

Kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, październik 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland Sp. z o.o.

al. Jana Pawła II 29

00-867 Warszawa

Konflikt interesów

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



Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy.....	12
2 Metodyka.....	13
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	13
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	16
2.4 Ocena jakości informacji.....	17
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	17
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	18
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	19
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych.....	19
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	19
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	22
3.1.3 Opracowania wtórne	24
3.2 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	26
3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	28
3.4 Ocena jakości informacji.....	38
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	42
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	44
4.1 Skuteczność leczenia	44
4.1.1 Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.....	46
4.1.2 Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka	49
4.1.3 Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka	53
4.2 Jakość życia	56
4.3 Profil bezpieczeństwa	62
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	68
5.1 Trendy czasowe w zdarzeniach niepożądanych.....	68
5.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	70
5.3 VigiAccess	72
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	75
7 Dyskusja i ograniczenia	76
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	76
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia	81
7.2.1 Ograniczenia analizy	81
7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych.....	82

7.3	Wyniki innych analiz	84
7.4	Siła dowodów	88
8	Wnioski	95
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		97
Identyfikacja opracowań pierwotnych		97
Identyfikacja badań efektywności praktycznej		102
Identyfikacja opracowań wtórnych		105
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		109
Badania pierwotne		109
Badania efektywności praktycznej		111
Opracowania wtórne		111
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		114
Badania pierwotne		114
Badania efektywności praktycznej		137
Opracowania wtórne		142
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		149
<i>clinicaltrials.gov</i>		149
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>		150
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		151
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		154
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		156
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		157
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		159
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		161
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2		164
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		172
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		173
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		180
Badanie CheckMate 9ER		180
Badanie COMPARZ		182
Badanie CheckMate 214		182
Badanie CABOSUN		183
Badanie TemPa		184
Spis rysunków		187
Spis tabel		188
Bibliografia		192

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b. d.	brak danych
CAB	kabozantynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja leków (ang. <i>The European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FKSI-19	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19</i>
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
N	liczba wszystkich chorych w danej grupie
n	liczba chorych, u których wystąpił punkt końcowy
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PAZ	pazopanib
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

SOR	sorafenib
SUCRA	powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>
SUN	sunitynib
TEM	temsyrolimus
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym, zgodnej z tą zdefiniowaną w ramach programu lekowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register – data odcięcia: 25.10.2023.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2. Siłę dowodów oceniono zgodnie ze skalą GRADE. Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2.

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

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku kabozantynib + niwolumab 19 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 badań klinicznych:

- badanie CheckMate 9ER (kabozantynib + niwolumab vs sunitynib);
- badanie COMPARZ (sunitynib vs pazopanib);
- badanie CheckMate 214 (niwolumab + ipilimumab vs sunitynib);
- badanie CABOSUN (kabozantynibu vs sunitynib);
- badanie TemPa (temsylolimus vs pazopanib).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab vs sunitynib (badanie CheckMate 9ER) oraz porównań pośrednich kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab vs pazopanib, vs monoterapia kabozantynibem oraz vs niwolumab + ipilimumab za pomocą wspólnego komparatora – leku sunitynib (odpowiednio badania COMPARZ, CABOSUN oraz CheckMate 214). W przypadku leku temsylolimus, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego lek temsylolimus z lekiem sunitynib, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedyne badanie włączone dla leku temsylolimus dotyczy porównania temsylolimus vs pazopanib. W związku z powyższym kabozantynib + niwolumab porównano z lekiem temsylolimus przy użyciu leku pazopanib, tj. na użytek porównania wykorzystano również dane z badania COMPARZ, w ramach którego zestawiono wyniki dla porównania leku pazopanib z lekiem sunitynib (w przypadku wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wykorzystano kalkulator umożliwiający wykonanie porównania pośredniego odwróconego).

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego oraz wnioskowanego programu lekowego, wyniki analizowano dla wybranych podgrup pacjentów, wyszczególnionych w zależności od kategorii ryzyka ocenionej według IMDC lub MSKCC:

- pośrednie ryzyko: porównanie vs sunitynib i pazopanib;




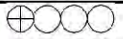

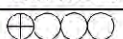
- pośrednie/niekorzystne ryzyko: porównanie vs monoterapia kabozantynibem i niwolumab + ipilimumab;
- niekorzystne ryzyko: porównanie vs temsyrolimus.

Porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), oraz parametry odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, uwzględniono wyniki z zakresu jakości życia, jednak ze względu na dostępność i sposób prezentacji danych, porównanie było możliwe tylko w przypadku porównania leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab vs sunitynib.

Wskutek analizy uzyskano następujące wyniki z zakresu skuteczności leczenia. Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść leczenia skojarzonego, pogrubieniem – wyniki istotne statystycznie.

