of treatment beyond disease progression disease (PD) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus. *JCO* 34(15_suppl):4508–4508.
34. Xu JX, Maher VE, Zhang L, Tang S, Sridhara R, Ibrahim A, Kim G, Pazdur R. (2017) FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *Oncologist* 22(3):311–317.
35. clinicaltrials.gov. NCT01668784. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784> (16.11.2021).

36. clinicaltrialsregister.eu. (2011) 2011-005132-26. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005132-26> (23.11.2021).
37. EMA. (2016) Opdivo (nivolumab) assessment report. EMA/216066/2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0008-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf (2.11.2021).
38. FDA. Opdivo (nivolumab). Full prescribing information - clinical studies. Dostęp: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf (16.11.2021).
39. NICE. (2016) Single Technology Appraisal. Nivolumab for treated or metastatic renal cell carcinoma [ID853]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/committee-papers-4> (23.11.2021).
40. BMS. (2015) Protocol CA209025: randomized, open label, Phase 3 study of nivolumab (BMS-936558) vs everolimus in subjects with advanced or Metastatic clear-cell renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy.
41. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. (2017) 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* 12(9):e0184423.
42. Aoun F, Kourie HR, Sideris S, Roumeguère T, Velthoven R van, Gil T. (2015) Checkpoint inhibitors in bladder and renal cancers: results and perspectives. *Immunotherapy* 7(12):1259–1271.
43. Di Lorenzo G, De Placido S, Pagliuca M, Ferro M, Lucarelli G, Rossetti S, Bosso D, Puglia L, Pignataro P, Ascione I, De Cobelli O, Caraglia M, Aieta M, Terracciano D, Facchini G, i in. (2016) The evolving role of monoclonal antibodies in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: a systematic review. *Expert Opin Biol Ther* 16(11):1387–1401.
44. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. (2018) Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 22(6):1–278.
45. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park S-K, Zivkovic M, Rascati KL. (2021) A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 46(1):35–49.
46. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Bimbatti D, Fantinel E, Mosillo C, Bisogno I, Brunelli M, Tortora G, Porta C. (2018) Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 70:112–117.
47. Karner C, Kew K, Wakefield V, Masento N, Edwards SJ. (2019) Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 9(3):e024691.
48. Lyu C, Li W, Liu S, Gao S, Zhang H, Hao L, Yu H, Wei W, Song J, Yang Y, Wang C, Zhang Z, Wang N. (2018) Systematic review on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma. *Future Oncol* 14(21):2207–2221.
49. Ornstein MC, Garcia JA. Toxicity of Checkpoint Inhibition in Advanced RCC: A Systematic Review. *Kidney Cancer* 1(2):133–141.
50. Peinemann F, Unverzagt S, Hadjinicolaou AV, Moldenhauer I. (2019) Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review. *J Evid Based Med* 12(4):253–262.
51. Rijnders M, Wit R de, Boormans JL, Lolkema MPJ, Veldt AAM van der. (2017) Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. *Eur Urol* 72(3):411–423.
52. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Robsmeibl D, Hadjinicolaou A, Peinemann F, Greco F, Seliger B. (2017) Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review). Dostęp: <https://www.francescogreco.info/wp-content/uploads/2020/03/Cochrane-immunotherapy-2017.pdf> (23.11.2021).
53. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, Kay A, Cella D. (2011) 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. *The Oncologist* 16(5):632–640.
54. Figlin RA, Calvo E, Motzer RJ, Hutson TE, Oudard S, Porta C, Grunwald V, Ravaud A, Kpamegan E. (2011) Everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients (pts) with one versus two prior vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *JCO* 29(7_suppl):304–304.
55. Figlin RA, Motzer RJ, Hutson TE, Oudard S, Porta C. (2012) 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* 109(suppl 5):1–14.

56. Hutson TE, Bracarda S, Escudier B, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, Ravaud A, Kpamegan E, Motzer RJ. (2011) Phase III, randomized, placebo-controlled study of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients intolerant of prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) therapy. *JCO* 29(7_suppl):312–312.
57. Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, Lebwohl D, Haas T. (2012) 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* 22(6):1258–1271.
58. 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, i in. (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372(9637):449–456.
59. 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. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116(18):4256–4265.
60. Porta C, Escudier B, Hutson TE, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V, Osanto S, Ravaud A, Panneerselvam A, Knox JJ, Motzer RJ. (2011) Analysis of the relationship between Karnofsky performance status (KPS) and tumor response in the RECORD-1 phase III trial of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *JCO* 29(15_suppl):4610–4610.
61. 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. (2012) 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* 61(4):826–833.
62. clinicaltrials.gov. NCT00410124. RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib (RECORD-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410124> (16.11.2021).
63. clinicaltrialsregister.eu. (2006) 2006-002070-21. 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. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002070-21/results> (23.11.2021).
64. EMA. (2009) Afinitor (everolimus) assessment report. EMEA/H/C/001038. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/afinitor-epar-public-assessment-report_en.pdf (2.11.2021).
65. FDA. Afinitor (everolimus). Full prescribing information - clinical studies. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s016lbl.pdf (16.11.2021).
66. NICE. (2017) CDF Rapid Reconsideration. Everolimus for the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (review of TA219) [1015]. Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta432/documents/committee-papers-5> (23.11.2021).
67. Novartis. (2012) CRAD001C2240. Clinical Trial Results Database. Dostęp: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7323> (23.11.2021).
68. De Giorgi U, Carteni G, Giannarelli D, Basso U, Galli L, Cortesi E, Caserta C, Pignata S, Sabbatini R, Bearz A, Buti S, Lo Re G, Berruti A, Bracarda S, Cognetti F, i in. (2019) Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. *BJU Int* 123(1):98–105.
69. Verzoni E, Carteni G, Cortesi E, Giannarelli D, Giglio AD, Sabbatini R, Buti S, Rossetti S, Cognetti F, Rastelli F, Sobrero A, Turci D, Sternberg CN, Porta C, Cappuzzo F, i in. (2019) Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer* 7(1):99.
70. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Lo Re G, Berruti A, Defferrari C, Spada M, Masini C, Santini D, Ciuffreda L, Ruggeri EM, Bengala C, Livi L, Fagnani D, i in. (2018) Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. *PLoS One* 13(7):e0199642.
71. EMA. (2017) New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 February 2017 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_en.pdf (25.11.2021).
72. EMA. (2017) New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 March 2017 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf (25.11.2021).
73. EMA. (2019) PRAC recommendations on signals Adopted at the 12-15 March 2019 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf (25.11.2021).

74. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 10-13 February 2020 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2020-prac-meeting_en.pdf (25.11.2021).
75. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 March 2020 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac-meeting_en.pdf (25.11.2021).
76. EMA. (2021) PRAC recommendations on signals Adopted at the 5-8 July 2021 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting_en.pdf (25.11.2021).
77. URPL. (2021) Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych. Nivolumab. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (25.11.2021).
78. FDA. (2017) Opdivo (nivolumab). Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations> (25.11.2021).
79. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.11.2021).
80. FDA. (2017) April - June 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (25.11.2021).
81. FDA. (2019) January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.11.2021).
82. FDA. (2021) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.11.2021).
83. FDA. (2021) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (25.11.2021).
84. FDA. (2021) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Opdivo (nivolumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=233#> (25.11.2021).
85. MHRA. (2017) Nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (25.11.2021).
86. MHRA. (2019) Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (25.11.2021).
87. MHRA. (2021) Atezolizumab (Tecentriq▼) and other immune-stimulatory anti-cancer drugs: risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/atezolizumab-tecentriqv-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars> (25.11.2021).
88. EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (25.11.2021).
89. WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (30.10.2020).
90. NCCN. (2021) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Kidney cancer. Version 2.2022 - September 8, 2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (20.10.2021).
91. HealthQuest. (2020) Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7143-299-2020-zlc> (16.11.2021).
92. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 15(23):7412–7420.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie do porównania pośredniego	12
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe.....	18
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie do porównania pośredniego ...	20
Tabela 5.	Okres interwencji i obserwacji w badaniu CheckMate 025	22
Tabela 6.	Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2).....	22
Tabela 7.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1	23
Tabela 8.	Analiza homogeniczności w zakresie populacji w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1	24
Tabela 9.	Analiza homogeniczności w zakresie interwencji oraz komparatora w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1	25
Tabela 10.	Okres interwencji i obserwacji w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1.....	25
Tabela 11.	Analiza homogeniczności w zakresie wyników w grupie kontrolnej (EVE) w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1	26
Tabela 12.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC.....	28
Tabela 13.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC	29
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC	29
Tabela 15.	Zaprzestanie terapii – porównanie terapii NIV oraz BSC	30
Tabela 16.	Bezpieczeństwo terapii ogółem – porównanie terapii NIV oraz BSC.....	31
Tabela 17.	Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) – porównanie terapii NIV oraz BSC	31
Tabela 18.	Szczegółowe AE bez względu na związek z leczeniem – porównanie terapii NIV oraz BSC	32
Tabela 19.	Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FKSI-DRS – porównanie terapii NIV oraz BSC.....	33
Tabela 20.	Publikacje dla badania efektywności rzeczywistej NIV w terapii RCC.....	34
Tabela 21.	Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018	35
Tabela 22.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018	35
Tabela 23.	Odpowiedź na leczenie dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018	36
Tabela 24.	Bezpieczeństwo ogółem dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018.....	36
Tabela 25.	Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) dla terapii NIV raportowane w badaniu Giorgi 2018.....	37
Tabela 26.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	45
Tabela 27.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed).....	55
Tabela 28.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	55
Tabela 29.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	56
Tabela 30.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) – przeszukanie do porównania pośredniego	56
Tabela 31.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie do porównania pośredniego	58
Tabela 32.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie do porównania pośredniego.....	59

Tabela 33.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie podstawowe	60
Tabela 34.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie do porównania pośredniego	60
Tabela 35.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie podstawowe	62
Tabela 36.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie do porównania pośredniego	67
Tabela 37.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	80
Tabela 38.	Ryzyko zgonu dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	80
Tabela 39.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	80
Tabela 40.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	82
Tabela 41.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	83
Tabela 42.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	85
Tabela 43.	Ryzyko progresji lub zgonu dla porównania NIV vs EVE	85
Tabela 44.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	85
Tabela 45.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	86
Tabela 46.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	88
Tabela 47.	Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	89
Tabela 48.	AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	90
Tabela 49.	Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	90
Tabela 50.	Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) 3–4. stopnia dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	91
Tabela 51.	AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	93
Tabela 52.	Szczegółowe AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	93
Tabela 53.	Szczegółowe AE 3–4. stopnia bez względu na związek z leczeniem dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	94
Tabela 54.	Mediana zmiany jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	94
Tabela 55.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza FKSI-DRS w skali ogólnej jakości życia oraz poszczególnych domen względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	95
Tabela 56.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	98
Tabela 57.	Zaprzestanie terapii dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	98
Tabela 58.	Pozostałe przyczyny zaprzestania terapii dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	98
Tabela 59.	Dalsze leczenie po zakończeniu terapii dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	99
Tabela 60.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC	100
Tabela 61.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC – obliczenia własne (odwrócony wynik HR) na potrzeby porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC	100
Tabela 62.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC	101
Tabela 63.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC – obliczenia własne (odwrócony wynik HR) na potrzeby porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC	101
Tabela 64.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC	102

Tabela 65.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC – podgrupy ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF	104
Tabela 66.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC	104
Tabela 67.	Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC	105
Tabela 68.	AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC.....	105
Tabela 69.	Najczęściej występujące w ramieniu BSC szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE)	105
Tabela 70.	Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) 3. oraz 4. stopnia dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC	107
Tabela 71.	AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC... ..	109
Tabela 72.	Najczęściej występujące w ramieniu BSC szczegółowe AE bez względu na związek z leczeniem	109
Tabela 73.	Najczęściej występujące w ramieniu BSC szczegółowe AE 3. oraz 4. stopnia bez względu na związek z leczeniem	110
Tabela 74.	Czas do pogorszenia jakości życia ^a w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC.....	110
Tabela 75.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC	111
Tabela 76.	Zaprzestanie terapii dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC.....	112
Tabela 77.	Pozostałe przyczyny zaprzestania terapii dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC ..	112
Tabela 78.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021) [88].....	116
Tabela 79.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu raportowanych przez WHO (stan na październik 2021) [89]	116

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie podstawowe	18
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie do porównania pośredniego.	20

Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza pośrednia).....	81
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza finalna)	81
Wykres 3.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	83
Wykres 4.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	84
Wykres 5.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza pośrednia).....	86
Wykres 6.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza finalna).....	86
Wykres 7.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC	88
Wykres 8.	Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC.....	96
Wykres 9.	Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC.....	96
Wykres 10.	Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (wykres A: EQINDEX, wykres B: EQVAS).....	97
Wykres 11.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC (analiza pośrednia)	100
Wykres 12.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC (analiza finalna) ..	101
Wykres 13.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC – ocena niezależnej komisji (analiza pośrednia)	102

Wykres 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC – ocena niezależnej komisji (analiza finalna)	103
Wykres 15. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC – ocena badacza (analiza finalna).....	103
Wykres 16. Czas do pogorszenia jakości życia ^a w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC.....	111

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategie wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie podstawowe

Tabela 27.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	230 877
#2	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-1 monoclonal antibody" OR "anti-PD-1 antibody"	11 296
#3	#1 AND #2	1 398
#4	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 785 801
#5	"meta-analysis" OR metaanalysis OR "systematic review" OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR Meta-analysis OR (systematic AND (review* OR overview*))	595 360
#6	#4 OR #5	2 217 481
#7	#3 AND #6	241
Data przeszukania: 15 października 2021 roku		

Tabela 28.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cel] explode all trees" OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	14 358
#2	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-1 monoclonal antibody" OR "anti-PD-1 antibody"	2 759
#3	#1 AND #2	475
Data przeszukania: 15 października 2021 roku		

Tabela 29.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	((Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell cancers' OR 'renal cell carcinoma' OR 'renal cell carcinomas' OR 'Nephroid Carcinoma' OR 'Adenocarcinoma Of Kidney' OR 'renal adenocarcinoma' OR 'Renal Cell Adenocarcinoma' OR 'Clear Cell Renal Cell Carcinoma' OR 'Papillary Renal Cell Carcinoma' OR 'Renal cell carcinoma'/exp OR hypernephroma OR 'Grawitz tumor' OR 'Grawitz disease' OR 'Grawitz cancer' OR 'kidney cell carcinoma' OR 'renal cell neoplasm' OR 'kidney neoplasms' OR 'kidney neoplasm' OR ccRCC) AND [embase]/lim	315 771
#2	(Nivolumab OR MDX-1106 OR 'MDX 1106' OR MDX1106 OR ONO-4538 OR 'ONO 4538' OR ONO4538 OR BMS-936558 OR 'BMS 936558' OR BMS936558 OR Opdivo OR 'anti-PD-1' OR 'anti-PD-1 monoclonal antibody' OR 'anti-PD-1 antibody') AND [embase]/lim	33 865
#3	#1 AND #2	5 835
#4	'randomized controlled trial' OR random OR rct OR (single OR double OR treble OR triple AND (blind OR mask)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random AND controlled AND study) OR (random AND controlled AND trial) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate)) AND [embase]/lim	1 715 009
#5	'meta analysis'/exp OR ((meta NEAR/5 analysis) OR metaanalysis):ti,ab OR (systematic NEAR/5 (review OR overview)):ti,ab OR (systematic* AND review*)	639 202
#6	#4 OR #5	2 168 443
#7	#3 AND #6	1 791
Data przeszukania: 15 października 2021 roku		

A.1.2. Przeszukanie do porównania pośredniego

Tabela 30.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) – przeszukanie do porównania pośredniego

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	35 915
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	36 060
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	19
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	41 343
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	14
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	124
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	19
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	4
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	896
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3 621
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	269
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	34

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	41
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	5
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	1 129
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	3
#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	5
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	5 317
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	835
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	96
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	3
#24	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	1
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	192
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	81
#27	Hypernephroma*[Text Word]	1 389
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	77
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	37
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	376
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	13
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	1
#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	53 363
#34	"Everolimus"[Mesh]	5 153
#35	Everolimus[Text Word]	8 078
#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]	12
#41	RAD001[Text Word]	546
#42	Afinitor[Text Word]	60
#43	Certican[Text Word]	73
#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	8 227
#45	#33 AND #44	966
#46	randomized controlled trial[pt]	548 396
#47	controlled clinical trial[pt]	637 988
#48	randomized[tiab]	584 740
#49	placebo[tiab]	228 690

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#50	clinical trials as topic[mesh:noexp]	197 811
#51	randomly[tiab]	368 921
#52	trial[t]	249 412
#53	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	1 413 216
#54	((animals [mh] NOT humans [mh]))	4 901 413
#55	#53 NOT #54	1 301 093
#56	#45 AND #55	281
Data przeszukania: 15 października 2021 roku		

Tabela 31.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie do porównania pośredniego

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	989
#2	Carcinoma, Renal Cell	3 852
#3	Carcinomas, Renal Cell	299
#4	Renal Cell Carcinoma*	3 868
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	256
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	68
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*	263
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*	358
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of	352
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of	16
#11	Renal Cell Cancer*	4 297
#12	Cancer, Renal Cell	4 236
#13	Cancers, Renal Cell	499
#14	Adenocarcinoma, Renal	649
#15	Adenocarcinomas, Renal	91
#16	Renal Adenocarcinoma*	658
#17	Nephroid Carcinoma*	0
#18	Carcinoma, Nephroid	0
#19	Carcinomas, Nephroid	0
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*	865
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*	865
#22	Grawitz Tumor*	2
#23	Tumor, Grawitz	2
#24	Carcinoma, Hypernephroid	1
#25	Carcinomas, Hypernephroid	0

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#26	Hypernephroid Carcinoma*	1
#27	Hypernephroma*	11
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*	9
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*	19
#30	Collecting Duct Carcinoma*	22
#31	Carcinoma, Collecting Duct	22
#32	Carcinomas, Collecting Duct	10
#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	5 933
#34	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1 572
#35	Everolimus	4 335
#36	SDZ RAD	10
#37	RAD, SDZ	10
#38	SDZ-RAD	10
#39	RAD 001	300
#40	001, RAD	300
#41	RAD001	209
#42	Afinitor	75
#43	Certican	163
#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	4 646
#45	#33 AND #44	460
Data przeszukania: 15 października 2021 roku		