Wyniki z zakresu PFS i OS

W przypadku większości wyników z zakresu PFS jak i OS uzyskano przewagę terapii lekiem kabozantynib + niwolumab względem uwzględnionych technologii opcjonalnych. W zakresie PFS dla porównania vs pazopanib i sunitynib (pośrednie rokowanie) oraz dla porównania vs temsyrolimus (niekorzystne rokowanie), uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	HR (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – supopulacja pacjentów pośredniego ryzyka			
PFS	376 (1 RCT)	0,63 (0,49; 0,80)	 (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)
OS	376 (1 RCT)	0,75 (0,56; 1,00)	 (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku precyzji)
Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib – supopulacja pacjentów pośredniego ryzyka			
PFS	1 026 (2 RCT)	0,64 (0,47; 0,88)	 (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania head to head)
OS	1 026 (2 RCT)	0,83 (0,59; 1,18)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania head to head i braku precyzji)
Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – supopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka			
PFS	662 (2 RCT)	1,17 (0,72; 1,89)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania head to head i braku precyzji)
OS	662 (2 RCT)	0,81 (0,50; 1,31)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania head to head i braku precyzji)
Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – supopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka			
PFS	1 352 (2 RCT)	0,77 (0,59; 1,00)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania head to head i braku precyzji)
OS	1 352 (2 RCT)	0,96 (0,71; 1,28)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania head to head i braku precyzji)

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	HR (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – supopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka*			
PFS	1 684** (3 RCT)	0,39 (0,23; 0,68)	⊕○○○ (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania <i>head to head</i>)
OS	1 343** (3 RCT)	0,63 (0,35; 1,14)	⊕○○○ (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania <i>head to head</i> i braku precyzji)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).









* W przypadku porównania z temsyrolimusem, ze względu na brak adekwatnych danych uwzględniono dane dla populacji z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem zarówno w przypadku leku temsyrolimus jak i leku kabozantynib + niwolumab; ** Różnice w liczebności pacjentów wynikają z liczby pacjentów uwzględnionych z badania COMPARZ (badanie wykorzystane w celu odwróconego porównania pośredniego). W przypadku PFS uwzględniono dane dla populacji ogólnej z badania COMPARZ, natomiast w przypadku OS dane dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem.

Wyniki z zakresu odpowiedzi na leczenie

W zakresie odpowiedzi na leczenie nie wykonano porównania vs pazopanib, ze względu na brak wyników dla subpopulacji z pośrednim rokowaniem w badaniu COMPARZ. W przypadku większości analizowanych kategorii odpowiedzi na leczenie, dla większości przeprowadzonych porównań uzyskano przewagę terapii kabozantynib + niwolumab nad przyjętymi technologiami opcjonalnymi, zarówno w zakresie statystyki OR jak i statystyki RD. Część wyników była istotna statycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Wyniki istotne statycznie w zakresie stabilizacji choroby na korzyść leku sunitynib oraz monoterapii lekiem kabozantynib, nie świadczą o gorszym działaniu połączenia leku kabozantynib + niwolumab, a jedynie o tym, że w przypadku terapii skojarzonej, zdecydowanie więcej pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą lub częściową i zostali oni uwzględnieni w ramach wyżej wymienionych kategorii.

Statystyki OR

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – supopulacja pacjentów pośredniego ryzyka				
ORR (dane z Motzer 2022)	376 (1 RCT)	3,26 (2,13; 5,00)	0,28 (0,19; 0,38)	⊕⊕○○ (umiarkowana z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego)
CR (dane z Motzer 2022)		3,77 (1,67; 8,54)	0,10 (0,04; 0,16)	
PR		2,34 (1,50; 3,63)	0,19 (0,09; 0,28)	
SD		0,58 (0,38; 0,89)	-0,12 (-0,22; -0,03)	
PD		0,46 (0,23; 0,90)	-0,07 (-0,14; -0,01)	
ORR (dane z Burotto 2023)		3,29 (2,14; 5,06)	0,28 (0,19; 0,38)	
CR (dane z Burotto 2023)		4,10 (1,82; 9,24)	0,11 (0,05; 0,17)	
Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – supopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka				
ORR (dane z Motzer 2022)	662 (2 RCT)	1,59 (0,59; 4,28)	0,19 (0,05; 0,33)	⊕○○○ (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania <i>head to head</i> i braku precyzji)
CR (dane z Motzer 2022)		11,75 (0,38; 364,58)	0,10 (0,04; 0,16)	
PR		1,04 (0,37; 2,91)	0,09 (-0,05; 0,23)	
SD		0,37 (0,18; 0,78)	-0,24 (-0,41; -0,07)	

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
				(niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania <i>head to head</i>)
PD		0,75 (0,29; 1,94)	0,02 (-0,12; 0,16)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania <i>head to head</i> i braku precyzji)
ORR (dane z Burotto 2023)		1,66 (0,62; 4,48)	0,20 (0,06; 0,34)	
CR (dane z Burotto 2023)		13,09 (0,42; 405,77)	0,11 (0,05; 0,17)	
Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – supopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka				
ORR (dane z Motzer 2022)	1 352 (2 RCT)	1,79 (1,11; 2,88)	0,14 (0,04; 0,24)	 (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania <i>head to head</i>)
CR (dane z Motzer 2022)		0,64 (0,22; 1,85)	0,00 (-0,05; 0,05)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania <i>head to head</i> i braku precyzji)
PR		1,97 (1,20; 3,24)	0,14 (0,04; 0,24)	 (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania <i>head to head</i>)
SD		1,27 (0,80; 2,01)	0,05 (-0,05; 0,15)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania <i>head to head</i> i braku precyzji)
PD		0,33 (0,17; 0,65)	-0,12 (-0,20; -0,04)	 (niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania <i>head to head</i>)
ORR (dane z Burotto 2023)		1,87 (1,16; 3,02)	0,15 (0,05; 0,25)	
CR (dane z Burotto 2023)		0,72 (0,25; 2,05)	0,01 (-0,05; 0,07)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania <i>head to head</i> i braku precyzji)
Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – supopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka				
PR	1 287 (3 RCT)	26,53 (2,41; 291,48)	0,38 (0,14; 0,62)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku porównania <i>head to head</i>)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

Bezpieczeństwo leczenia

Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa wskazały na korzystny profil bezpieczeństwa leczenia, porównywalny z innymi substancjami stosowanymi aktualnie w analizowanym wskazaniu.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu CheckMate 9ER w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab należą: biegunka (65%), erytrodyzestezja dtoniowo-podeszwowa (40%) oraz nadciśnienie (38%), analogicznie jak w przypadku grupy pacjentów stosujących sunitynib (odpowiednio 50%, 42% i 38%). Dane z zakresu efektywności praktycznej (zidentyfikowano jedno badanie w formie abstraktu konferencyjnego) jak i dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa (europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigiAccess) potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa leku kabozantynib + niwolumabu.

Jakość życia

Pacjenci zgłaszali statystycznie istotne korzyści pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*) w przypadku zastosowania skojarzenia leków kabozantynib i niwolumab w odniesieniu do zastosowania leku sunitynib. Leczenie lekiem kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab istotnie zmniejszało ryzyko pogorszenia wyników pod względem HRQoL, w tym związanych z chorobą objawów raka nerki. Lek kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem klinicznie istotnego pogorszenia całkowitego wyniku FKSI-19 (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19*) w porównaniu z sunitynibem zarówno w zakresie pierwszego pogorszenia stanu oraz potwierdzonego pogorszenia stanu zarówno według całkowitego wyniku FKSI-19 jak i według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą. Wyniki te sugerują, że wyższa skuteczność skojarzenia kabozantynib i niwolumab nad lekiem sunitynib wiąże się z dodatkową korzyścią w postaci poprawy HRQoL.

Wyniki innych analiz

Kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu pierwszego rzutu raka nerkowokomórkowego (niezależnie od kategorii rokowniczej) istotnie poprawiał przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z zastosowaniem leku sunitynib w badaniu fazy 3 CheckMate 9ER, co doprowadziło do rejestracji skojarzenia przez FDA w tym wskazaniu. Korzyści z zastosowania skojarzenia wynikają także z analizy opracowań wtórnych – zarówno w metaanalizie Riaz 2021, Quhal 2021, jak i Shpilsky 2021 wskazuje się na największą korzyść płynącą z zastosowania skojarzenia leku kabozantynib z lekiem niwolumab – w przypadku analizy Quhal 2021 niezależnie od grupy ryzyka wg *International mRCC Database Consortium*. Wyniki metaanaliz Bosma 2022 oraz Cattrini 2021 są zbieżne i wykazują, że lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab charakteryzuje się najwyższym prawdopodobieństwem poprawy w zakresie OS w populacji ITT (SUCRA = 82%). Opracowanie Mo 2021 wykazało, że zastosowanie terapii skojarzonej wykazało większą korzyść kliniczną w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego RCC wraz z profilem bezpieczeństwa. W opracowaniu Aldin 2023, wykonanym przez Cochrane Library, ranking leczenia wykazał, że CAB + NIV (74%) miał drugie największe prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz trzecią preferowaną opcją leczenia w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w tej samej grupie pacjentów. Ranking leczenia wykonany w przeglądzie Niewada 2023 (analiza SUCRA) wykazał, że CAB+NIV miał pierwsze albo drugie miejsce, w zależności od analizowanej grupy (populacja ogólna, korzystne rokowanie i pośrednie/niekorzystne rokowanie), w zakresie prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym. Terapia lekiem kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii lekiem sunitynib, pazopanib w przypadku grupy pośredniego ryzyka oraz skuteczniejsza w porównaniu do leku temsyrolimus w przypadku grupy niekorzystnego ryzyka. W przypadku porównania z monoterapią lekiem kabozantynib oraz z terapią niwolumab + ipilimumab, uzyskano

przewagę dla wnioskowanej interwencji, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Profil bezpieczeństwa leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab wykazany w badaniu CheckMate 9ER oraz profile bezpieczeństwa pozostałych uwzględnionych technologii opcjonalnych były zbliżone. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz odsetek zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia był podobny dla ocenianych substancji.

Ponadto, w myśl aktualnych wytycznych klinicznych dużych, opiniotwórczych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest rekomendowaną opcją terapeutyczną 1. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, o dobrze udokumentowanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa. W polskich wytycznych PTOK z 2021 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji I, A, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania zostały jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej. Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie. Najnowsze, amerykańskie wytyczne NCCN, również wymieniają lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jeden z pięciu preferowanych schematów terapii w przypadku zarówno pośredniego, jak i niekorzystnego profilu ryzyka, określając poziom rekomendacji jako 1, tj. rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN.