Tabela 32.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie do porównania pośredniego

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma'	65 627
#2	'everolimus'/exp OR 'everolimus'	32 913
#3	#1 AND #2	3 357
#4	#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	722
Data przeszukania: 15 października 2021 roku		

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 33.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukiwanie podstawowe

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	“CheckMate 025”	31 (6)	25.10.2021
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	“CheckMate 025”	4 (0)	25.10.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	nivolumab AND renal	18 (1)	25.10.2021
FDA https://www.fda.gov/	nivolumab AND renal	88 (1)	25.10.2021
EMA https://www.ema.europa.eu/	nivolumab AND renal	190 (1)	25.10.2021
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	nivolumab AND renal	215 (1)	25.10.2021
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	nivolumab AND renal	119 (1)	25.10.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
BMS https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html	Przeszukanie ręczne	0	25.10.2021

Tabela 34.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukiwanie do porównania pośredniego

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	“Record-1”	82 (3)	25.10.2021
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	“Record-1”	1 (0)	25.10.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	everolimus AND renal	15 (1)	25.10.2021
FDA https://www.fda.gov/	everolimus AND renal	143 (1)	25.10.2021
EMA https://www.ema.europa.eu/	everolimus AND renal	246 (1)	25.10.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	everolimus AND renal	322 (1)	25.10.2021
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	everolimus AND renal	206 (1)	25.10.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Novartis https://www.novctrd.com/#/terms	Przeszukanie ręczne	1	25.10.2021

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 35.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszkąnie podstawowe

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Tan 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne, 1 linia leczenia	Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. (2015) Therapeutic effects and associated adverse events of mult kinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. <i>Exp. Ther. Med</i> 9(1792–0981 (Print)):2275–2280.
2.	McDermott 2015	Metodyka	Badanie nRCT	McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Carvajal RD, Hammers HJ, Puzanov I, Hodi FS, Kluger HM, Topalian SL, Pardoll DM, Wigginton JM, i in. (2015) Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. <i>J Clin Oncol</i> 33(1527–7755 (Electronic)):2013–2020.
3.	Motzer 2015	Metodyka	Badanie nRCT	Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. (2015) Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. <i>J Clin Oncol</i> 33(1527–7755 (Electronic)):1430–1437.
4.	Topalian 2012	Metodyka	Badanie nRCT	Topalian SL, Sznol M, Brahmer JR, McDermott DF, Smith DC, Gettinger SN, Taube JM, Drake CG, Pardoll DM, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Antonia SJ, Spigel DR, i in. (2013) Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients with advanced solid tumors: Survival and long-term safety in a phase I trial. <i>Journal of clinical oncology</i> 31(15).
5.	Choueiri 2014	Metodyka	Badanie nRCT	Choueiri TK, Fishman MN, Escudier BJ, Kim JJ, Kluger HM, Stadler WM, Perez-Gracia JL, McNeel DG, Curti BD, Harrison MR, Plimack ER, Appleman LJ, Fong L, Drake CG, Cohen LJ, i in. (2014) Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Biomarker-based results from a randomized clinical trial. <i>Journal of clinical oncology</i> 32.
6.	Liu 2016	Metodyka	Analiza ekonomiczna do badania ChecMate 025 (brak danych dotyczących efektywności klinicznej innych, niż w publikacjach włączonych do analizy)	Liu JS; Bell J; Sumati R; Cost per responder analysis from the checkmate 025 phase III trial of nivolumab versus everolimus in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma; Value in health. Conference: ISPOR 21st annual international meeting research. Washington, DC united states. Conference start: 20160521. Conference end: 20160525. Conference publication: (var.pagings). 2016;19:A145.
7.	Malouf 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Malouf, Gabriel G; Flippot, Ronan; Khayat, David; Therapeutic Strategies for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in Whom First-Line Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Directed Therapies Fail.; <i>J Oncol Pract.</i> 2016 May;12(5):412-20. doi: 10.1200/JOP.2016.011809.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
8.	Sullivan 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Sullivan W; Lee D; Willis A; Doan J; Gooden K; Sowdani A; Overall survival with nivolumab for patients with advanced, previously treated renal cell carcinoma; Value in health. Conference: ISPOR 22nd annual international meeting. United states. 2017;20:A96.
9.	May 2020	Metodyka	Analiza ekonomiczna do badania CheckMate 025 (brak danych dotyczących efektywności klinicznej)	May, J.; Malcolm, B.; Ezykowicz, F.; Kurt, M.; Borrill, J.; Theriou, C.; Teitsson, S.; PDG20 Cost-effectiveness of Nivolumab in Patients with Pre-treated Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) in the United States: Impact of >5 Years of Follow-up Data from Checkmate 025; Value in Health. 2020;23:S524.
10.	Sandhu 2020	Metodyka	Analiza ekonomiczna do badania CheckMate 025 (brak danych dotyczących efektywności klinicznej)	Sandhu, H.; Berardi, A.; PCN121 LONG-TERM COST-EFFECTIVENESS MODELING COMPARING MATURITY OF DATA CUTS: A COMPARISON BETWEEN COST-EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB VS EVEROLIMUS IN SECOND LINE RENAL CELL CARCINOMA USING 2- OR 3-YEAR FOLLOW UP CHECKMATE-025 DATA; Value in Health. 2020;23:S44.
11.	Shao 2019	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Shao, N.; Wan, F.; Zhu, Y.; Ye, D.; Conditional survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab; Medical Science Monitor. 2019;25:6518-6522.
12.	Iacovelli 2016	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Iacovelli R, Verri E, Cossu RM, Aurilio G, Cullura D, Santoni M, de CO, Nole F. (2016) Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents. Crit Rev Oncol Hematol (1879–0461 (Electronic)):
13.	Kang 2015	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Kang SK, Volodarskiy A, Ohmann EL, Balar AV, Bangalore S. (2015) Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Clin Oncol (R Coll.Radiol.) (1433–2981 (Electronic)):
14.	Heng 2014	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, Li N, Zhong Y, Qin P, Zhuo DY, Wang X, Park J, Stergiopoulos S, Kollmannsberger C. (2014) Comparative Effectiveness of Second-Line Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Observational Studies. PLoS One 9(1932–6203 (Electronic)):e114264.
15.	Leung 2014	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Leung HW, Chan AL, Lin SJ. (2014) Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. Mol.Clin Oncol 2(2049–9450 (Print));858–864.
16.	Duran 2013	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. (2013) Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. Int Braz.J Urol. 39(1677–6119 (Electronic)):768–778.
17.	Dranitsaris 2013	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. (2013) Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. J Cancer Res Clin Oncol 139(1432–1335 (Electronic)):1917–1926.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
18.	Sun 2013	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Sun M, Shariat SF, Trinh QD, Meskawi M, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Perrotte P, Karakiewicz PI. (2013) An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma. <i>Ther Adv Urol.</i> 5(1756–2872 (Print)):121–128.
19.	Larkin 2013	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ Sr, Foley G, Mitchell S, Kroes M, Chen C. (2013) Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 14(1744–7666 (Electronic)):27–39.
20.	Coppin 2011	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. (2011) Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. <i>BJU Int</i> 108(1464–410X (Electronic)):1556–1563.
21.	Patard 2011	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Patard JJ, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, Rini B, Roigas J, Choueiri T, Bukowski R, Motzer R, Kirkali Z, Mulders P, Bellmunt J. (2011) ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. <i>Eur.Urol.</i> 60(1873–7560 (Electronic)):684–690.
22.	Di Lorenzo 2011	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Di Lorenzo G, De Placido S, Buonerba C. (2012) Second-line treatment for renal cell cancer. <i>British journal of cancer</i> 106(4):617–618.
23.	Grgic 2011	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Grgic T, Mis L, Hammond JM. (2011) Everolimus: a new mammalian target of rapamycin inhibitor for the treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Ann.Pharmacother</i> 45(1542–6270 (Electronic)):78–83.
24.	Reeves 2009	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Reeves DJ, Liu CY. (2009) Treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 64(1432–0843 (Electronic)):11–25.
25.	NIHR 2014	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	NIHR HSC. (2014) Nivolumab for advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma ? second or third line (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database.</i>
26.	Delea 2012	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Delea TE, Khuu A, Heng DY, Haas T, Soulires D. (2012) Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>British journal of cancer</i> 107(7):1059–1068.
27.	Bellmunt 2009	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. (2009) The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce. <i>Crit.Rev.Oncol.Hematol.</i> 69(1):64–72.
28.	Motzer 2006	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Motzer RJ, Bukowski RM. (2006) Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of clinical oncology</i> 24(35):5601–5608.
29.	Albiges 2015	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, Lam T, Motzer R, Mulders P, Porta C, Powles T, Sternberg C, Bex A. (2015) A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. <i>European urology</i> 67(1):100–110.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
30.	Mattei 2014	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Mattei J, Silva RD da, Sehr D, Molina WR, Kim FJ. (2014) Targeted therapy in metastatic renal carcinoma. <i>Cancer Lett.</i> 343(2):156–160.
31.	Nearchou 2015	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Nearchou A, Valachis A, Lind P, Akre O, Sandstrom P. (2015) Acquired Hypothyroidism as a Predictive Marker of Outcome in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Literature-Based Meta-Analysis. <i>Clinical genitourinary cancer</i> 13(4):280–286.
32.	Mori 2021	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji	Mori, Keiichiro; Abufaraj, Mohammad; Mostafaei, Hadi; Quhal, Fahad; Fajkovic, Harun; Remzi, Mesut; Karakiewicz, Pierre I; Egawa, Shin; Schmidinger, Manuela; Shariat, Shahrokh F; Gust, Kilian M; The Predictive Value of Programmed Death Ligand 1 in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune-checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2021 Jun;79(6):783-792. doi: 10.1016/j.eururo.2020.10.006. Epub 2020 Nov 7.
33.	Motzer 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania CheckMate 025, brak dodatkowych punktów końcowych	Motzer R, Rini B, McDermott D, Redman B, Kuzel T, Harrison M, Vaishampayan U, Drabkin H, George S, Logan T, Margolin K, Plimack ER, Waxman I, Lambert A, Hammers H. (2014) Patients with PD-L1 expression by IHC 1/2/3 demonstrated evidence of increased activity. Durable responses were observed in mRCC patients, warranting further study Randomized, dose ranging phase II trial of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>BJU international</i> 114:12–13.
34.	Bauernhofer 2013	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu	Bauernhofer T. (2013) Is there an overall survival benefit with regard to additional treatment options in the sequential therapy of patients with metastatic renal cell cancer? <i>Onkologie</i> 36((Bauernhofer T.) Medizinische Universitt Graz, Klinische Abteilung f+r Onkologie, Graz, Austria):202.
35.	Motzer 2013	Typ publikacji	Protokół do badania	Motzer RJ, Bono P, Tomita Y, Ravaud A, Waxman I, Gore ME. (2013) A phase 3 comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with anti-angiogenic therapy. <i>BJU international</i> 112:10.
36.	Di Lorenzo 2012	Typ publikacji	Edytorial	Di Lorenzo G, De Placido S, Buonerba C. (2012) Second-line treatment for renal cell cancer. <i>British journal of cancer</i> 106(4):617–618.
37.	Bonthapally 2009	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu	Bonthapally V, Ghosh S, Rappaport H. (2009) Indirect comparison to estimate the efficacy of interventions in treatment of metastatic renal cell carcinoma: A mixed treatment comparison. <i>Value Health</i> 12(7):A258.
38.	Molina 2009	Typ publikacji	Seria przypadków	Molina AM, Ginsberg M, Sweeney S, Myrie J, Motzer RJ. (2009) Efficacy and safety of everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma. <i>Am.J.Hematol.Oncol.</i> 8(4).
39.	Han 2015	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu	Han Y, Gross C, Shah N, Abouassaly R, Smaldone M, Boorjian S, Hoimes C, Cooney M, Kim S, Wietsma A. (2015) Systematic review and meta-analysis of targeted therapy for overall survival, complete response and quality of life for metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of urology</i> 193(4):e869–e870.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
40.	Motzer 2013	Typ publikacji	Protokół do badania	Motzer RJ, Bono P, Hudes GR, Tomita Y, Ravaud A, Waxman I, Gore ME. (2013) A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with antiangiogenic therapy. Journal of clinical oncology 31(15).
41.	Costa 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu	Costa RLB; Carneiro BA; Rademaker A; Aguln k M; Villaflor VM; Matsangou M; Pai SG; Kalyan A; Chae YK; Chandra S; et al.; Toxicity profile of approved anti-PD1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials; Journal of clinical oncology. 2016;34.
42.	Fukasawa 2018	Typ publikacji	Analiza podgrupy pacjentów z badania CheckMate 025, nie będącej przedmiotem analizy (populacja azjatycka)	Fukasawa S; Shinohara N; Kitamura H; Oya M; Eto M; Tanabe K; Saito M; Kimura G; Yonese J; Yao M; et al.; Nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (ARCC): 3-year follow-up in Japanese patients (PTS) from check-mate 025; International journal of urology. Conference: 16th urological association of asia congress, UAA 2018. Japan. 2018;25:257.
43.	Nuhn 2017	Typ publikacji	Publ kacja w języku niemieckim	Nuhn P; Bolenz C; Nivolumab is a new therapy option for metastasized renal cell carcinoma: results of the phase III study CheckMate 025; Onkologe. 2017;23:232-233.
44.	Tomita 2017	Typ publikacji	Analiza podgrupy pacjentów z badania CheckMate 025, nie będącej przedmiotem analizy (populacja azjatycka)	Tomita, Yoshihiko; Fukasawa, Satoshi; Shinohara, Nobuo; Kitamura, Hiroshi; Oya, Mototsugu; Eto, Masatoshi; Tanabe, Kazunari; Kimura, Go; Yonese, Junji; Yao, Masahiro; Motzer, Robert J; Uemura, Hirotsugu; McHenry, M Brent; Berghorn, Elmer; Ozono, Seiichiro; Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. Jpn J Clin Oncol. 2017 Jul 1;47(7):639-646. doi: 10.1093/jjco/hyx049.
45.	Tomita 2019	Typ publikacji	Analiza podgrupy pacjentów z badania CheckMate 025, nie będącej przedmiotem analizy (populacja azjatycka)	Tomita, Yoshihiko; Fukasawa, Satoshi; Shinohara, Nobuo; Kitamura, Hiroshi; Oya, Mototsugu; Eto, Masatoshi; Tanabe, Kazunari; Saito, Mitsuru; Kimura, Go; Yonese, Junji; Yao, Masahiro; Uemura, Hirotsugu; Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study.; Jpn J Clin Oncol. 2019 Jun 1;49(6):506-514. doi: 10.1093/jjco/hyz026.
46.	Taube 2014	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych	Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. (2014) Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clinical cancer research 20(19):5064–5074.
47.	Ficial 2020	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych	Ficial, M.; Jegede, O.; Sant'Angelo, M.; Moreno, S.; Braun, D.A.; Wind-Rotolo, M.; Pignon, J.-C.; Catalano, P.J.; Sun, M.; Van Allen, E.M.; Freeman, G.J.; Sharpe, A.; Hodi, F.S.; Motzer, R.J.; Wu, C.J.; Atkins, M.B.; McDermott, D.F.; Shukla, S.A.; Choueiri, T.K.; Signoretti, S.; Evaluation of predictive biomarkers for nivolumab in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) from the CheckMate-025 (CM-025) trial; Journal of Clinical Oncology. 2020;38.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
48.	Ficial 2021	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych	Ficial, M.; Jegede, O.A.; Angelo, M.S.; Hou, Y.; Flaifel, A.; Pignon, J.-C.; Braun, D.A.; Wind-Rotolo, M.; Sticco-Ivins, M.A.; Catalano, P.J.; Freeman, G.J.; Sharpe, A.H.; Hodi, F.S.; Motzer, R.J.; Wu, C.J.; Atkins, M.B.; McDermott, D.F.; Shukla, S.A.; Choueiri, T.K.; Signoretti, S.; Expression of T-Cell exhaustion molecules and human endogenous retroviruses as predictive biomarkers for response to nivolumab in metastatic clear cell renal cell carcinoma; Clinical Cancer Research. 2021;27:1371-1380.

Tabela 36.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie do porównania pośredniego

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Tsakamoto 2011	Typ publikacji	Analiza podgrupy pacjentów z badania RECORD-1, nie będącej przedmiotem analizy (populacja azjatycka)	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. Jpn J Clin Oncol. 2011 Jan; 41 (1):17-24.

Aneks B. Charakterystyka badań klinicznych

12.1. CheckMate 025

CheckMate 025

Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym, porównujące niwolumab (NIV) z ewerolimusem (EVE) u pacjentów z RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego.