Należy podkreślić, że schematy immunoterapii 1. linii zmieniły perspektywę leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, umożliwiając osiągnięcie istotnej poprawy wyników klinicznych, w tym całkowitego przeżycia. Mimo, że dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia w przypadku nowych kombinacji leków są ograniczone, to jakość życia pacjentów, mierzona za pomocą wyniku łącznego w skali FKSI-19 i wyniku w podskali FKSI-DRS, była znacząco lepsza w grupie otrzymującej niwolumab plus kabozantynib niż w grupie otrzymującej sunitynib w większości punktów czasowych ocenianych w okresie 91 tygodni. Dzięki poprawie opcji leczenia, więcej pacjentów osiąga znacząco dłuższe przeżycie. Tym samym korzyści dotyczące całkowitej skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia, a także indywidualne cechy pacjenta stanowią ważne parametry, które należy uwzględnić w momencie wyboru odpowiedniego leczenia.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym, w porównaniu do aktualnie refundowanych w tym wskazaniu technologii opcjonalnych, tj. sunitynibu, pazopanibu, kabozantynibu, temsyrolimusu oraz niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem. W świetle najnowszych wytycznych klinicznych europejskich (w tym polskich) i amerykańskich organizacji terapia skojarzona leków kabozantynib i niwolumab jest jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w pośredniej i niekorzystnej grupie rokowniczej.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®) stosowany w skojarzeniu z lekiem niwolumab.
Komparatory (C)	Sunitynib – w przypadku pacjentów pośredniego ryzyka. Pazopanib – w przypadku pacjentów pośredniego ryzyka. Niwolumab + ipilimumab – w przypadku pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka. Kabozantynib – w przypadku pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka. Temsyrolimus – w przypadku pacjentów niekorzystnego ryzyka.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>),• odpowiedź na leczenie. Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 25.10.2023.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli, nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których stosowano wcześniej terapię raka nerkowokomórkowego Badania na zdrowych ochotnikach
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib stosowany w skojarzeniu z niwolumabem 	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego Kabozantynib stosowany w monoterapii Kabozantynib stosowany w skojarzeniu z inną substancją niż niwolumab
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Sunitynib – w przypadku pośredniego rokowania Pazopanib – w przypadku pośredniego rokowania Kabozantynib – w przypadku pośredniego/niekorzystnego rokowania Niwolumab + ipilimumab – w przypadku pośredniego/niekorzystnego rokowania Temsirolimus – w przypadku niekorzystnego rokowania 	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie zdefiniowanych komparatorów niezgodne z ChPL
Punkty końcowe	<p>Uwzględnienie minimum jednego z poniżej określonych punktów końcowych</p> <p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – przeżycie wolne od progresji OS – przeżycie całkowite odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> OR – odpowiedź obiektywna PR – odpowiedź częściowa CR – odpowiedź całkowita SD – choroba stabilna PD – choroba postępująca <p>Jakość życia</p> <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia Raportowanie wyników w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane z grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> Badania jednoramienne Opisy przypadków

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu Abstrakty konferencyjne/listy do redakcji dotyczące badań włączonych do niniejszej analizy, które wnoszą nowe informacje ponad te zawarte w publikacji pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedzi/komentarze na badania Badania pogładowe Badania retrospektywne Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowej traktowano jako nadrzędne) Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 3 baz danych, spośród których co najmniej 2 bazy danych to: Medline/PubMed, Cochrane lub Embase Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne) Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których dokonano przeglądu mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase Opracowania, w których przegląd dokonało mniej niż 2 badaczy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedzi na badania • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji

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

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej, w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji) lub w przypadku przedstawienia nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej.

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

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

gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

W ramach podstawowej analizy, zawartej w rozdziałach 4.1, 4.2 i 4.3 porównywano kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab vs sunitynib, pazopanib, kabozantynib, temsyrolimus oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem – substancje obecnie refundowane w analizowanym wskazaniu. Porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), oraz parametry odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB/NNTH. Liczbę NNTB/NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane – wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v 6.3 [Cochrane Handbook v 6.3], badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Różnice między grupami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby oceniano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank i przedstawiono w formie ryzyka względnego (HR, ang. *hazard ratio*) i wartości p, przy czym wartości HR nie wyliczono samodzielnie i oparto się na danych prezentowanych przez autorów publikacji.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z predefiniowanymi technologiami opcjonalnymi (brak badania typu *head-to-head* dla porównania vs pazopanib, vs kabozantynib, vs niwolumab + ipilimumab i vs temsyrolimus), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

W ramach analizy, w oparciu o ustalenia płynące z Analizy Problemu Decyzyjnego, uwzględniono dane dla subpopulacji pacjentów o pośrednim (porównanie z sunitynibem i pazopanibem), pośrednim/niekorzystnym rokowaniu (porównanie z kabozantynibem i niwolumabem skojarzonym z ipilimumabem) oraz niekorzystnym rokowaniu (porównanie z temsyrolimusem).

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Z powodu zbyt dużej heterogeniczności analizowanych badań w zakresie oceny bezpieczeństwa, odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

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

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

W toku przeszukiwań baz danych 2 895 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 148 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 19 prac (w tym 14 pełnotekstowych i 5 abstraktów konferencyjnych), które opisywały 5 badań RCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab włączono następujące badania (dawkowanie dla ramion wg dawek zgodnych z założeniami badań, z możliwością zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych):

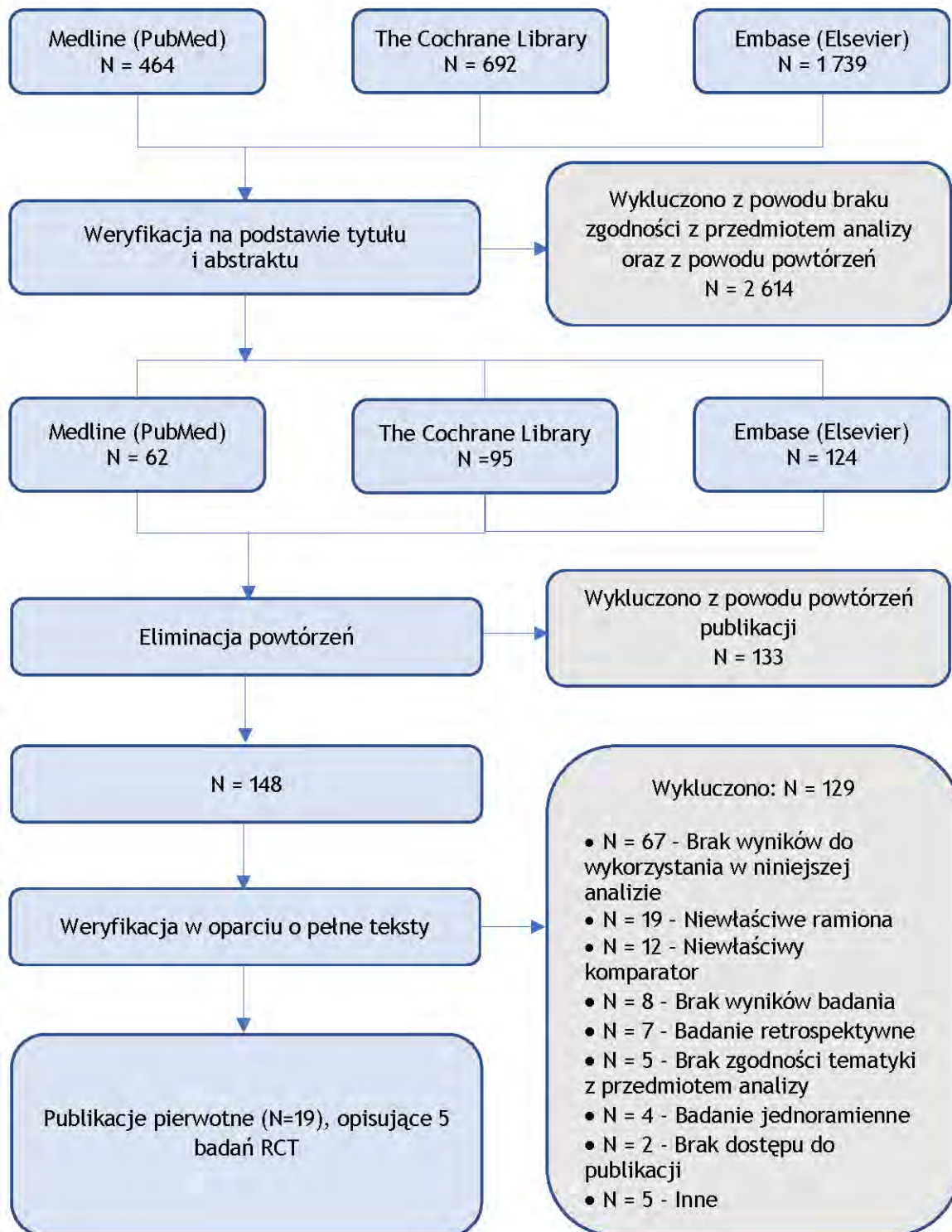
- CheckMate 9ER [Choueiri 2021]
 - KAB + NIW – 40 mg/dzień (KAB) + 240 mg/2 tyg. (NIW)
 - SUN – 50 mg/dzień (cykl 4 tyg. przyjmowania i 2 tygodnie przerwy)
- COMPARZ [Motzer 2013]
 - PAZ – 800 mg/dzień
 - SUN – 50 mg/dzień
- CABOSUN [Choueiri 2017]
 - KAB – 60 mg/dzień
 - SUN – 50 mg/dzień (cykl 4 tyg. przyjmowania i 2 tygodnie przerwy)
- CheckMate 214 [Motzer 2018]
 - NIW + IPI – 3 mg/kg masy ciała (NIW) + 1 mg/kg masy ciała (IPI)
 - SUN – 50 mg/dzień (cykl 4 tyg. przyjmowania i 2 tygodnie przerwy)

- TemPa [Tannir 2020]
 - TEM – 25 mg/tydz.
 - PAZ – 800 mg/dzień

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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