W ramach badania przeprowadzono pięć analiz:

- 1. analiza pośrednia: minimalny OB 14 mies., mediana OB [IQR] dla nadal żyjących pacjentów wynosiła 22 mies. [20; 15] oraz 22 mies. [20; 25] odpowiednio dla grup NIV oraz EVE (*cut-off*: czerwiec 2015 roku),
- 2. analiza pośrednia: minimalny OB 26 mies. (*cut-off*: nie podano),
- 3. analiza pośrednia: okres obserwacji 3 lata, mediana OB wynosiła 24 mies. oraz 19 mies. odpowiednio dla grup NIV oraz EVE (*cut-off*: nie podano),
- 4. analiza pośrednia: minimalny OB 51 mies. (*cut-off*: nie podano),
- analiza finalna: minimalny OB 64 mies., mediana OB 72 mies. (*cut-off*: sierpień 2019 roku)

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym); 3) Objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST; 4) Wcześniejsze leczenie 1 lub 2 inh bitorami anti-VEGF (terapia antyangiogenna); 5) Wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapia); 6) Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia oraz w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 7) Stan sprawności wg Karnofsky'ego $\geq 70\%$ w momencie rozpoczęcia badania; 8) Tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do badań porównawczych; 9) Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metody antykoncepcji; 10) Negatywny wynik testu ciążyowego na 24 godziny przed rozpoczęciem badania; 11) Kobiety niekarmiące piersią; 12) Mężczyźni biorący udział w badaniu muszą stosować metody antykoncepcyjne o odsetku niepowodzeń $< 1\%$; 13) Poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub CrCl ≥ 40 ml/min

Kryteria wykluczenia

1) Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR; 3) Stan zdrowia wymagający leczenia glikokortykoidami (dawka równoważna z > 10 mg prednizolonu dziennie); 4) Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem pacjentów z T1DM, bielactwem, szczątkową niedoczynnością tarczycy, łuszczycą niewymagającą terapii systemowej, lub innymi chorobami, które nie są obciążone ryzykiem nawrotu); 5) Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia kortykosteroidami (> 10 mg prednizolonu lub ekwiwalentu) lub inne leczenie immunosupresyjne na 14 dni przed zażyciem pierwszej dawki preparatu; 6) Niekontrolowana niewydolność nadnerczy; 7) Przewlekła choroba wątroby; 8) Wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie uprzednich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych guzów); 9) Wynik pozytywny na HIV w wywiadzie lub nabyty AIDS; 10) Pozytywny wynik testy na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą / przewlekłą infekcję; 11) Współistnienie schorzeń, które w opinii badacza zwiększają ryzyko związane z udziałem w badaniu; 12) Wcześniejsze leczenie substancjami hamującymi aktywność limfocytów T; 13) Poważna operacja (np. nefrektomia) w czasie krótszym niż 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, drobna operacja w czasie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; 14) Terapia przeciwnowotworowa w okresie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku (28 dni dla bevacizumabu) lub terapia paliatywna lub radioterapia ogniskowa; 15) Obecność jakichkolwiek objawów toksyczności związanych z uprzednią terapią; 16) Zażywanie leków wpływających na inhibicję CYP3A4 lub P-gP; 17) Obecność zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych, choroby żołądkowo-jelitowe, chirurgia przewodu pokarmowego; 18) Wyniki oznaczeń biochemicznych na 14 dni przed randomizacją: WBC $< 2000 / \mu\text{l}$; neutrofile: $< 1500 / \mu\text{l}$; Płytki krwi: $< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$; Hb: $< 9,0 \text{ g/dl}$; AST $> 3 \times \text{ULN}$; ALT: $> 3 \times \text{ULN}$; Bilirubina: $> 1,5 \times \text{ULN}$; glukoza $> 1,5 \times \text{ULN}$; cholesterol $> 300 \text{ mg/dl}$; trój glicerydy: $> 2,5 \times \text{ULN}$; 19) Alergia lub silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwiwiał w wywiadzie; 20) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 21) Więźniowie

POPULACJA	NIV	EVE	
Liczebność grup	410	411	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	62 (23–88)	62 (18–86)	
Płeć [M/K] (%)	77 / 23	74 / 26	
Grupa ryzyka MSKCC (%) ^b	Korzystne	35	36
	Pośrednie	49	49
	Złe	16	15
KPS (%)	< 70	< 1	< 1

CheckMate 025			
	70	5	7
	80	27	28
	90	37	32
	100	31	33
Wcześniejsza nefrektomia (%)	TAK	89	87
	NIE	11	13
Wcześniejsza terapia (%)	Sunitynib	60	59
	Pazopanib	29	32
	Aksytynib	12	12
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (%) ^a	1	72	72
	2	28	28
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	NIV	EVE	
Dawkowanie	NIV 3 mg/kg m.c., 60-minutowa infuzja co 2 tygodnie		EVE 10 mg/dzień, doustnie; dopuszczano możliwość modyfikacji dawki
Kointerwencje	bd		bd
Okres interwencji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> 1. analiza pośrednia: 5,5 mies. (<0,1–29,6) 2. analiza pośrednia: bd 3. analiza pośrednia: bd 4. analiza pośrednia: bd analiza finalna: 23,6 mies. 		<ul style="list-style-type: none"> 1. analiza pośrednia: 3,7 mies. (0,2–26,7) 2. analiza pośrednia: bd 3. analiza pośrednia: bd 4. analiza pośrednia: bd analiza finalna: 24,4 mies.
	Okres obserwacji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> 1. analiza pośrednia: minimalny OB 14 mies., mediana OB [IQR] dla nadal żyjących pacjentów wynosiła 22 mies. [20; 15] oraz 22 mies. [20; 25] odpowiednio dla grup NIV oraz EVE (<i>cut-off</i>: czerwiec 2015 roku), 2. analiza pośrednia: minimalny OB 26 mies. (<i>cut-off</i>: nie podano), 3. analiza pośrednia: okres obserwacji 3 lata, mediana OB wynosiła 24 mies. oraz 19 mies. odpowiednio dla grup NIV oraz EVE (<i>cut-off</i>: nie podano), 4. analiza pośrednia: minimalny OB 51 mies. (<i>cut-off</i>: nie podano), analiza finalna: minimalny OB 64 mies., mediana OB 72 mies. (<i>cut-off</i>: sierpień 2019 roku) 	
Cross-over pacjentów	Dopuszczany z ramienia EVE do NIV (65/397 (16%) pacjentów) ^f Cross-over możliwy po wystąpieniu progresji choroby, jeśli pacjent spełnia kryteria wartości laboratoryjnych, a wszystkie AE przypisywane wcześniejszemu leczeniu (z wyjątkiem łysienia i zmęczenia) mają 1. stopień nasilenia lub poziom sprzed rozpoczęcia przyjmowania terapii NIV, wymagany 14-dniowy okres przerwy (<i>washout</i>)		
Uwagi	Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. W badaniu dopuszczano także możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji (wg decyzji badacza). 316/406 (78%) pacjentów leczonych NIV miało progresję choroby, a 153/316 (48%) kontynuowało terapię NIV po progresji. ^d		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)		
Randomizacja	TAK; blokowa (wielkość bloku 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją (region, kryteria prognostyczne MSKCC, liczba wcześniejszych terapii antyangiogennych)		
Kierunek badania	Prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	TAK; prawidłowe (z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS)		
Zaślepienie	NIE		

CheckMate 025													
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 4/410 (1%) pacjentów nie rozpoczęło terapii (w tym niespełnienie kryteriów włączenia <1%, wycofanie zgody na udział w badaniu <1%, brak <i>compliance</i> <1%), • 1. analiza pośrednia: 339/406 (83%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 70%, toksyczność leku 9%, AE uznane za niezwiązane z leczeniem 2%, decyzja pacjenta 1%, inne 1%), • analiza finalna: 396/406 (98%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 78%, toksyczność leku 11%, AE uznane za niezwiązane z leczeniem 3%, decyzja pacjenta 3%, inne 2%) 												
	<ul style="list-style-type: none"> • 14/411 (4%) pacjentów nie rozpoczęło terapii (w tym wycofanie zgody na udział w badaniu 2%, decyzja pacjenta 1%, progresja choroby <1%, niespełnienie kryteriów włączenia <1%, inne <1%), • 1. analiza pośrednia: 369/397 (93%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 69%, toksyczność leku 13%, AE uznane za niezwiązane z leczeniem 4%, decyzja pacjenta 4%, inne 3%), • analiza finalna: 395/397 (99%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 74%, toksyczność leku 13%, AE uznane za niezwiązane z leczeniem 4%, decyzja pacjenta 5%, inne 4%) 												
Metoda analizy wyników	<p>Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku)</p>												
	<table border="1"> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ogólne ryzyko błędu</td> <td>Niskie</td> </tr> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie												
Ogólne ryzyko błędu	Niskie												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)													
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Ameryka, Europa, Australia, Azja)												
Sponsor badania	Bristol-Myers-Squibb												
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR), • odsetek pacjentów ze stabilizacją oraz z progresją choroby, • związek między ekspresją PD-L1 a całkowitym przeżyciem, • bezpieczeństwo terapii • jakość życia 												
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1. • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0. • jakość życia – kwestionariusze FKSI-DRS, EQ-5D 												

EVE – ewerolimus; KPS – stan sprawności w skali Karnofsky'ego (ang. *Karnofsky Performance Scale*); MSKCC – klasyfikacja leczenia nowotworów Memorial Sloan-Kettering (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification*); NIV – niwolumab; ULN – powyżej normy (ang. *upper limit of normal*)

a) Dane z publikacji głównej do badania (Motzer 2015a) – analiza na podstawie danych uzyskanych z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS. W publikacji Escudier 2017b podano inne odsetki pacjentów leczonych uprzednio terapiami antyangiogennymi, tj: odpowiednio dla grup NIV oraz EVE 77% oraz 76% pacjentów leczonych uprzednio 1 terapią i 22% oraz 24% pacjentów leczonych uprzednio 2 terapiami – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*).

b) Dane z publikacji głównej do badania (Motzer 2015a) – analiza na podstawie danych uzyskanych z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS. W publikacji Escudier 2017b podano inne odsetki pacjentów w grupach ryzyka MSKCC, tj: odpowiednio dla grup NIV oraz EVE 33% oraz 35% pacjentów z grupy korzystne, 47% oraz 47% pacjentów z grupy pośrednie i 19% oraz 18% z grupy złe – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*).

c) Dane z publikacji Motzer 2020c. d) Dane z publikacji Escudier 2017a.

12.2. RECORD-1

RECORD-1			
Randomizowane, prospektywne, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III, porównujące ewerolimus (EVE) z BSC u pacjentów z RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego.			
W ramach badania przeprowadzono dwie analizy:			
<ul style="list-style-type: none"> • 1. analiza pośrednia: bd o okresie obserwacji (<i>cut-off</i>: 15 października 2007 roku), • analiza finalna: bd o okresie obserwacji (<i>cut-off</i>: 15 listopada 2008 roku) 			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Przerzutowy RCC z komponentem jasnokomórkowym; 3) Progresa choroby podczas leczenia sunityn bem i/lub sorafen bem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; 4) Dopuszczalne leczenie bewacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem- α ; 5) Choroba mierzalna wg RECIST; 6) Stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego; 7) Prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek.			
Kryteria wykluczenia			
1) Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inh bitorów mTOR (temsyrolimus); 2) Nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; 3) Niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa, objawy niewydolności serca, przebyte ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca.			
POPULACJA		EVE	BSC
Liczebność grup		277*	139*
Wiek, mediana (zakres) [lata]		61 (27–85)	60 (29–79)
Płeć [M/K] (%)		78 / 22	76 / 24
Grupa ryzyka MSKCC (%)	Korzystne	29	28
	Pośrednie	56	57
	Złe	14	15
	Brak danych	<1	0
KPS (%)	70	10	11
	80	26	22
	90	35	38
	100	28	30
Wcześniejsza nefrektomia (%)	TAK	97	96
	NIE	3	4
Wcześniejsza terapia anty-VEGF (%)	Sunitynib	45	43
	Sorafenib	29	31
	Sunitynib i sorafenib	26	26
Inna wcześniejsza terapia (%)	Immunoterapia	65	67
	Chemioterapia	13	16
	Hormonoterapia	2	4
	Radioterapia	31	27
	Inne	5	3
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (%)	1	74%	74%
	2	26%	26%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	EVE	BSC	

RECORD-1		
Dawkowanie	EVE 10 mg/dzień, doustnie w skojarzeniu z BSC; w przypadku wystąpienia AE dopuszczano redukcję dawki EVE do 5 mg/dzień	PLC w skojarzeniu z BSC: <ul style="list-style-type: none"> • bifosfoniany (przy przerzutach do kości) • leki przeciwbólowe, • radioterapia paliatywna, • dieta + octan megestrolu na pobudzenie apetytu, • terapia tlenowa, • transfuzje krwi, • czynniki wzrostu (w przypadku poważnej neutropenii)^a
Kointerwencje	bd	bd
Okres interwencji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> • 1. analiza pośrednia: 95 dni (12–315) • analiza finalna: 141 dni (19–451) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1. analiza pośrednia: 57 dni (21–237) • analiza finalna: 60 dni (21–159)
Okres obserwacji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> • 1. analiza pośrednia: bd (<i>cut-off</i>: 15 października 2007 roku), • analiza finalna: bd (<i>cut-off</i>: 15 listopada 2008 roku), 	
Cross-over pacjentów	Dopuszczany z ramienia BSC do EVE (111/139 (80%) pacjentów)	
Uwagi	Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności leczenia lub zaprzestania terapii z jakiegokolwiek innego powodu.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
Randomizacja	TAK; metodą bloków permutowanych w układzie 2:1 ze stratyfikacją (liczba wcześniejszych terapii antyangiogennych, kryteria prognostyczne MSKCC)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	TAK; prawidłowe (z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS)	
Zaślepienie	TAK; podwójne zaślepienie	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 3/277 (1%) pacjentów nie rozpoczęło terapii • analiza pośrednia: 129/269 (48%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 32%, AE 10%, wycofanie zgody 3%, zgon 3%, utrata z okresu <i>follow up</i> 1%), • analiza finalna: 202/274 (73%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 50%, AE 13%, wycofanie zgody 5%, zgon 3%, utrata z okresu <i>follow up</i> 1%, odchylenie od protokołu 1%, problemy administracyjne 1%, nieprawidłowe wartości laboratoryjne <1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2/139 (1%) pacjentów nie rozpoczęło terapii • analiza pośrednia: 105/135 (78%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 74%, AE 1%, zgon 2%), • analiza finalna: 133/137 (97%) pacjentów zaprzestało terapii (w tym progresja choroby 91%, AE 1%, wycofanie zgody 1%, zgon 3%, odchylenie od protokołu 1%)
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz przeszli co najmniej 1 ocenę bezpieczeństwa)	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie

RECORD-1		
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (86 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie, Japonii oraz USA)	
Sponsor badania	Novartis Oncology	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR), • odsetek pacjentów ze stabilizacją oraz z progresją choroby, • bezpieczeństwo terapii • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji oraz ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.0. • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.0. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 3.0. • jakość życia – kwestionariusze FKS1-DRS, EORTC QLQ-C30 	

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); EVE – ewerolimus; KPS – stan sprawności w skali Karnofsky'ego (ang. *Karnofsky Performance Scale*); MSKCC – klasyfikacja leczenia nowotworów Memorial Sloan-Kettering (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification*); NIV – niwolumab

* W analizie pośredniej grupa EVE liczyła 272 pacjentów, a grupa BSC 138 pacjentów (nie włączono 6 pacjentów rasy azjatyckiej zrekrutowanych do badania w późniejszym okresie, w celu spełnienia wymagań agencji regulacyjnej Japanese Health Authority). W charakterystyce przedstawiono dane pochodzące z analizy finalnej (publikacja Motzer 2010), obejmującej wszystkich pacjentów zrekrutowanych do badania.

a) Dane z raportu EMA. Skład BSC jest spójny z opiniami ekspertów zebranych w badaniu ankietowym opublikowanym w Analizie problemu decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki [91] oraz wytycznymi praktyki klinicznej [90].

Aneks C. Ocena wiarygodności badań

12.3. CheckMate 025

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate 025
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV Komparator: EVE
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1° punkt końcowy: przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RR = 0,73 95%CI [0,62; 0,85]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa w układzie 1:1, ze stratyfikacją, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. W badaniu dopuszczano możliwość cross-over z grupy EVE do NIV (16% pacjentów)	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, dane dla I-rzędowego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich zrandomizowanych uczestników, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 4% pacjentów odpowiednio w grupach NIV oraz EVE, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda odpowiednia, przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, w badaniu nie zastosowano zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym. Wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania nie wpływa na jego ocenę	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I-rzędowego punktu końcowego był obiektywny. Podano jasne definicje oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

12.4. RECORD-1

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	RECORD-1	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	EVE	Komparator: BSC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RR = 0,33 95%CI [0,25; 0,43]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa w układzie 2:1, ze stratyfikacją, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie zaślepienie. Pacjenci oraz badacz nie byli świadomi przydzielonej interwencji	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, dane dla I-rzędowego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich zrandomizowanych uczestników, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.0.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiena	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy, punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I-rzędowego punktu końcowego był obiektywny. Podano jasne definicje oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks D. Wyniki badań klinicznych

D.1. Porównanie NIV vs EVE

D.1.1. Przeżycie całkowite

Tabela 37.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	Populacja	NIV		EVE		HR [95% CI]	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
14 mies.	Ogólna	410	25,0 mies. [21,8; NR]	411	19,6 mies. [17,6; 23,1]	0,73 [0,57; 0,93] ^a	0,002 ^a
						0,76 [0,62; 0,92] ^b	bd
26 mies. ^c	Ogólna	410	26,0 mies. [bd]	411	19,7 mies. [bd]	0,73 [bd]	0,0006
36 mies. ^d	Ogólna	410	25,8 mies. [bd]	411	19,7 mies. [bd]	0,74 [bd]	0,0005
51 mies. ^e	Ogólna	410	bd	411	bd	0,72 [0,61; 0,85]	<0,0001
64 mies. ^f	Ogólna	410	25,8 mies. [22,2; 29,8]	411	19,7 mies. [17,6; 22,1]	0,73 [0,62; 0,85]	<0,0001
	Cross-over do grupy NIV ^g	ND	ND	65	65,9 mies. [53,9; 73,0]	ND	ND

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Wynik uzyskany na podstawie analizy regresji Coxa ze stratyfikacją.

b) Wynik uzyskany na podstawie analizy regresji Coxa bez stratyfikacji.

c) Dane z publikacji Plimack 2016.

d) Dane z publikacji Sharma 2018a. Okres obserwacji wynosił 3 lata, mediana okresu obserwacji wynosiła 24 mies. oraz 19 mies. odpowiednio dla grup NIV oraz EVE.

e) Dane z publikacji Motzer 2020b.

f) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

g) Przeżycie całkowite od momentu randomizacji.