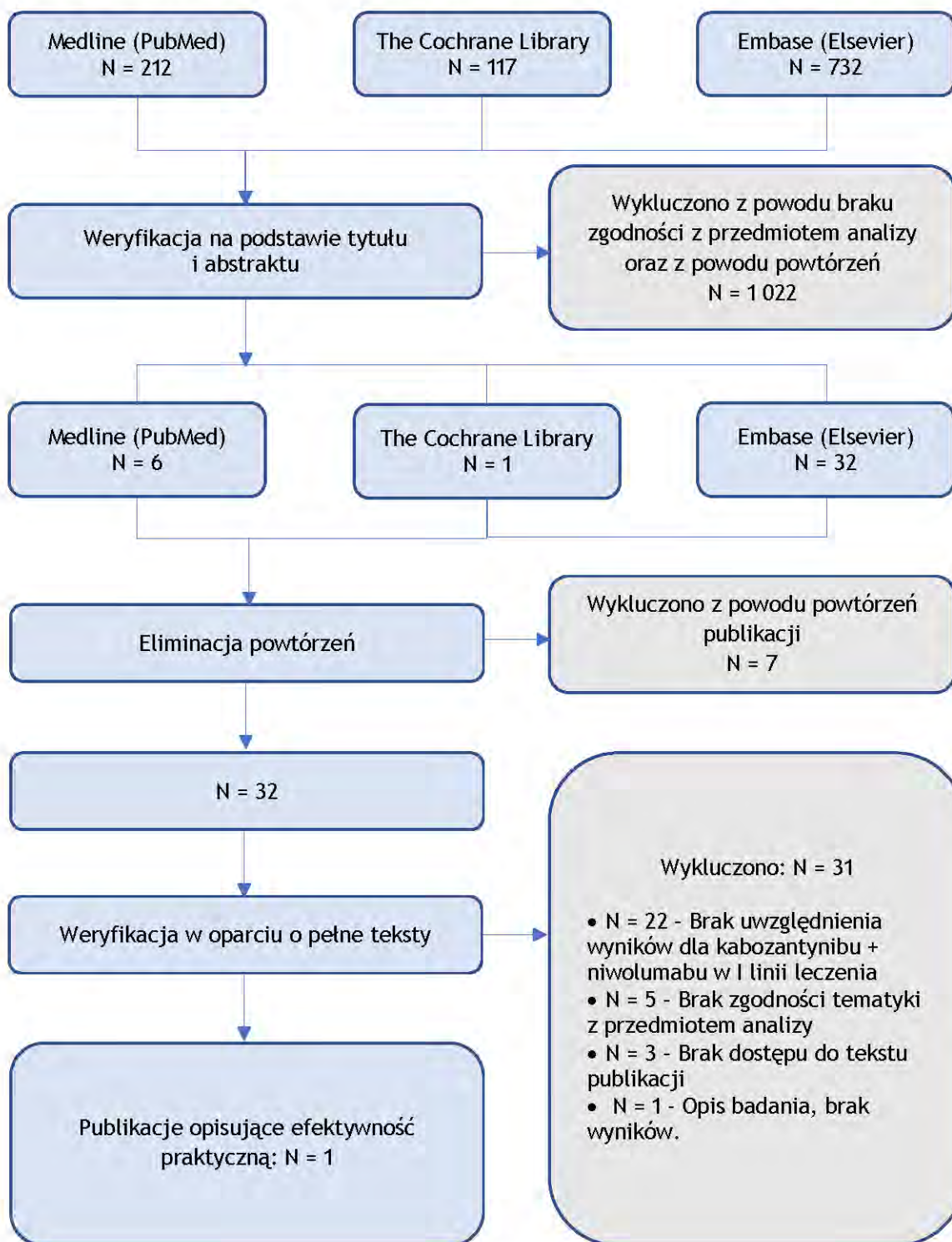
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1 061 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 32 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano jedną pracę (w formie abstraktu konferencyjnego), spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy.

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

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

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



3.1.3 Opracowania wtórne

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

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 1 061 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 53 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 9 prac (pełnotekstowych), które dotyczyły zastosowania leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w analizowanej populacji.

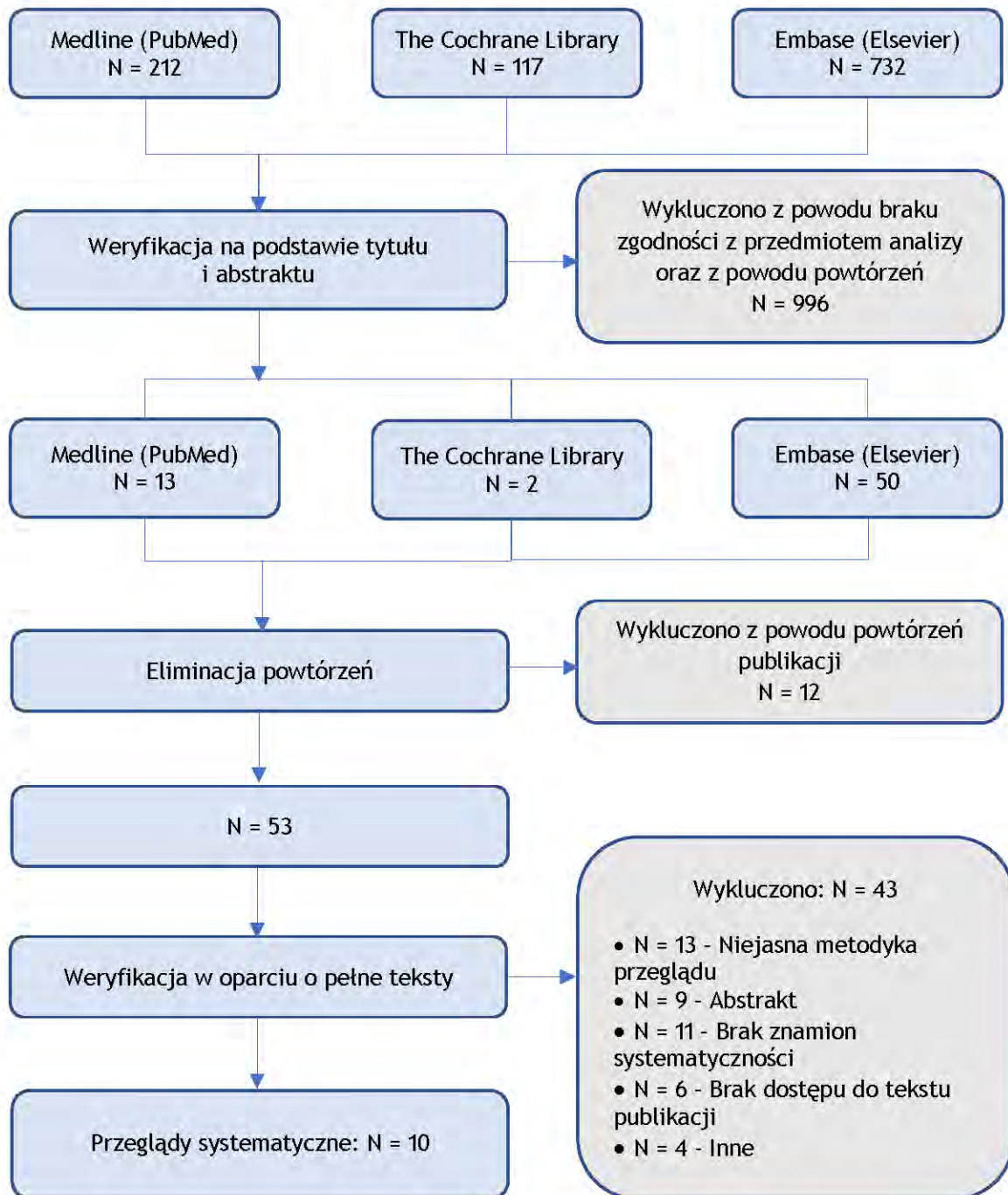
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Aldin 2023;
- Bosma 2022;
- Cattrini 2021;
- Krawczyk 2023;
- Mo 2021;
- Niewada 2023;
- Ossato 2023;
- Quhal 2021;
- Riaz 2021;
- Shpilsky 2021.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

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



3.2 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

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

Tab. 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja ^a	Punkty końcowe
<p>Akronim badania: CheckMate 9ER</p> <p>Źródło finansowania: Badanie wspierane przez Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, Exelixis, Ipsen Pharma i Takeda Pharmaceutical</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe</p> <p>Interwencja: Kabozantynib doustnie 40 mg/dzień jednorazowo i niwolumab 240 mg co 2 tygodnie</p> <p>Komparator: Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tygodnie przerwy</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji 44 miesiące</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym Jakikolwiek prognostyczny wynik ryzyka wg <i>International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)</i> Wynik stanu sprawności Karnofsky'ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100, z niższymi wynikami wskazującymi na większą niepełnosprawność) Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1, według oceny badacza Zaawansowany rak nerkowokomórkowy (niepodatny na leczenie chirurgiczne lub radioterapię) albo rak nerkowokomórkowy z przerzutami (<i>American Joint Committee</i> na IV stadium raka) Brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku raka nerkowokomórkowego (dozwolono jedno wcześniejsze leczenie uzupełniające lub neoadiuwantowe w przypadku całkowitej resekcyjnego raka nerkowokomórkowego) oraz dostępnej tkanki nowotworowej do analizy.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego Aktywna choroba autoimmunologiczna Ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami (>10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją</p> <p>Liczba pacjentów: N=651 (ITT) Interwencja: n=323 Komparator: n=328</p>	<p>Pierwszorzędowy: PFS</p> <p>Pozostałe: OS ORR Bezpieczeństwo Jakość życia</p>
<p>Akronim badania: COMPARZ</p> <p>Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe</p> <p>Interwencja: Pazopanib doustnie 800 mg jednorazowo dziennie</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym Brak wcześniejszego leczenia systemowego Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST Stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego</p> <p>Kryteria wykluczenia: Obecność przerzutów do mózgu</p>	<p>Pierwszorzędowy: PFS</p> <p>Pozostałe: OR OS Bezpieczeństwo HRQoL Wykorzystanie zasobów medycznych</p>