Tabela 38.
Ryzyko zgonu dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	NIV	EVE	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
14 mies.	183/410 (45)	215/411 (52)	0,85 [0,74; 0,98]	14 [7; 117]

Tabela 39.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Czas od randomizacji	NIV		EVE	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies. ^a	410	76% [bd]	411	67% [bd]
24 mies. ^a	410	52% [bd]	411	42% [bd]
36 mies. ^b	410	39% [34; 44]	411	30% [25; 34]

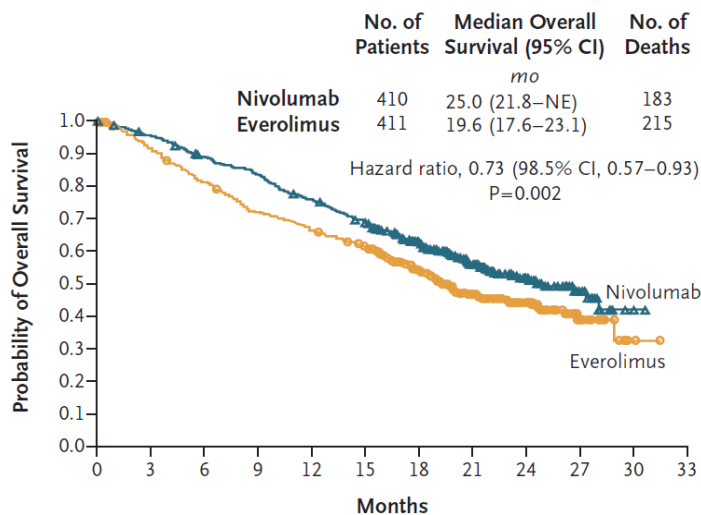
Czas od randomizacji	NIV		EVE	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
48 mies. ^b	410	30% [25; 34]	411	23% [19; 27]
60 mies. ^b	410	26% [21; 30]	411	18% [14; 22]

a) Dane z publikacji Plimack 2016.

b) Dane z publikacji Motzer 2020c.

Wykres 1.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza pośrednia)

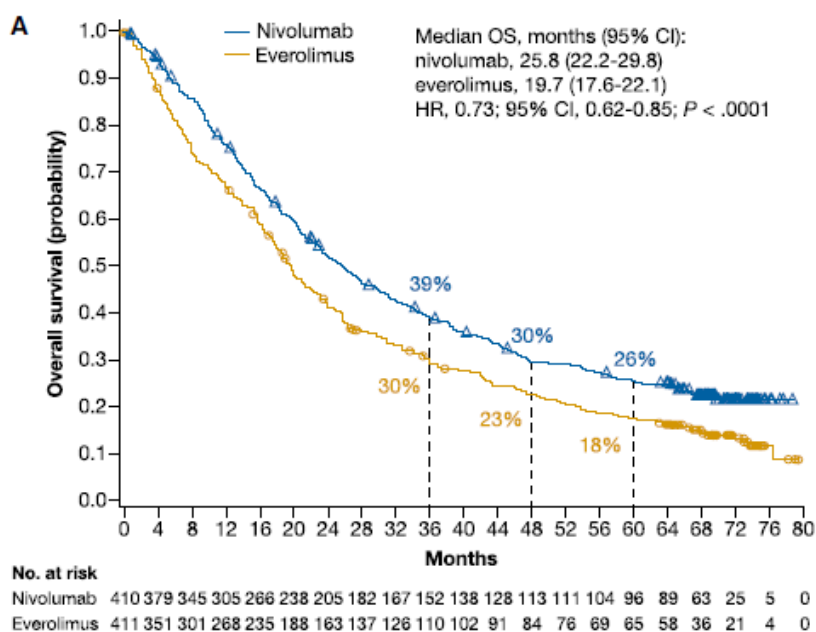
**No. at Risk**

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

Źródło: Motzer 2015a. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Wykres 2.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza finalna)

**No. at risk**

Nivolumab	410	379	345	305	266	238	205	182	167	152	138	128	113	111	104	96	89	63	25	5	0
Everolimus	411	351	301	268	235	188	163	137	126	110	102	91	84	76	69	65	58	36	21	4	0

Źródło: Motzer 2020c. Minimalny okres obserwacji: 64 mies.

D.1.1.1 ANALIZA W WARSTWACH

Tabela 40.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

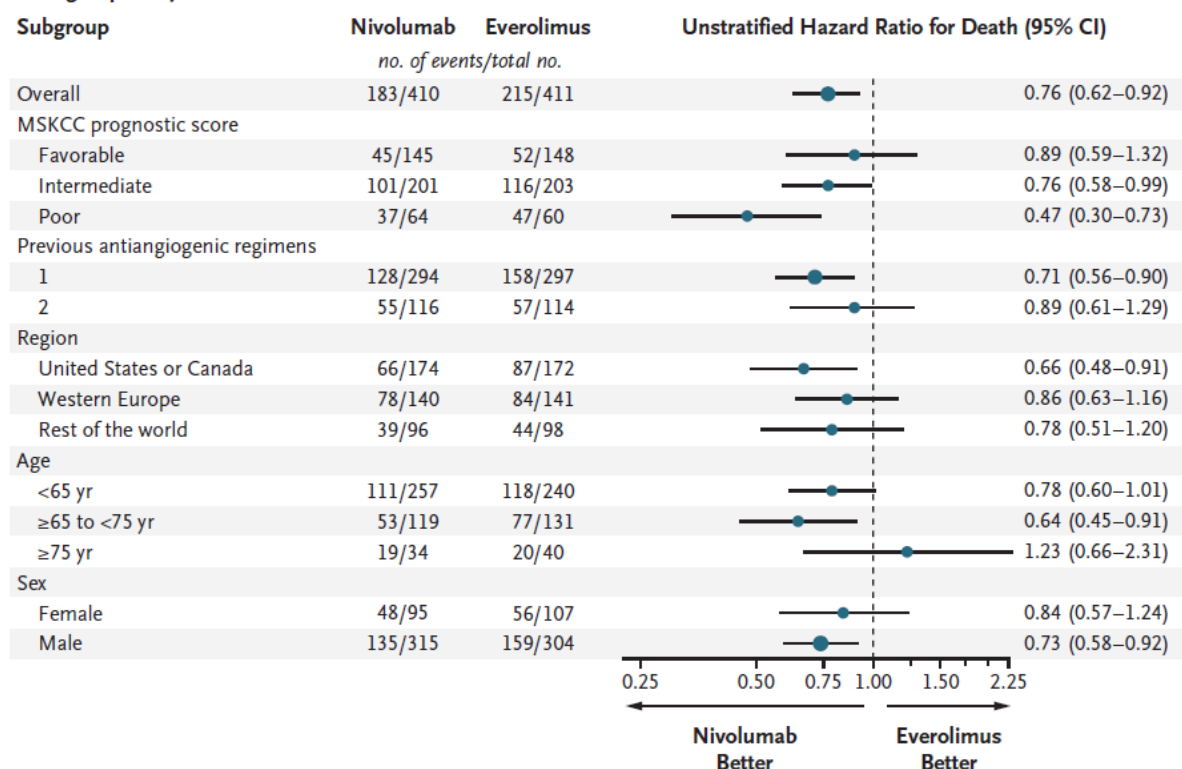
Podgrupa	NIV	EVE	NIV vs EVE		
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	410	411	0,76 [0,62; 0,92]	x	
Grupa ryzyka MSKCC	Korzystne	145	148	0,89 [0,59; 1,32]	0,087
	Pośrednie	201	203	0,76 [0,58; 0,99]	
	Złe	64	60	0,47 [0,30; 0,73]	
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anti-VEGF	1	294	297	0,71 [0,56; 0,90]	0,315
	2	116	114	0,89 [0,61; 1,29]	
Region	USA lub Kanada	174	172	0,66 [0,48; 0,91]	0,495
	Europa Wschodnia	140	141	0,86 [0,63; 1,16]	
	Pozostałe regiony	96	98	0,78 [0,51; 1,20]	
Wiek	<65 lat	257	240	0,78 [0,60; 1,01]	0,203
	od ≥65 lat do <75 lat	119	131	0,64 [0,45; 0,91]	
	≥75 lat	34	40	1,23 [0,66; 2,31]	
Płeć	Kobiety	95	107	0,84 [0,57; 1,24]	0,544
	Mężczyźni	315	304	0,73 [0,58; 0,92]	

Dane z publikacji głównej do badania (Motzer 2015a) – analiza na podstawie danych uzyskanych z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Wykres 3.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

A Subgroup Analyses of Overall Survival



Źródło: publikacja główna do badania (Motzer 2015a) – analiza na podstawie danych uzyskanych z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Tabela 41.

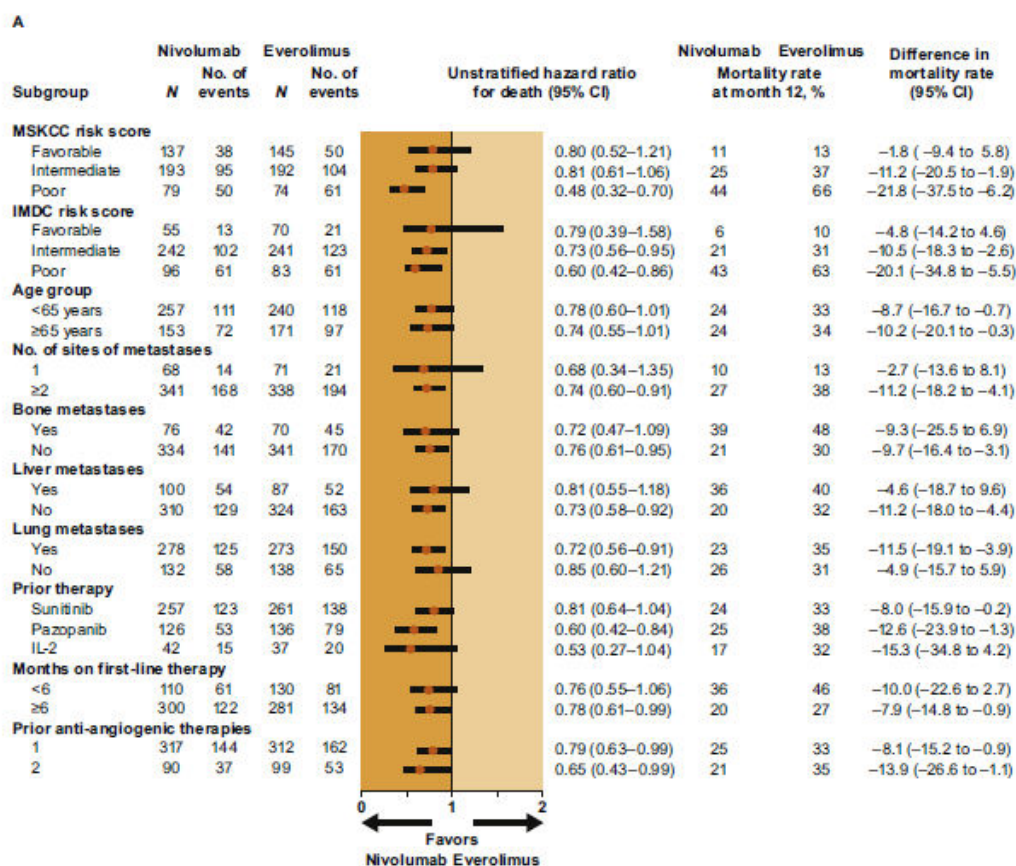
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Podgrupa	NIV	EVE	NIV vs EVE	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	410	411	0,76 [0,62; 0,92]	x
Grupa ryzyka MSKCC	Korzystne	137	0,80 [0,52; 1,21]	0,068
	Pośrednie	193	0,81 [0,61; 1,06]	
	Złe	79	0,48 [0,32; 0,70]	
Grupa ryzyka IMDC	Korzystne	55	0,79 [0,39; 1,58]	0,637
	Pośrednie	242	0,73 [0,56; 0,95]	
	Złe	96	0,60 [0,42; 0,86]	
Wiek	<65 lat	257	0,78 [0,60; 1,01]	0,799
	≥65 lat	153	0,74 [0,55; 1,01]	
Liczba obszarów z przerzutami	1	68	0,68 [0,34; 1,35]	0,817
	≥2	341	0,74 [0,60; 0,91]	
Przerzuty do kości	Tak	76	0,72 [0,47; 1,09]	0,822
	Nie	334	0,76 [0,61; 0,95]	
Przerzuty do wątroby	Tak	100	0,81 [0,55; 1,18]	0,644

Podgrupa	NIV		EVE		NIV vs EVE	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji		
Przerzuty do płuc	Nie	310	324	0,73 [0,58; 0,92]	0,443	
	Tak	278	273	0,72 [0,56; 0,91]		
Wcześniejsza terapia	Nie	132	138	0,85 [0,60; 1,21]	0,253	
	Sunitynib	257	261	0,81 [0,64; 1,04]		
	Pazopanib	126	136	0,60 [0,42; 0,84]		
	Interleukina-2	42	37	0,53 [0,27; 1,04]		
Długość trwania terapii w 1. linii leczenia	<6 mies.	110	130	0,76 [0,55; 1,06]	0,901	
	≥6 mies.	300	281	0,78 [0,61; 0,99]		
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF	1	317	312	0,79 [0,63; 0,99]	0,423	
	2	90	99	0,65 [0,43; 0,99]		

Dane z publikacji Escudier 2017b – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*). Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Wykres 4.
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC



Źródło: Escudier 2017b – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*). Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

D.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 42.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	Populacja	NIV		EVE		HR [95% CI]	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
14 mies.	Ogólna	410	4,6 mies. [3,7; 5,4]	411	4,4 mies. [3,7; 5,5]	0,88 [0,75; 1,03] ^f	0,11
	Pacjenci, którzy po 6 mies. terapii nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu	145	15,6 mies. [11,8; 19,6]	129	11,7 mies. [10,9; 14,7]	0,64 [0,47; 0,88]^a	IS
26 mies.	Ogólna	410	bd	411	bd	bd	bd
36 mies. ^b	Ogólna	410	4,2 mies. [3,7; 5,4]	411	4,5 mies. [3,8; 5,5]	0,85 [bd]	0,0371
51 mies. ^c	Ogólna	410	bd	411	bd	0,85 [0,72; 0,99]	0,0355
64 mies. ^d	Ogólna	410	4,2 mies. [3,7; 5,4]	411	4,5 mies. [3,7; 5,5]	0,84 [0,72; 0,99]	0,0331
	Cross-over do grupy NIV ^e	ND	ND	65	7,4 mies. [3,9; 10,3]	ND	ND

a) Analiza wrażliwości dla pacjentów, którzy po 6 miesiącach terapii nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu.

b) Dane z publikacji Sharma 2018a. Okres obserwacji wynosił 3 lata, mediana okresu obserwacji wynosiła 24 mies. oraz 19 mies. odpowiednio dla grup NIV oraz EVE.

c) Dane z publikacji Motzer 2020b.

d) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

e) Przeżycie wolne od progresji od momentu przyjęcia pierwszej dawki NIV.

f) Zgodnie z analizą warstwową przedstawioną w raporcie EMA: 0,87 [0,75; 1,02] (wynik uzyskany na podstawie analizy bez stratyfikacji).

Tabela 43.
Ryzyko progresji lub zgonu dla porównania NIV vs EVE

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Odsetek PFS	318/410 (78)	322/411 (78)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,05]

Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Tabela 44.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

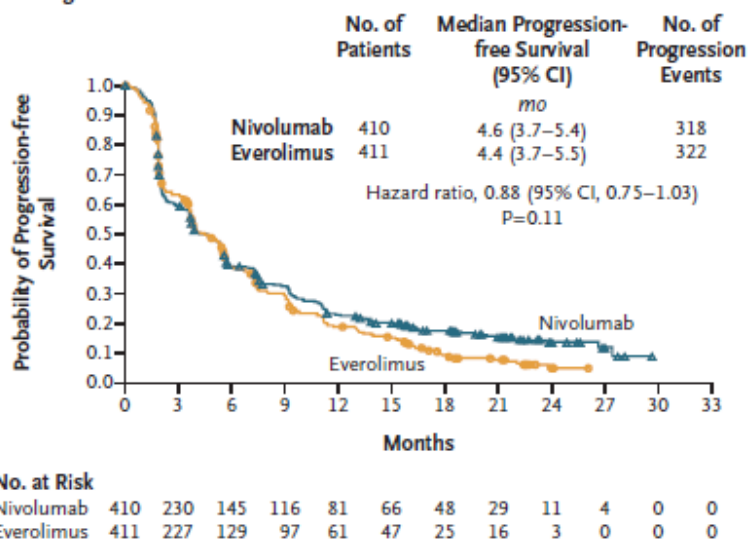
Czas od randomizacji	NIV		EVE	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
36 mies.	410	9% [6; 12]	411	2% [1; 4]
48 mies.	410	6% [4; 9]	411	1% [0; 3]
60 mies.	410	5% [3; 8]	411	1% [0; 3]

Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

Wykres 5.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza pośrednia)

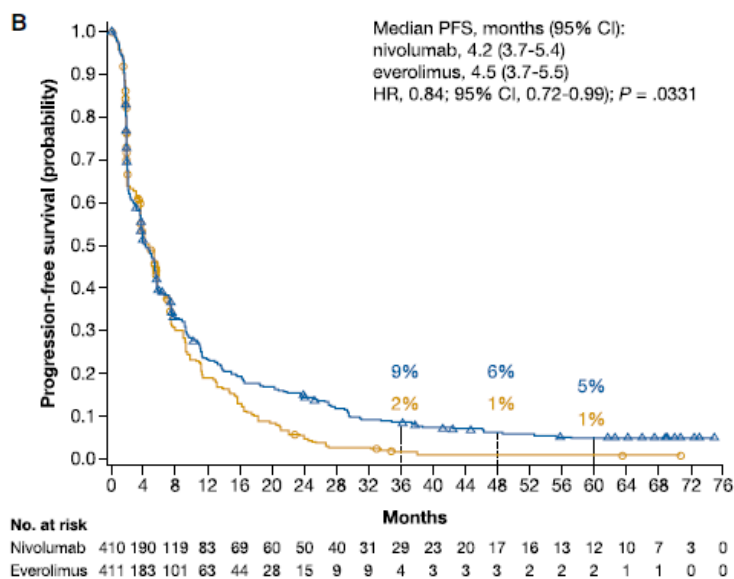
Kaplan–Meier Curve for Progression-free Survival



Źródło: Motzer 2015a. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Wykres 6.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (analiza finalna)



Źródło: Motzer 2020c. Minimalny okres obserwacji: 64 mies.

D.1.2.1 ANALIZA W WARSTWACH

Tabela 45.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

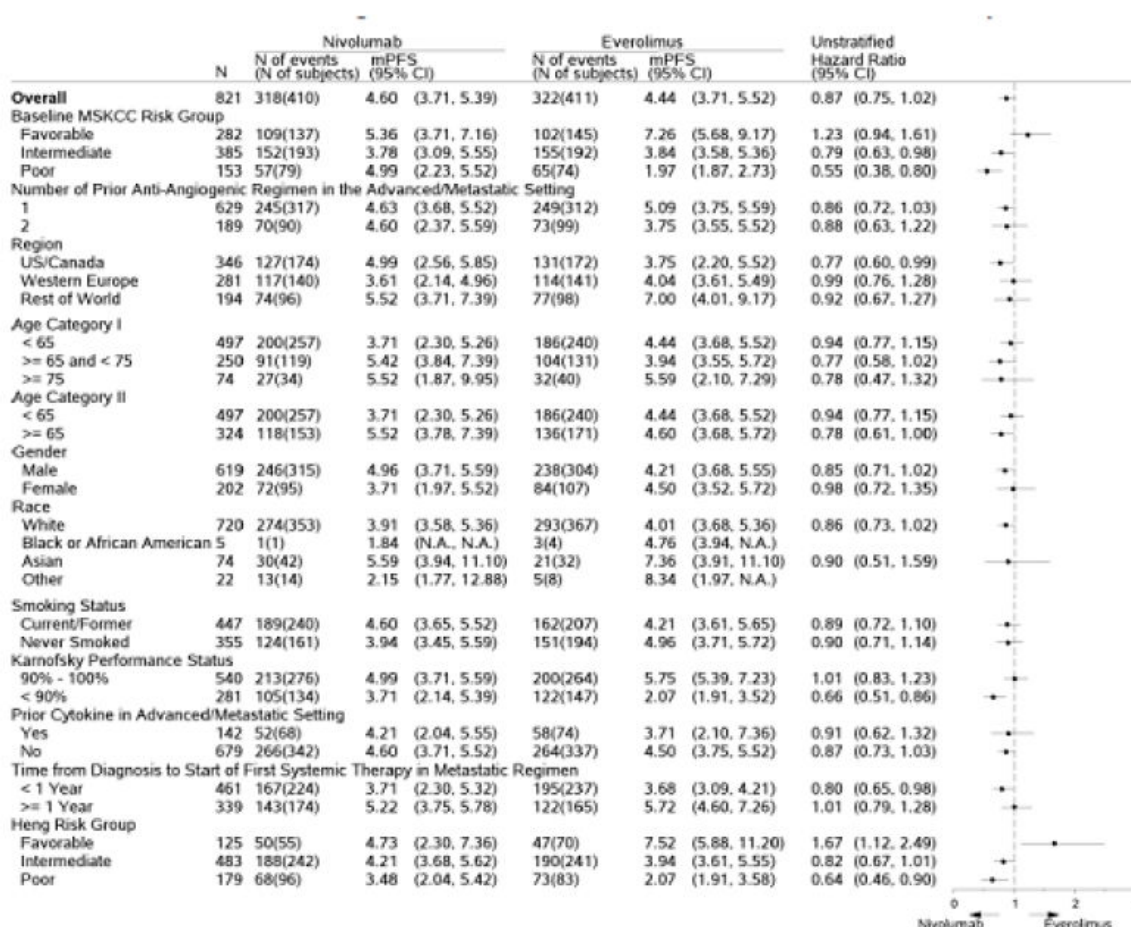
Podgrupa	NIV	EVE	NIV vs EVE	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	410	411	0,87 [0,75; 1,02]	x
Grupa ryzyka MSKCC				
Korzystne	137	145	1,23 [0,94; 1,61]	0,002

Podgrupa	NIV	EVE	NIV vs EVE		
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
	Pośrednie	193	192	0,79 [0,63; 0,98]	
	Złe	79	74	0,55 [0,38; 0,80]	
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF	1	317	312	0,86 [0,72; 1,03]	0,904
	2	90	99	0,88 [0,63; 1,22]	
Region	USA lub Kanada	174	172	0,77 [0,60; 0,99]	0,375
	Europa Wschodnia	140	141	0,99 [0,76; 1,28]	
	Pozostałe regiony	96	98	0,92 [0,67; 1,27]	
Wiek (1. kategoria)	<65 lat	257	240	0,94 [0,77; 1,15]	0,483
	od ≥65 lat do <75 lat	119	131	0,77 [0,58; 1,02]	
	≥75 lat	34	40	0,78 [0,47; 1,32]	
Wiek (2. kategoria)	<65 lat	257	240	0,94 [0,77; 1,15]	0,253
	≥65 lat	153	171	0,78 [0,61; 1,00]	
Płeć	Kobiety	95	107	0,98 [0,72; 1,35]	0,449
	Mężczyźni	315	304	0,85 [0,71; 1,02]	
Rasa	Biała	353	367	0,86 [0,73; 1,02]	0,881
	Czarna lub Afroamerykanie	1	4	bd	
	Azjatycka	42	32	0,90 [0,51; 1,59]	
	Inna	14	8	bd	
Palenie tytoniu	Obecnie lub w przeszłości	240	207	0,89 [0,72; 1,10]	0,945
	Nigdy	161	194	0,90 [0,71; 1,14]	
KPS	90–100%	276	264	1,01 [0,83; 1,23]	0,012
	<90%	134	147	0,66 [0,51; 0,86]	
Wcześniejsza terapia cytokinami	Tak	68	74	0,91 [0,62; 1,32]	0,829
	Nie	342	337	0,87 [0,73; 1,03]	
Czas od diagnozy do rozpoczęcia 1. linii terapii systemowej	<1 rok	224	237	0,80 [0,65; 0,98]	0,143
	≥1 rok	174	165	1,01 [0,79; 1,28]	
Grupa ryzyka IMDC	Korzystne	55	70	1,67 [1,12; 2,49]	0,001
	Pośrednie	242	241	0,82 [0,67; 1,01]	
	Złe	96	83	0,64 [0,46; 0,90]	

Dane z raportu EMA. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Wykres 7.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC



Źródło: raport EMA. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

D.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 46.

Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Populacja ogólna						
	14 mies.	103/410 (25%)	22/411 (5%)	4,69 [3,02; 7,28] OR = 5,98 [3,68; 9,72]^a	NNT = 6 [5; 7]	<0,001^a
	26 mies. ^c	105/410 (26%)	22/411 (5%)	4,78 [3,09; 7,42]	NNT = 5 [4; 7]	bd
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	36 mies. ^d	105/410 (26%)	22/411 (5%)	4,78 [3,09; 7,42]	NNT = 5 [4; 7]	bd
	51 mies. ^e	105/410 (26%)	23/411 (6%)	4,58 [2,98; 7,03] OR = 5,79 [3,60; 9,32]^a	NNT = 5 [5; 7]	<0,0001^a
	64 mies. ^f	94/410 (23%)	17/411 (4%)	5,54 [3,37; 9,12]	NNT = 6 [5; 7]	<0,0001^a

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	NIV		EVE		RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)	N	Mediana (zakres)			
OR = 6,86 [4,01; 11,74]^a								
Odpowiedź całkowita (CR)	14 mies.	4/410 (1%)	2/411 (<1%)	2,00	[0,37; 10,89]	0,005	[-0,01; 0,02]	bd
	64 mies. ^f	4/410 (1%)	2/411 (<1%)	2,00	[0,37; 10,89]	0,005	[-0,01; 0,02]	bd
Odpowiedź częściowa (PR)	14 mies.	99/410 (24%)	20/411 (5%)	4,96	[3,13; 7,87]	NNT = 6	[5; 7]	bd
	64 mies. ^f	90/410 (22%)	15/411 (4%)	6,01	[3,54; 10,21]	NNT = 6	[5; 8]	bd
Stabilna choroba	14 mies.	141/410 (34%)	227/411 (55%)	0,62	[0,53; 0,73]	NNH = 5	[4; 8]	bd
	64 mies. ^f	140/410 (34%)	224/411 (55%)	0,63	[0,53; 0,74]	NNH = 4	[3; 7]	bd
Progresja choroby	14 mies.	143/410 (35%)	114/411 (28%)	1,26	[1,02; 1,54]	NNH = 14	[7; 122]	bd
	64 mies. ^f	142/410 (35%)	106/411 (26%)	1,34	[1,09; 1,66]	NNH = 11	[6; 38]	bd
Odpowiedź niemożliwa do określenia/nieznana	64 mies. ^f	34/410 (8%)	64/411 (16%)	0,53	[0,36; 0,79]	ND		bd
Pacjenci leczeni w trzeciej linii (2 uprzednie terapie antyangiogenne)^b								
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	14 mies.	25/90 (28%)	5/99 (5%)	5,50	[2,20; 13,76]	NNT = 5	[4; 8]	bd

a) Wartości raportowane w publikacji.

b) Dane z publikacji Escudier 2017b – analiza na podstawie danych uzyskanych z kart obserwacji klinicznej (ang. *case report form*).

c) Dane z publikacji Plimack 2016.

d) Dane z publikacji Sharma 2018a. Okres obserwacji wynosił 3 lata, mediana okresu obserwacji wynosiła 24 mies. oraz 19 mies. odpowiednio dla grup NIV oraz EVE.

e) Dane z publikacji Motzer 2020b.

f) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

Tabela 47.

Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	NIV		EVE	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie [miesiące]	14 mies.	103	3,5 (1,4–24,8)	22	3,7 (1,5–11,2)
	64 mies. ^e	94	3,5 (bd)	17	3,7 (bd)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [miesiące]	14 mies. ^a	103	12,0 (0,0–27,6)	22	12,0 (0,0–22,2)
	26 mies. ^b	105	12,0 (bd)	22	12,0 (bd)
	36 mies. ^c	105	12,3 (bd)	22	12,0 (bd)
	51 mies. ^d	105	12,9 (9,2–18,2)	23	11,3 (5,4–18,7)
	64 mies. ^e	94	18,2 (12,9–25,8)	17	14,0 (8,3–19,2)

a) U pacjentów, u których nie wystąpiła progresja lub zgon, czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do czasu ucięcia.

b) Dane z publikacji Plimack 2016.

c) Dane z publikacji Sharma 2018a. Okres obserwacji wynosił 3 lata, mediana okresu obserwacji wynosiła 24 mies. oraz 19 mies. odpowiednio dla grup NIV oraz EVE.

d) Dane z publikacji Motzer 2020b.

e) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

D.1.4. Bezpieczeństwo terapii

D.1.4.1 AE UZNANE ZA ZWIĄZANE Z LECZENIEM

Tabela 48.

AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.				
TRAE ogółem	319/406 (79%)	349/397 (88%)	0,89 [0,84; 0,95]	NNT = 11 [7; 24]
TRAE 3–4. stopnia	76/406 (19%)	145/397 (37%)	0,51 [0,40; 0,65]	NNT = 6 [5; 9]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	31/406 (8%)	52/397 (13%)	0,58 [0,38; 0,89]	NNT = 19 [11; 80]
TRAE prowadzące do zgonu	0/406 (0%)	2/397 (1%)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^a				
TRAE ogółem	327/406 (81%)	353/397 (89%)	0,91 [0,85; 0,96]	NNT = 12 [8; 30]
TRAE 3–4. stopnia	87/406 (21%)	146/397 (37%)	0,58 [0,46; 0,73]	NNT = 7 [5; 11]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	39/406 (10%)	50/397 (13%)	0,76 [0,51; 1,13]	-0,03 [-0,07; 0,01]
TRAE prowadzące do zgonu	0/406 (0%)	2/397 (1%)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]

Raportowano wyłącznie dane z publikacji głównej (minimalny okres obserwacji: 14 mies.), a także dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

a) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

Tabela 49.

Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.				
Anemia	32/406 (8%)	94/397 (24%)	0,33 [0,23; 0,49]	NNT = 7 [5; 10]
Biegunka	50/406 (12%)	84/397 (21%)	0,58 [0,42; 0,80]	NNT = 12 [8; 27]
Duszność	30/406 (7%)	51/397 (13%)	0,58 [0,37; 0,88]	NNT = 19 [11; 78]
Hiperglikemia	9/406 (2%)	46/397 (12%)	0,19 [0,09; 0,39]	NNT = 11 [8; 17]
Hipertryglicydemia	5/406 (1%)	64/397 (16%)	0,08 [0,03; 0,19]	NNT = 7 [6; 9]
Kaszel	36/406 (9%)	77/397 (19%)	0,46 [0,32; 0,66]	NNT = 10 [7; 18]
Krwawienie z nosa	3/406 (1%)	41/397 (10%)	0,07 [0,02; 0,23]	NNT = 11 [8; 16]
Nudności	57/406 (14%)	66/397 (17%)	0,84 [0,61; 1,17]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Obrzęk obwodowy	17/406 (4%)	56/397 (14%)	0,30 [0,18; 0,50]	NNT = 11 [8; 17]
Obniżony apetyt	48/406 (12%)	82/397 (21%)	0,57 [0,41; 0,79]	NNT = 12 [8; 27]
Świąd	57/406 (14%)	39/397 (10%)	1,43 [0,97; 2,10]	0,04 [-0,003; 0,09]
Wysypka	41/406 (10%)	79/397 (20%)	0,51 [0,36; 0,72]	NNT = 11 [7; 21]

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Zaburzenia smaku	11/406 (3%)	51/397 (13%)	0,21 [0,11; 0,40]	NNT = 10 [8; 16]
Zapalenie jamy ustnej	8/406 (2%)	117/397 (29%)	0,07 [0,03; 0,14]	NNT = 4 [4; 5]
Zapalenie płuc	16/406 (4%)	58/397 (15%)	0,27 [0,16; 0,46]	NNT = 10 [7; 15]
Zapalenie śluzówki	11/406 (3%)	75/397 (19%)	0,14 [0,08; 0,27]	NNT = 7 [5; 9]
Zmęczenie	134/406 (33%)	134/397 (34%)	0,98 [0,80; 1,19]	-0,01 [-0,07; 0,06]
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^b				
Zmęczenie	142/406 (35%)	139/397 (35%)	1,00 [0,83; 1,21]	-0,00 [-0,07; 0,07]
Zapalenie jamy ustnej	12/406 (3%)	119/397 (30%)	0,10 [0,06; 0,18]	NNT = 4 [4; 5]
Anemia	32/406 (8%)	95/397 (24%)	0,33 [0,23; 0,48]	NNT = 7 [5; 10]
Biegunka	57/406 (14%)	83/397 (21%)	0,67 [0,49; 0,91]	NNT = 15 [9; 62]
Obniżony apetyt	49/406 (12%)	83/397 (21%)	0,58 [0,42; 0,80]	NNT = 12 [8; 27]
Wysypka	45/406 (11%)	79/397 (20%)	0,56 [0,40; 0,78]	NNT = 12 [8; 27]
Kaszel	37/406 (9%)	75/397 (19%)	0,48 [0,33; 0,70]	NNT = 11 [7; 20]
Zapalenie śluzówki	12/406 (3%)	75/397 (19%)	0,16 [0,09; 0,28]	NNT = 7 [5; 9]
Nudności	61/406 (15%)	67/397 (17%)	0,89 [0,65; 1,22]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Hipertryglycemia	8/406 (2%)	64/397 (16%)	0,12 [0,06; 0,25]	NNT = 8 [6; 10]
Zapalenie płuc	20/406 (5%)	56/397 (14%)	0,35 [0,21; 0,57]	NNT = 11 [8; 20]
Obrzęk obwodowy	20/406 (5%)	56/397 (14%)	0,35 [0,21; 0,57]	NNT = 11 [8; 20]
Duszność	32/406 (8%)	52/397 (13%)	0,60 [0,40; 0,91]	NNT = 20 [11; 102]
Hiperglikemia	4/406 (1%)	52/397 (13%)	0,08 [0,03; 0,21]	NNT = 9 [7; 12]
Krwawienie z nosa	2/406 (<1%)	44/397 (11%)	0,04 [0,01; 0,18]	NNT = 10 [8; 14]
Świąd	65/406 (16%)	40/397 (10%)	1,59 [1,10; 2,30]	NNH = 16 [9; 77]
Zaburzenia smaku	4/406 (1%)	36/397 (9%)	0,11 [0,04; 0,30]	NNT = 13 [10; 20]

Raportowano wyłącznie dane z publikacji głównej (minimalny okres obserwacji: 14 mies.), a także dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

a) Raportowano TRAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

b) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies. Raportowano TRAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

Tabela 50.
Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) 3–4. stopnia dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.^a				
Anemia	7/406 (2%)	31/397 (8%)	0,22 [0,10; 0,50]	NNT = 17 [12; 32]
Biegunka	5/406 (1%)	5/397 (1%)	0,98 [0,29; 3,35]	-0,0003 [-0,02; 0,02]
Duszność	3/406 (1%)	2/397 (1%)	1,47 [0,25; 8,73]	0,002 [-0,01; 0,01]
Hiperglikemia	5/406 (1%)	15/397 (4%)	0,33 [0,12; 0,89]	NNT = 40 [22; 260]
Hipertryglycemia	0/406 (0%)	20/397 (5%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 20 [14; 36]

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Kaszel	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Krwawienie z nosa	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Nudności	1/406 (<1%)	3/397 (1%)	0,33 [0,03; 3,12]	-0,01 [-0,01; 0,005]
Obrzęk obwodowy	0/406 (0%)	2/397 (1%)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]
Obniżony apetytu	2/406 (<1%)	4/397 (1%)	0,49 [0,09; 2,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Świąd	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Wysypka	2/406 (<1%)	3/397 (1%)	0,65 [0,11; 3,88]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia smaku	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	0/406 (0%)	17/397 (4%)	0,03 [0,00; 0,46]	NNT = 24 [16; 45]
Zapalenie płuc	6/406 (1%)	11/397 (3%)	0,53 [0,20; 1,43]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie śluzówki	0/406 (0%)	12/397 (3%)	0,04 [0,002; 0,66]	NNT = 34 [21; 79]
Zmęczenie	10/406 (2%)	11/397 (3%)	0,89 [0,38; 2,07]	-0,003 [-0,03; 0,02]
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^b				
Zmęczenie	12/406 (3%)	12/397 (3%)	0,98 [0,44; 2,15]	-0,001 [-0,02; 0,02]
Zapalenie jamy ustnej	0/406 (0%)	16/397 (4%)	0,03 [0,002; 0,49]	NNT = 25 [17; 49]
Anemia	8/406 (2%)	36/397 (9%)	0,22 [0,10; 0,46]	NNT = 15 [10; 26]
Biegunka	4/406 (1%)	4/397 (1%)	0,98 [0,25; 3,88]	-0,0002 [-0,01; 0,01]
Obniżony apetyt	2/406 (<1%)	4/397 (1%)	0,49 [0,09; 2,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Wysypka	2/406 (<1%)	1/397 (<1%)	1,96 [0,18; 21,48]	0,002 [-0,01; 0,01]
Kaszel	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Zapalenie śluzówki	0/406 (0%)	12/397 (3%)	0,04 [0,002; 0,66]	NNT = 34 [21; 79]
Nudności	0/406 (0%)	1/397 (<1%)	0,33 [0,01; 7,98]	-0,003 [-0,01; 0,004]
Hipertryglicydemia	0/406 (0%)	20/397 (5%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 20 [14; 36]
Zapalenie płuc	8/406 (2%)	12/397 (3%)	0,65 [0,27; 1,58]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Obrzęk obwodowy	0/406 (0%)	1/397 (<1%)	0,33 [0,01; 7,98]	-0,003 [-0,01; 0,004]
Duszność	2/406 (<1%)	1/397 (<1%)	1,96 [0,18; 21,48]	0,002 [-0,01; 0,01]
Hiperglikemia	4/406 (1%)	16/397 (4%)	0,24 [0,08; 0,72]	NNT = 33 [20; 113]
Krwawienie z nosa	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Świąd	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND

Raportowano wyłącznie dane z publikacji głównej (minimalny okres obserwacji: 14 mies.), a także dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

a) Raportowano TRAE 3–4. stopnia spośród TRAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

b) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies. Raportowano TRAE 3–4. stopnia spośród TRAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

D.1.4.2 AE BEZ WZGLĘDU NA ZWIĄZEK Z PRZYJMOWANYM LECZENIEM

Tabela 51.

AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
AE ogółem	398/406 (98%)	381/397 (96%)	1,02 [0,997; 1,05]	0,02 [-0,003; 0,04]
AE 3–4. stopnia	227/406 (56%)	246/397 (62%)	0,90 [0,80; 1,01]	-0,06 [-0,13; 0,01]
SAE ogółem ^a	194/406 (48%)	173/397 (44%)	1,10 [0,94; 1,28]	0,04 [-0,03; 0,11]
SAE 3–4. stopnia ^a	148/406 (36%)	116/397 (29%)	1,25 [1,02; 1,52]	NNH = 13 [7; 131]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	65/406 (16%)	75/397 (19%)	0,85 [0,63; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]
AE prowadzące do zgonu w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku	19/406 (5%)	34/397 (9%)	0,55 [0,32; 0,94]	NNT = 26 [14; 223]

Dane z raportu FDA, chyba że zaznaczono inaczej. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

a) Dane z raportu EMA.

Tabela 52.

Szczegółowe AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV*	EVE*	RR [95% CI]*	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Zmęczenie ^a	227/406 (56%)	226/397 (57%)	0,98 [0,87; 1,11]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Gorączka	69/406 (17%)	79/397 (20%)	0,85 [0,64; 1,14]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Mokry kaszel	138/406 (34%)	151/397 (38%)	0,89 [0,74; 1,08]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Duszność wysiłkowa	110/406 (27%)	123/397 (31%)	0,87 [0,70; 1,09]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Infekcje górnych dróg oddechowych ^b	73/406 (18%)	44/397 (11%)	1,62 [1,15; 2,30]	NNH = 14 [8; 48]
Nudności	114/406 (28%)	115/397 (29%)	0,97 [0,78; 1,21]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Biegunka ^c	102/406 (25%)	127/397 (32%)	0,79 [0,63; 0,98]	NNT = 15 [8; 158]
Zaparcia	93/406 (23%)	71/397 (18%)	1,28 [0,97; 1,69]	0,05 [-0,01; 0,11]
Wymioty	65/406 (16%)	64/397 (16%)	0,99 [0,72; 1,36]	-0,001 [-0,05; 0,05]
Wysypka ^d	114/406 (28%)	143/397 (36%)	0,78 [0,64; 0,96]	NNT = 13 [7; 67]
Świąd	77/406 (19%)	56/397 (14%)	1,34 [0,98; 1,84]	0,05 [-0,003; 0,10]
Zmniejszenie apetytu	93/406 (23%)	119/397 (30%)	0,76 [0,61; 0,97]	NNT = 15 [8; 102]
Ból stawów	81/406 (20%)	56/397 (14%)	1,41 [1,04; 1,93]	NNH = 16 [9; 150]
Ból pleców	85/406 (21%)	64/397 (16%)	1,30 [0,97; 1,74]	0,05 [-0,01; 0,10]

Dane z raportu FDA. Raportowano AE występujące u >15% pacjentów z grupy NIV.

Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

* Wyniki obliczone na podstawie zaokrąglonych wartości odnoszących się do odsetka chorych ze zdarzeniem raportowanych przez FDA.

a) W tym astenia, zmęczenie, zmniejszona aktywność, złe samopoczucie.

b) W tym zapalenie zatok, zapalenie krtani, infekcja wirusowa.

c) W tym zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, niezżyt żołądka i jelit.

d) W tym zapalenie skóry, trądzik, wysypka rumieniowa, wysypka ogółem, wysypka plamista, wysypka grudkowata, swędząca wysypka, rumień i rumień wielopostaciowy.

Tabela 53.
Szczegółowe AE 3–4. stopnia bez względu na związek z leczeniem dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Zmęczenie ^a	24/406 (6%)	28/397 (7%)	0,84 [0,49; 1,42]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Gorączka	3/406 (1%)	3/397 (1%)	0,98 [0,20; 4,82]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Mokry kaszel	0/406 (0%)	2/397 (1%)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]
Duszność wysiłkowa	12/406 (3%)	8/397 (2%)	1,47 [0,61; 3,55]	0,01 [-0,01; 0,03]
Infekcje górnych dróg oddechowych ^b	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Nudności	2/406 (<1%)	4/397 (1%)	0,49 [0,09; 2,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Biegunka ^c	9/406 (2%)	7/397 (2%)	1,26 [0,47; 3,34]	0,005 [-0,01; 0,02]
Zaparcia	2/406 (<1%)	2/397 (1%)	0,98 [0,14; 6,91]	-0,0001 [-0,01; 0,01]
Wymioty	2/406 (<1%)	2/397 (1%)	0,98 [0,14; 6,91]	-0,0001 [-0,01; 0,01]
Wysypka ^d	6/406 (1%)	4/397 (1%)	1,47 [0,42; 5,16]	0,005 [-0,01; 0,02]
Świąd	0/406 (0%)	0/397 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie apetytu	5/406 (1%)	6/397 (2%)	0,81 [0,25; 2,65]	-0,003 [-0,02; 0,01]
Ból stawów	4/406 (1%)	2/397 (1%)	1,96 [0,36; 10,62]	0,005 [-0,01; 0,02]
Ból pleców	14/406 (3%)	11/397 (3%)	1,24 [0,57; 2,71]	0,01 [-0,02; 0,03]

Dane z raportu FDA. Raportowano AE 3–4. stopnia spośród AE występujących u >15% pacjentów z grupy NIV.
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

a) W tym astenia, zmęczenie, zmniejszona aktywność, złe samopoczucie.

b) W tym zapalenie zatok, zapalenie krtani, infekcja wirusowa.

c) W tym zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, niezżyt żołądka i jelit.

d) W tym zapalenie skóry, trądzik, wysypka rumieniowa, wysypka ogółem, wysypka plamista, wysypka grudkowata, swędząca wysypka, rumień i rumień wielopostaciowy.

D.1.5. Jakość życia

D.1.5.1 ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA (KWESTIONARIUSZE FKSI-DRS ORAZ EQ-5D)

Tabela 54.
Mediana zmiany jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Okres obserwacji	NIV		EVE		P dla porównania pomiędzy grupami
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
Baseline	361	31 [bd]	343	31 [bd]	bd
4 tyg.	335	0 [-13 ; 11]	316	-1 [-20 ; 19]	<0,001
8 tyg.	303	0 [-13 ; 14]	270	-1 [-19 ; 16]	<0,001
12 tyg.	268	0 [-19 ; 17]	219	-1 [-18 ; 19]	<0,001
16 tyg.	237	0 [-16 ; 13]	191	-1 [-17 ; 16]	<0,001
20 tyg.	209	0 [-11 ; 16]	157	-1 [-16 ; 16]	<0,001
24 tyg.	187	0 [-10 ; 15]	143	-1 [-13 ; 16]	<0,001
28 tyg.	165	0 [-9 ; 12]	122	-1 [-13 ; 14]	<0,001

Okres obserwacji	NIV		EVE		P dla porównania pomiędzy grupami
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
32 tyg.	160	1 [-9 ; 15]	102	-1 [-17 ; 17]	<0,001
36 tyg.	145	1 [-15 ; 18]	97	-1 [-11 ; 15]	<0,001
40 tyg.	133	1 [-11 ; 11]	87	-1 [-12 ; 20]	<0,001
44 tyg.	120	1 [-11 ; 16]	74	-1 [-10 ; 18]	<0,001
48 tyg.	113	1 [-9 ; 17]	73	-1 [-12 ; 25]	<0,001
52 tyg.	98	1 [-9 ; 17]	63	0 [-10 ; 20]	<0,001
56 tyg.	91	1 [-7 ; 17]	58	-1 [-17 ; 17]	<0,001
60 tyg.	90	1 [-10 ; 17]	49	-1 [-10 ; 20]	<0,001
64 tyg.	82	1 [-9 ; 16]	44	-1 [-8 ; 21]	<0,001
68 tyg.	73	2 [-7 ; 18]	35	-1 [-10 ; 22]	<0,001
72 tyg.	64	1 [-6 ; 16]	30	0 [-10 ; 9]	0,001
76 tyg.	60	1 [-9 ; 16]	28	0 [-10 ; 19]	0,011
80 tyg.	54	2 [-5 ; 11]	24	-1 [-10 ; 25]	0,003
84 tyg.	45	1,5 [-6 ; 16]	21	0 [-15 ; 24]	0,002
88 tyg.	44	2 [-6 ; 16]	15	0 [-12 ; 22]	0,005
92 tyg.	31	3 [-4 ; 18]	12	-1 [-12 ; 21]	0,012
96 tyg.	30	2 [-1 ; 7]	12	-2,5 [-12 ; 20]	0,003
100 tyg.	26	3 [-2 ; 10]	9	-3 [-12 ; 12]	0,002
104 tyg.	20	2 [-1 ; 16]	9	-2 [-7 ; 15]	0,019

Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Tabela 55.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza FKSI-DRS w skali ogólnej jakości życia oraz poszczególnych domen względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Domena	NIV vs EVE	
	MD [95% CI]	P dla porównania pomiędzy grupami
FKSI-DRS ogółem*	1,6 [1,4; 1,9]	<0,001
Utrata energii**	-0,34 [-0,39; -0,29]	<0,001
Ból**	-0,10 [-0,16; -0,05]	<0,001
Spadek masy ciała**	-0,24 [-0,27; -0,20]	<0,001
Ból kości**	-0,05 [-0,10; -0,01]	0,023
Zmęczenie**	-0,31 [-0,36; -0,25]	<0,001
Duszność**	-0,31 [-0,36; -0,27]	<0,001
Kaszel**	-0,23 [-0,27; -0,19]	<0,001
Gorączka**	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,001
Krwiomocz**	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,002

MD – różnica średnich (ang. *mean difference*)

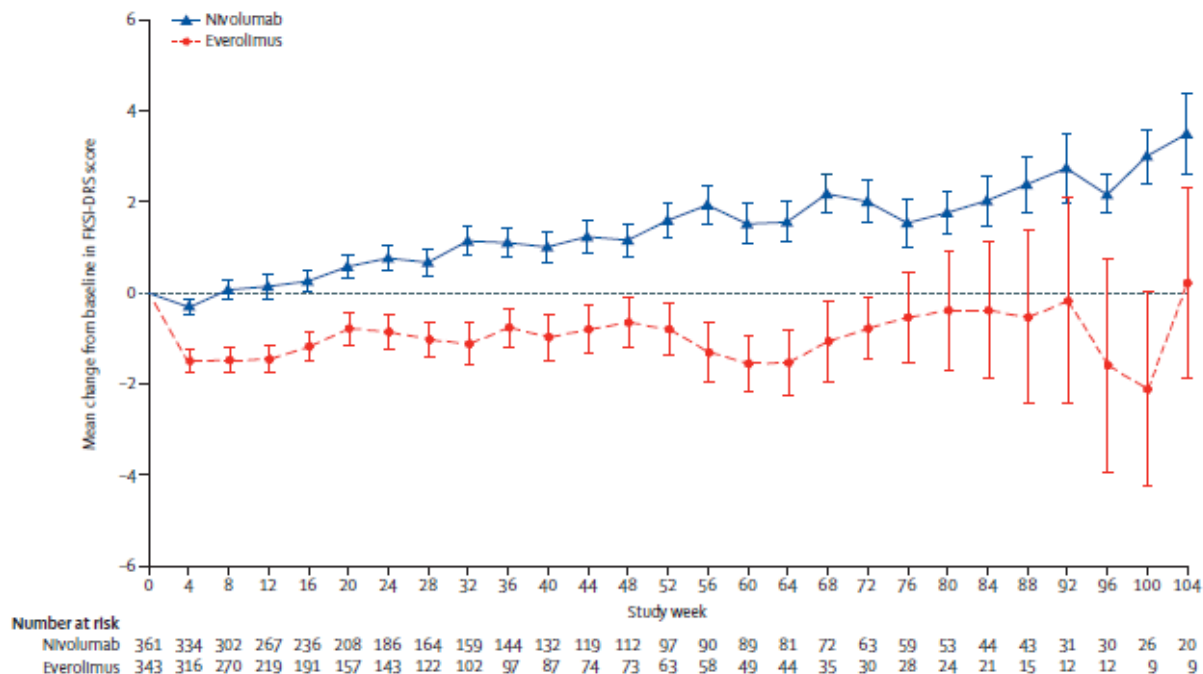
Dane z publikacji Cella 2016a. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

* Wynik w zakresie 0–36 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

** Wynik w zakresie 0–4 punktów. Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Wykres 8.

Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

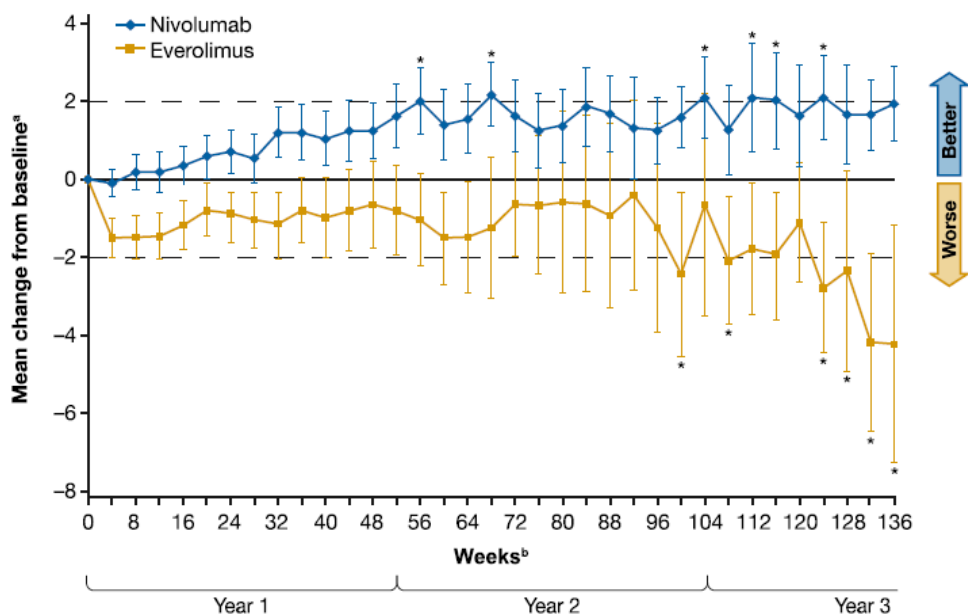


Źródło: Cella 2016a. Minimalny okres obserwacji: 14 mies.

Wynik w zakresie 0–36 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Wykres 9.

Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

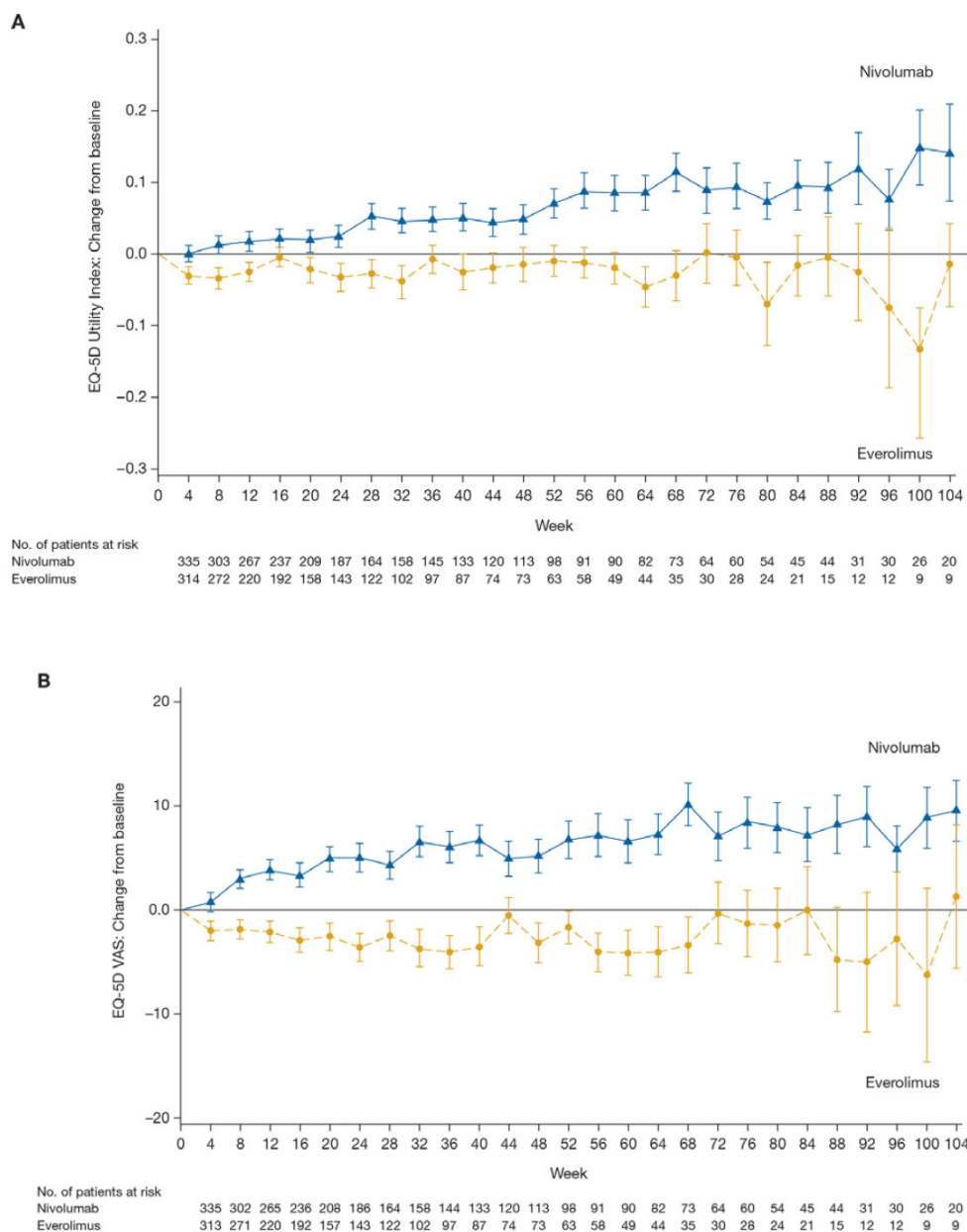


Źródło: Motzer 2020c. Minimalny okres obserwacji: 64 mies.

Wynik w zakresie 0–36 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

* Gwiazdką oznaczono klinicznie istotną poprawę w przypadku NIV (wzrost wyniku o 2 punkty względem wartości początkowej) lub pogorszenie w przypadku EVE (spadek wyniku o 2 punkty względem wartości początkowej).

Wykres 10.
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC (wykres A: EQINDEX, wykres B: EQVAS)



Źródło: Cella 2016a. Minimalny okres obserwacji: 14 mies. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Wykres A: różnice między grupami NIV oraz EVE ($p < 0,05$) odnotowano w 8–12. tyg., 24–44. tyg., 52–68. tyg. oraz 80. tyg. badania.

Wykres B: różnice między grupami NIV oraz EVE ($p < 0,05$) odnotowano w 4–68. tyg., 76–80. tyg. oraz 88–92. tyg. badania.

D.1.6. Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii

Tabela 56.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	NIV	EVE
	n/N (%)	n/N (%)
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.		
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	4/410 (1%)	14/411 (4%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	406/410 (99%)	397/411 (97%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	339/406 (83%)	369/397 (93%)
Pacjenci kontynuujący terapię	67/406 (17%)	28/397 (7%)
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^a		
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	396/406 (98%)	395/397 (99%)

a) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

Tabela 57.

Zaprzestanie terapii dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Przyczyna zaprzestania terapii	NIV	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.				
Ogółem	339/406 (83%)	369/397 (93%)	0,90 [0,85; 0,95]	NNT = 11 [8; 20]
Progresja choroby	285/406 (70%)	273/397 (69%)	1,02 [0,93; 1,12]	0,01 [-0,05; 0,08]
Toksyczność leku (ang. <i>study drug toxicity</i>)	35/406 (9%)	53/397 (13%)	0,65 [0,43; 0,97]	NNT =22 [12; 244]
AE uznane za niezwiązane z leczeniem (ang. <i>AE unrelated to study drug</i>)	9/406 (2%)	14/397 (4%)	0,63 [0,28; 1,44]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^a				
Ogółem	396/406 (98%)	395/397 (99%)	0,98 [0,96; 0,997]	NNT = 52 [28; 335]
Progresja choroby	317/406 (78%)	294/397 (74%)	1,05 [0,98; 1,14]	0,04 [-0,02; 0,10]
Toksyczność leku (ang. <i>study drug toxicity</i>)	45/406 (11%)	52/397 (13%)	0,85 [0,58; 1,23]	-0,02 [-0,07; 0,02]
AE uznane za niezwiązane z leczeniem (ang. <i>AE unrelated to study drug</i>)	12/406 (3%)	14/397 (4%)	0,84 [0,39; 1,79]	-0,01 [-0,03; 0,02]

a) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

Tabela 58.

Pozostałe przyczyny zaprzestania terapii dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Przyczyna zaprzestania terapii	NIV	EVE
	n/N (%)	n/N (%)
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.		
Decyzja pacjenta	5/406 (1%)	14/397 (4%)

Przyczyna zaprzestania terapii	NIV	EVE
	n/N (%)	n/N (%)
Inne	5/406 (1%)	11/397 (3%)
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^a		
Decyzja pacjenta	14/406 (3%)	20/397 (5%)
Inne	8/406 (2%)	15/397 (4%)

W tabeli przedstawiono jedynie przyczyny zaprzestania terapii nie ujęte w tabeli wyżej (Tabela 57).

a) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

D.1.7. Dalsze leczenie

Tabela 59.

Dalsze leczenie po zakończeniu terapii dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC

Rodzaj dalszej terapii	NIV	EVE
	n/N (%)	n/N (%)
Minimalny okres obserwacji: 14 mies.		
Ogółem	227/410 (55%)	260/411 (63%)
EVE	105/410 (26%)	ND
Aksyty nib	99/410 (24%)	149/411 (36%)
Pazopanib	37/410 (9%)	64/411 (16%)
Sorafenib	bd	38/411 (9%)
Anty PD-1	bd	7/411 (2%)
Minimalny okres obserwacji: 64 mies.^a		
Ogółem	276/410 (67%)	296/411 (72%)
EVE	143/410 (35%)	ND
NIV	ND	107/411 (26%) ^b
Aksyty nib	137/410 (33%)	169/411 (41%)
Kabozantynib	58/410 (14%)	bd
Pazopanib	50/410 (12%)	78/411 (19%)
Sorafenib	bd	45/411 (11%)
Sunitynib	bd	46/411 (11%)

a) Dane z publikacji Motzer 2020c. Mediana okresu obserwacji wynosiła 72 mies.

b) W tym pacjenci po cross-over do ramienia NIV. Wśród pacjentów, którzy przeszli do grupy NIV w ramach cross-over, a następnie otrzymali kolejne terapie, najczęściej stosowanymi lekami były: aksyty nib (57%), pazopanib (25%), kabozantynib (19%) oraz sunitynib (22%).

D.2. Porównanie EVE vs BSC

Na potrzeby porównania pośredniego metodą Büchera dla punktów końcowych dychotomicznych raportowano wyniki oraz wykonano obliczenia dla porównania BSC vs EVE.

D.2.1. Przeżycie całkowite

Tabela 60.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	EVE		BSC		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
bd (analiza pośrednia) ^a	272	NR [bd]	138	8,8 mies. [7,9; NR]	0,83 [0,50; 1,37]	0,23
bd (analiza finalna) ^b	277	14,8 mies. [bd]	139	14,4 mies. [bd]	0,87 [0,65; 1,15]	0,162
	277	bd	139	bd	0,60 [0,22; 1,65] ^c	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

c) Dane z publikacji Korhonen 2012 z uwzględnieniem korekty cross-over.

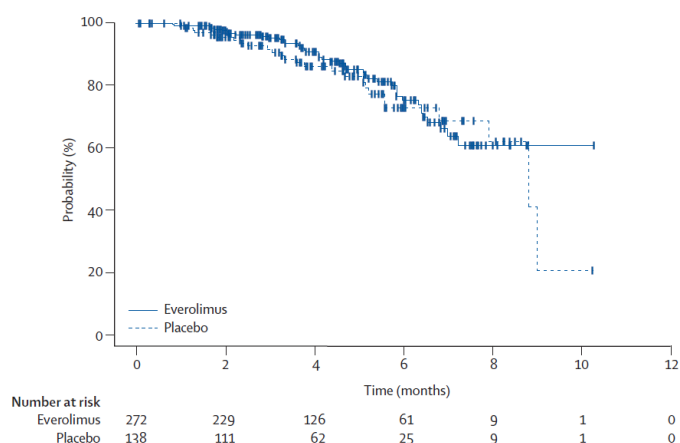
Tabela 61.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC – obliczenia własne (odwrócony wynik HR) na potrzeby porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC

Minimalny okres obserwacji	BSC vs EVE (HR [95% CI])
bd (analiza pośrednia) ^a	1,20 [0,73; 2,00]
bd (analiza finalna) ^b	1,15 [0,87; 1,54]
	1,67 [0,61; 4,55]

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

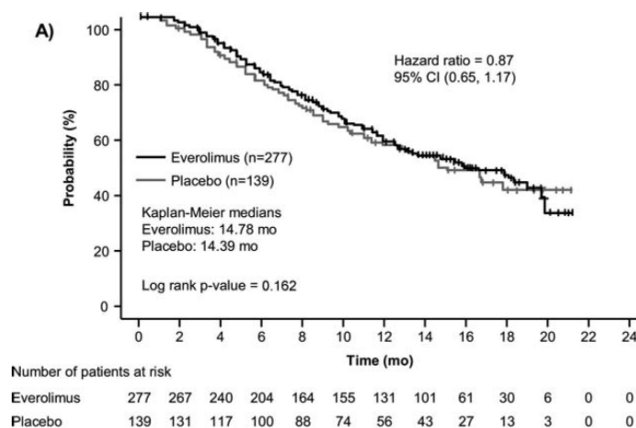
Wykres 11.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC (analiza pośrednia)



Źródło: Motzer 2008. Analiza pośrednia. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Wykres 12.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC (analiza finalna)



Źródło: Motzer 2010. Analiza finalna. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

D.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 62.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC

Minimalny okres obserwacji	Populacja	EVE		BSC		HR [95% CI]	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Ocena niezależnej komisji							
bd (analiza pośrednia) ^a	Ogólna	272	4,0 mies. [3,7; 5,5]	138	1,9 mies. [1,8; 1,9]	0,30 [0,22; 0,40]	<0,0001
bd (analiza finalna) ^b	Ogólna	277	4,9 mies. [4,0; 5,5]	139	1,9 mies. [1,8; 1,9]	0,33 [0,25; 0,43]	<0,001
Ocena badacza							
bd (analiza pośrednia) ^a	Ogólna	272	4,6 mies. [3,9; 5,5]	138	1,8 mies. [1,8; 1,9]	0,31 [0,24; 0,41]	<0,0001
bd (analiza finalna) ^b	Ogólna	277	5,5 mies. [4,6; 5,8]	139	1,9 mies. [1,8; 2,2]	0,32 [0,25; 0,41]	<0,001
		ND	ND	106	5,1 mies. [3,7; 7,6] ^c	ND	ND

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

c) Cross-over do grupy EVE.

Tabela 63.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC – obliczenia własne (odwrócony wynik HR) na potrzeby porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC

Minimalny okres obserwacji	Populacja	BSC vs EVE
		HR [95% CI]
Ocena niezależnej komisji		
bd (analiza pośrednia) ^a	Ogólna	3,33 [2,50; 4,55]
bd (analiza finalna) ^b	Ogólna	3,03 [2,33; 4,00]

Minimalny okres obserwacji	Populacja	BSC vs EVE
		HR [95% CI]
	Trzecia linia leczenia (2 uprzednie terapie antyangiogenne)	3,13 [1,85; 5,26]
Ocena badacza		
bd (analiza pośrednia) ^a	Ogólna	3,23 [2,44; 4,17]
bd (analiza finalna) ^b	Ogólna	3,13 [2,44; 4,00]

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Tabela 64.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC

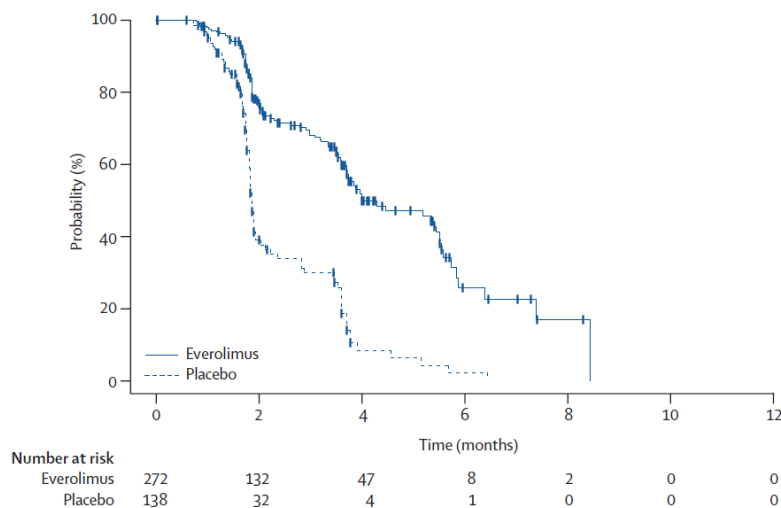
Czas od randomizacji	EVE		BSC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. ^a	272	26% [14; 37]	138	2% [0; 6]
10 mies. ^b	277	25% [bd]	139	ND

Ocena niezależnej komisji.

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

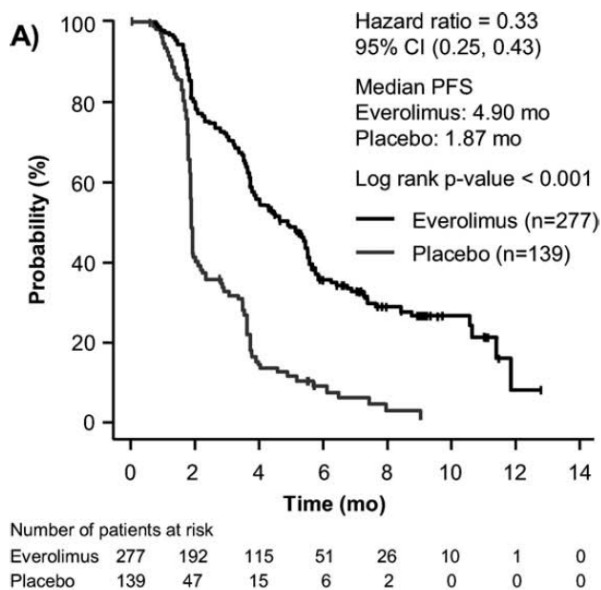
Wykres 13.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC – ocena niezależnej komisji (analiza pośrednia)



Źródło: Motzer 2008. Analiza pośrednia. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Wykres 14.

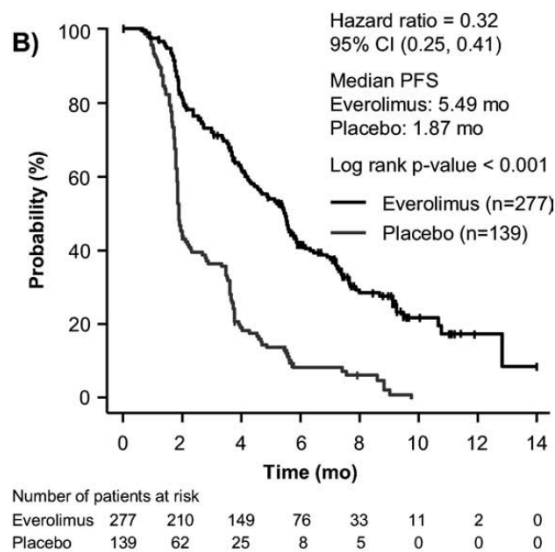
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC – ocena niezależnej komisji (analiza finalna)



Źródło: Motzer 2010. Analiza finalna. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Wykres 15.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC – ocena badacza (analiza finalna)



Źródło: Motzer 2010. Analiza finalna. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

D.2.2.1 ANALIZA W WARSTWACH

Tabela 65.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV vs EVE w terapii RCC – podgrupy ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF

Podgrupa		EVE	BSC	EVE vs BSC	
		N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		277	139	0,33 [0,25; 0,43]	x
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF	1	205	103	0,32 [0,24; 0,43]	1,000
	2	72	36	0,32 [0,19; 0,54]	

Dane z publikacji Calvo 2012.

D.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 66.

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNH [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	bd (analiza pośrednia) ^a	0/138 (0%)	3/272 (1%)	0,28 [0,01; 5,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	bd (analiza finalna) ^b	0/139 (0%)	5/277 (2%)	0,18 [0,01; 3,24]	-0,02 [-0,04; 0,001]	bd
Odpowiedź całkowita (CR)	bd (analiza pośrednia) ^a	0/138 (0%)	0/272 (0%)	ND	ND	bd
	bd (analiza finalna) ^b	0/139 (0%)	0/277 (0%)	ND	ND	bd
Odpowiedź częściowa (PR)	bd (analiza pośrednia) ^a	0/138 (0%)	3/272 (1%)	0,28 [0,01; 5,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	bd (analiza finalna) ^b	0/139 (0%)	5/277 (2%)	0,18 [0,01; 3,24]	-0,02 [-0,04; 0,001]	bd
Stabilna choroba*	bd (analiza pośrednia) ^a	44/138 (32%)	171/272 (63%)	0,51 [0,39; 0,66]	NNH = 3 [2; 4]	bd
	bd (analiza finalna) ^b	45/139 (32%)	185/277 (67%)	0,48 [0,38; 0,63]	NNH = 2 [2; 4]	bd
Progresja choroby	bd (analiza pośrednia) ^a	63/138 (46%)	53/272 (19%)	2,34 [1,73; 3,17]	NNH = 3 [2; 6]	bd
	bd (analiza finalna) ^c	74/139 (53%)	57/277 (21%)	2,59 [1,96; 3,42]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Odpowiedź niemożliwa do określenia/nieznana	bd (analiza pośrednia) ^a	31/138 (22%)	45/272 (17%)	1,36 [0,90; 2,04]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
	bd (analiza finalna) ^c	20/139 (14%)	30/277 (11%)	1,33 [0,78; 2,25]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd

* Stabilna choroba definiowana jako choroba utrzymująca się bez zmian przez co najmniej 56 dni.

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

c) Dane z raportu do badania odnalezionego na stronie producenta leku. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Tabela 67.
Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji	EVE		BSC	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie [miesiące]	bd	bd	bd	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [miesiące]	bd	bd	bd	bd	bd

D.2.4. Bezpieczeństwo terapii

D.2.4.1 AE uznane za związane z leczeniem

Tabela 68.
AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Analiza pośrednia^a				
TRAE ogółem	bd	bd	ND	ND
TRAE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	bd	bd	ND	ND
TRAE prowadzące do zgonu	bd	bd	ND	ND
Analiza finalna^b				
TRAE ogółem	bd	bd	ND	ND
TRAE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	bd	bd	ND	ND
TRAE prowadzące do zgonu	bd	bd	ND	ND

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Tabela 69.
Najczęściej występujące w ramieniu BSC szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE)

Punkt końcowy	BSC, n/N (%)
TRAE ogólne	
Zmęczenie	22/135 (16%)
Zapalenie jamy ustnej ^a	11/135 (8%)
Astenia	11/135 (8%)
Nudności	11/135 (8%)
Utrata łaknienia	8/135 (6%)
Nieprawidłowości laboratoryjne	

Punkt końcowy	BSC, n/N (%)
Anemia	103/135 (76%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	44/135 (33%)
Hipercholesterolemia	43/135 (32%)
Hipertriglicydemia	41/135 (30%)
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	40/135 (30%)

Analiza pośrednia. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC. W tabeli przedstawiono 5 najczęściej raportowanych TRAE z publikacji Motzer 2008.

a) Obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej oraz zapalenie jamy ustnej.

Tabela 70.
Szczegółowe AE związane z leczeniem (TRAE) 3. oraz 4. stopnia dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	TRAE 3. stopnia				TRAE 4. stopnia			
	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N (%)	n/N (%)		
TRAE ogólne								
Zapalenie jamy ustnej ^a	0/135 (0%)	9/269 (3%)	0,10 [0,01; 1,78]	NNT = 30 [18; 109]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Wysypka	0/135 (0%)	2/269 (<1%)	0,40 [0,02; 8,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	1/135 (<1%)	8/269 (3%)	0,25 [0,03; 1,97]	-0,02 [-0,05; 0,003]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Astenia	1/135 (<1%)	4/269 (1%)	0,50 [0,06; 4,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Biegunka	0/135 (0%)	4/269 (1%)	0,22 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,03; 0,004]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Utrata łaknienia	0/135 (0%)	1/269 (<1%)	0,66 [0,03; 16,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Nudności	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Zapalenie śluzówki	0/135 (0%)	3/269 (1%)	0,28 [0,01; 5,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Wymioty	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Kaszel	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Suchość skóry	0/135 (0%)	1/269 (<1%)	0,66 [0,03; 16,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Infekcje ^b	0/135 (0%)	6/269 (2%)	0,15 [0,01; 2,69]	NNT = 45 [24; 724]	0/135 (0%)	3/269 (1%)	0,28 [0,01; 5,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie płuc ^c	0/135 (0%)	8/269 (3%)	0,12 [0,01; 2,01]	NNT = 34 [19; 153]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Duszność	0/135 (0%)	4/269 (1%)	0,22 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,03; 0,004]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Nieprawidłowości laboratoryjne								
Anemia	7/135 (5%)	24/269 (9%)	0,58 [0,26; 1,31]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0/135 (0%)	1/269 (<1%)	0,66 [0,03; 16,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Hipercholesterolemia	0/135 (0%)	9/269 (3%)	0,10 [0,01; 1,78]	NNT = 30 [18; 109]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Hipertriglicydemia	0/135 (0%)	2/269 (<1%)	0,40 [0,02; 8,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	TRAE 3. stopnia				TRAE 4. stopnia			
	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N (%)	n/N (%)		
Hiperglikemia	2/135 (1%)	31/269 (12%)	0,13 [0,03; 0,53]	NNT = 10 [7; 18]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny	0/135 (0%)	1/269 (<1%)	0,66 [0,03; 16,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Limfopenia	7/135 (5%)	38/269 (14%)	0,37 [0,17; 0,80]	NNT = 12 [7; 30]	0/135 (0%)	4/269 (1%)	0,22 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,03; 0,004]
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	2/135 (1%)	2/269 (<1%)	1,99 [0,28; 13,99]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Hipofosfatemia	0/135 (0%)	12/269 (4%)	0,08 [0,005; 1,33]	NNT = 23 [14; 57]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Leukopenia	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND	1/135 (<1%)	0/269 (0%)	5,96 [0,24; 145,23]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	0/135 (0%)	1/269 (<1%)	0,66 [0,03; 16,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Trombocytopenia	0/135 (0%)	2/269 (<1%)	0,40 [0,02; 8,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/135 (<1%)	0/269 (0%)	5,96 [0,24; 145,23]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	0/135 (0%)	1/269 (<1%)	0,66 [0,03; 16,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Hipokalcemia	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND
Neutropenia	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND	0/135 (0%)	0/269 (0%)	ND	ND

Analiza pośrednia. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Raportowano TRAE 3. oraz 4. stopnia spośród TRAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

a) Obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej oraz zapalenie jamy ustnej.

b) Obejmuje wszystkie zgłoszone infekcje.

c) Obejmuje śródmiąższową chorobę płuc, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych oraz toksyczność płucną.

D.2.4.2 AE BEZ WZGLĘDU NA ZWIĄZEK Z PRZYJMOWANYM LECZENIEM

Tabela 71.

AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Analiza pośrednia^a				
AE ogółem^c	126/135 (93%)	257/269 (96%)	0,98 [0,93; 1,03]	-0,02 [-0,07; 0,03]
AE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
SAE ogółem^c	31/135 (23%)	110/269 (41%)	0,56 [0,40; 0,79]	NNT = 6 [4; 12]
SAE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
AE prowadzące do zaprzestania terapii	5/135 (4%)	28/269 (10%)	0,36 [0,14; 0,90]	NNT = 15 [9; 54]
AE prowadzące do zgonu w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku	bd	bd	ND	ND
Analiza finalna^b				
AE ogółem	bd	bd	ND	ND
AE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
SAE ogółem	bd	bd	ND	ND
SAE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
AE prowadzące do zaprzestania terapii	bd	bd	ND	ND
AE prowadzące do zgonu w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku	bd	bd	ND	ND

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

c) Dane z raportu EMA.

Tabela 72.

Najczęściej występujące w ramieniu BSC szczegółowe AE bez względu na związek z leczeniem

Punkt końcowy	BSC, n/N (%)
TRAE ogólne	
Zmęczenie	37/137 (27%)
Astenia	32/137 (23%)
Nudności	26/137 (19%)
Infekcje^a	25/137 (18%)
Kaszel	22/137 (16%)
Nieprawidłowości laboratoryjne	
Obniżenie stężenia hemoglobiny	108/137 (79%)
Zwiększenie stężenia cholesterolu	48/137 (35%)
Zwiększenie stężenia trójglicerydów	47/137 (34%)

Punkt końcowy	BSC, n/N (%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	47/137 (34%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	38/137 (28%)

Dane z publikacji Motzer 2010. Analiza finalna. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

W tabeli przedstawiono 5 najczęściej raportowanych AE z publikacji Motzer 2010.

a) Obejmuje wszystkie zgłoszone infekcje, w tym zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. *pneumonia*), aspergilozę, kandydozę i posocznicę.

Tabela 73.

Najczęściej występujące w ramieniu BSC szczegółowe AE 3. oraz 4. stopnia bez względu na związek z leczeniem

Punkt końcowy	BSC, n/N (%)	
	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia
TRAE ogólne		
Astenia	5/137 (4%)	0/137 (0%)
Zmęczenie	4/137 (3%)	1/137 (<1%)
Duszność	4/137 (3%)	0/137 (0%)
Infekcje ^a	2/137 (1%)	0/137 (0%)
Utrata łaknienia	1/137 (<1%)	0/137 (0%)
Obrzęk obwodowy	1/137 (<1%)	0/137 (0%)
Ból głowy	1/137 (<1%)	0/137 (0%)
Nieprawidłowości laboratoryjne		
Obniżenie stężenia hemoglobiny	7/137 (5%)	1/137 (<1%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	7/137 (5%)	0/137 (0%)
Zwiększenie stężenia glukozy	2/137 (1%)	0/137 (0%)

Dane z publikacji Motzer 2010. Analiza finalna. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

W tabeli przedstawiono wszystkie AE 3. oraz 4. stopnia z publikacji Motzer 2010.

a) Obejmuje wszystkie zgłoszone infekcje, w tym zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. *pneumonia*), aspergilozę, kandydozę i posocznicę.

D.2.5. Jakość życia

W badaniu RECORD-1 jakość życia raportowano przy użyciu kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EORTC QLQ-C30. Z uwagi na to, że w badaniu CheckMate 025 dla NIV nie raportowano wyników jakości życia przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odstąpiono od ekstrakcji tych wyników.

D.2.5.1 CZAS DO POGORSZENIA JAKOŚCI ŻYCIA (KWESTIONARIUSZ FKSI-DRS)

Tabela 74.

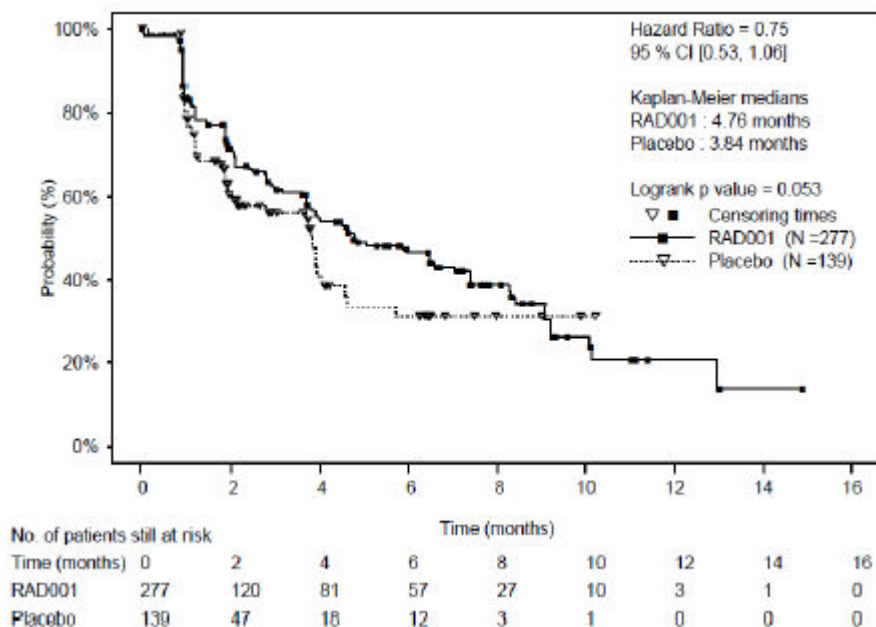
Czas do pogorszenia jakości życia^a w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC

Parametr	EVE		BSC		EVE vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
FKSI-DRS	bd	bd	bd	bd	0,82 [0,57; 1,18] ^a	bd
	277	4,76 mies. [bd]	139	3,84 mies. [bd]	0,75 [0,53; 1,06] ^b	0,053

- a) Dane z publikacji głównej do badania (Motzer 2008). Analiza pośrednia. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.
 b) Dane z raportu EMA. Brak danych odnośnie do okresu obserwacji/interwencji.
 *Wartość p raportowana przez autorów badania.
 a) Czas do pogorszenia jakości życia określony na podstawie kryteriów klinicznie istotnych zmian. Nie podano więcej informacji na temat definiowania tego punktu końcowego.

Wykres 16.

Czas do pogorszenia jakości życia^a w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w terapii RCC



Źródło: raport EMA. Mediana okresu obserwacji: bd.

D.2.6. Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii

Tabela 75.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Punkt końcowy	BSC	EVE
	n/N (%)	n/N (%)
Analiza pośrednia^a		
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	2/138 (1%)	3/272 (1%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	135/138 (98%)	269/272 (99%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	105/135 (78%)	129/269 (48%)
Pacjenci kontynuujący terapię	30/135 (22%)	140/269 (52%)
Analiza finalna^b		
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	2/139 (1%)	3/277 (1%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	137/139 (99%)	274/277 (99%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	133/137 (97%)	202/274 (73%)
Pacjenci kontynuujący terapię	6/137 (4%)	75/274 (27%)

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Tabela 76.
Zaprzestanie terapii dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Przyczyna zaprzestania terapii	BSC	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Analiza pośrednia^a				
Ogółem	105/135 (78%)	129/269 (48%)	1,62 [1,39; 1,89]	NNH = 3 [2; 4]
Progresja choroby	100/135 (74%)	85/269 (32%)	2,34 [1,92; 2,87]	NNH = 2 [1; 3]
AE	2/135 (1%)	26/269 (10%)	0,15 [0,04; 0,64]	NNT = 13 [9; 25]
Zgon	3/135 (2%)	7/269 (3%)	0,85 [0,22; 3,25]	-0,004 [-0,04; 0,03]
Analiza finalna^b				
Ogółem	133/137 (97%)	202/274 (73%)	1,32 [1,22; 1,42]	NNH = 4 [3; 5]
Progresja choroby	124/137 (91%)	137/274 (50%)	1,81 [1,59; 2,06]	NNH = 2 [2; 3]
AE	2/137 (1%)	36/274 (13%)	0,11 [0,03; 0,45]	NNT = 9 [7; 14]
Zgon	4/137 (3%)	7/274 (3%)	1,14 [0,34; 3,84]	0,004 [-0,03; 0,04]

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Tabela 77.
Pozostałe przyczyny zaprzestania terapii dla porównania BSC vs EVE w terapii RCC

Przyczyna zaprzestania terapii	BSC	EVE
	n/N (%)	n/N (%)
Analiza pośrednia^a		
Wycofanie zgody	0/135 (0%)	9/269 (3%)
Utrata z okresu <i>follow up</i>	0/135 (0%)	2/269 (1%)
Analiza finalna^b		
Wycofanie zgody	2/137 (1%)	13/274 (5%)
Utrata z okresu <i>follow up</i>	0/137 (0%)	4/274 (1%)
Odchylenie od protokołu	1/137 (1%)	2/274 (1%)
Problemy administracyjne	0/137 (0%)	2/274 (1%)
Nieprawidłowe wartości laboratoryjne	0/137 (0%)	1/274 (<1%)

W tabeli przedstawiono jedynie przyczyny zaprzestania terapii nie ujęte w tabeli wyżej (Tabela 76).

a) Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 95 dni (12–315) oraz 57 dni (21–237) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

b) Dane z publikacji Motzer 2010. Mediana (zakres) okresu interwencji wynosiła 141 dni (19–451) oraz 60 dni (21–159) odpowiednio dla grup EVE oraz BSC.

Aneks E. Formularz do oceny wiarygodności badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I^o punkt końcowy:

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
 - Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<p>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</p>		
<p>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</p>		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
<p>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?</p>		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
<p>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</p>		
<p>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</p>		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks F. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Tabela 78.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021) [88]

Zdarzenia niepożądane	NIWO
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	37 749

Tabela 79.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu raportowanych przez WHO (stan na październik 2021) [89]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	NIV
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2012
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 614
Zaburzenia serca	2 430
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	41
Zaburzenia słuchu i błędnika	331
Zaburzenia endokrynologiczne	4 751
Zaburzenia wzroku/oka	1 277
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 667
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 110
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 497
Zaburzenia układu immunologicznego	905
Infekcje i infestacje	5 449
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7 848
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	4 980
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 175
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 151
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 272
Zaburzenia układu nerwowego	5 194
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	39
Problemy z produktem	73
Zaburzenia psychiczne	1 337
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 554
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	215
Zaburzenia układu oddechowego	8 725
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 364

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	NIV
Okoliczności społeczne	78
Procedury chirurgiczne i medyczne	669
Zaburzenia naczyniowe	1 773

Aneks G. Efektywność rzeczywista terapii

Giorgi 2018

Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa NIV stosowanego u pacjentów z przerzutowym RCC w ramach programu wczesnego dostępu do leku (EAP, ang. *Expanded Access Program*) we Włoszech.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Przerzutowy RCC; 3) Nawrót choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii anty-VEGF (nie ograniczając do, ale włączając sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytyn b, tiwozanib i bewacyzumab); 4) Dopuszczane uprzednie stosowanie terapii z użyciem inhibitora mTOR, cytokin (np. interleukina-2, interferon), szczepień lub leków cytotoksycznych; 5) Brak ograniczeń co do liczby wcześniej stosowanych terapii; 6) Dopuszczeni pacjenci z bezobjawowymi przerzutami nowotworowymi do mózgu leczeni kortykosteroidami, pacjenci z upośledzoną funkcją nerek (poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min.) oraz pacjenci z niejasnokomórkowym RCC.

Kryteria wykluczenia

1) Aktywna choroba autoimmunologiczna.

POPULACJA		NIV
Liczebność grupy		389
Wiek, mediana (zakres) [lata]		65 (34–85)
Płeć [M/K] (%)		75 / 25
Typ histologiczny RCC (%)	Jasnokomórkowy	92
	Niejasnokomórkowy	7
	Niezróżnicowany/nieemożliwy do sklasyfikowania	2
Grupa ryzyka IMDC (%)	Korzystne	16
	Pośrednie	54
	Złe	8
	Brak danych	21
Stan sprawności ECOG (%)	0	45
	1	45
	2	6
	Brak danych	4
Wcześniejsza nefrektomia (%)	TAK	95
	NIE	5
Liczba wcześniejszych terapii systemowych (%)	1	21
	2	35
	≥ 3	44
Terapia w pierwszej linii leczenia (%)	Sunitynib	67
	Pazopanib	21
	Inna	12
Wcześniejsza terapia ewerolimusem (%)	TAK	42
	NIE	58

Giorgi 2018	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	NIV
Dawkowanie	NIV 3 mg/kg m.c., dożylnie co 2 tygodnie
Kointerwencje	bd
Okres interwencji, mediana [95%CI]	7,2 mies. [6,1; 8,3]
Okres obserwacji, mediana (zakres)	11,9 mies. (1–24,7)
Uwagi	Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia lub zaprzestania uczestnictwa w badaniu. Dopuszczano możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji (107/389 (28%) pacjentów)
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMI)	IVB
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe (95 ośrodków we Włoszech)
Ocena wg skali NICE	6/8
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR), • odsetek pacjentów ze stabilizacją oraz z progresją choroby, • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1. • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

IMDC – klasyfikacja rokowania pacjentów z rakiem nerki (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*); NIV – niwolumab; ULN – powyżej normy (ang. *upper limit of normal*)

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Giorgi 2018
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	6/8

TAK = 1 / NIE = 0