Badanie	Metodyka	Populacja ^	Punkty końcowe
	<p>Komparator: Sunitnib doustnie 50 mg/dzień w cyklu 4 tyg. przyjmowania – 2 tyg. przerwy</p> <p>Czas obserwacji: Data odcięcia danych dla OS: wrzesień 2013 r., w przypadku PFS: maj 2012</p> <p>Hipoteza: Non-inferiority study</p>	<p>Słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz choroby sercowo-naczyniowe występujące ciagu 6 miesięcy przed badaniem</p> <p>Liczba pacjentów: N=1110 (ITT) Interwencja: n=557 Komparator: n=553</p>	
<p>Akronim badania: CheckMate 214</p> <p>Źródło finansowania: Badanie wspierane przez Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical</p>	<p>Badanie 3. fazy: Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja: Niwolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) dożylnie co 3 tyg. w 4 dawkach, a następnie niwolumab co 2 tyg.</p> <p>Komparator: Sunitynib (50 mg) doustnie raz na dobę</p> <p>Czas obserwacji: Mediana czasu obserwacji wynosiła 67,7 miesięcy</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek \geq 18 lat Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasnokomórkowym Brak wcześniejszego leczenia systemowego Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 i wynikiem stanu sprawności Karnofsky-ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100)</p> <p>Kryteria wykluczenia: Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego Choroba autoimmunologiczna Stosowanie glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych Wcześniejsze leczenie systemowe terapią celowaną na receptor VEGF lub VEGF Wcześniejsze leczenie przeciwciałem przeciwko programowanej śmierci (PD)-1 lub antycytotoksycznym antygenem limfocytów T4 lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lekiem specyficznie ukierunkowanym na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontrolnych</p> <p>Liczba pacjentów: N=1096 (ITT) Interwencja: n=550 Komparator: n=546</p>	<p>Pierwszorzędowy: Pośrednie/niekorzystne ryzyko: ORR OS PFS</p> <p>Pozostałe: Wszystkie grupy rokownicze: OS ORR PR Bezpieczeństwo</p>
<p>Akronim badania: CABOSUN</p> <p>Źródło finansowania: National Cancer Institute (NCI)</p>	<p>Badanie 2. fazy: Badanie prospektywne randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja: Kabozantynib doustnie 60 mg/dzień jednorazowo</p> <p>Komparator: Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg. przyjmowania i 2 tyg. przerwy</p> <p>Czas obserwacji: Data odcięcia danych dla PFS: 15 wrzesień 2016 r. z medianą czasu obserwacji: 25 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek \geq 18 lat Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasnokomórkowym Grupa pośredniego lub słabego ryzyka według kryteriów IMDC Brak wcześniejszego leczenia systemowego Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie wartości od 0 do 2 oraz prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego (brak niekontrolowanej poważnej choroby)</p> <p>Kryteria wykluczenia: Brak 3-miesięcznego stanu stabilnej choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu</p> <p>Liczba pacjentów: N=157 (ITT) Interwencja: n=79 Komparator: n=78</p>	<p>Pierwszorzędowy: PFS</p> <p>Pozostałe: OS ORR Bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja [^]	Punkty końcowe
	Data odcięcia danych dla OS: 1 czerwiec 2017 r. z medianą czasu obserwacji: 35,4 miesiący Hipoteza: Superiority		
Akronim badania: TemPa Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez Novartis Pharmaceuticals i CCSG (Cancer Center Support)	Badanie 2. fazy: Badanie prospektywne randomizowane, otwarte, jednoosrodkowe Interwencja: Temsyrolimus dożylnie 25 mg tygodniowo Komparator: Pazopanib doustnie 800 mg dziennie Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wynosiła 9,6 miesiąca Hipoteza: B.d.	Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST Stan sprawności ≥ 60 w skali Karnofsky'ego Prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek Brak wcześniejszego leczenia terapią celowaną/chemioterapią, z wyjątkiem immunoterapii (cytokiny lub szczepionki) Kryteria wyłączenia: Wcześniejsze leczenie terapią celowaną/chemioterapią (z wyjątkiem immunoterapii (cytokiny lub szczepionki)) Liczba pacjentów: N=69 (ITT) Interwencja: n=35 Komparator: n=34	Pierwszorzędowy: PFS Pozostałe: OS OR PR Bezpieczeństwo

b.d. – brak danych; PFS – przeżycie wolne od progresji, okres od randomizacji do potwierdzenia progresji [przez niezależny komitet do spraw radiologicznych] bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; OS – przeżycie całkowite, czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; OR – obiektywna odpowiedź na leczenie; PR – odpowiedź częściowa; HRQOL – jakość życia zależna od zdrowia, ang. *health-related quality of life*; IMDC – *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); Skala Karnofsky'ego – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii (100 oznacza stan idealny, a 0 - zgon); UICC – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem

[^] Kryteria włączenia i wyłączenia szerzej opisano w Aneksie 4.

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo leku kabozantynib stosowanego w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu 1. linii raka nerkowokomórkowego, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Aldin 2023 (Niemieckie Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych), Niemcy, Numer	Metody Ocena i porównanie korzyści i szkód związanych z terapiami pierwszego rzutu, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem	Kryteria włączenia badań - uwzględniono badania z randomizacją (RCT), zarówno RCT w grupach równoległych, jak i RCT typu <i>cross-over</i> . W przypadku prób krzyżowych wyodrębniono tylko dane z pierwszego okresu leczenia	Wyniki Włączono 36 RCT, w których łącznie uwzględniono 15 177 uczestników (11 061 mężczyzn i 4116 kobiet). Ryzyko błędu przeważnie oceniono jako „wysokie” lub „pewne

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>grantu: 01KG1901)</p>	<p>nerkowokomórkowym oraz stworzenie klinicznie istotnego rankingu terapii. Drugorzędnymi celami było utrzymanie aktualności dowodów poprzez ciągłą aktualizację oraz włączenie danych z raportów z badań klinicznych (CSR). Wyniki obejmowały: przeżycie całkowite (OS), QoL, poważne zdarzenia niepożądane (SAE), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zdarzenia niepożądane (AE), liczbę uczestników, którzy przerwali leczenie z powodu AE oraz czas rozpoczęcia leczenia. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono analizy dla różnych grup ryzyka (korzystne, pośrednie, niekorzystne rokowanie) zgodnie z kryteriami <i>International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score</i> (IMDC) lub <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> (MSKCC). Głównym komparatorem był sunitynib (SUN), tj. wyniki przedstawiono vs sunitynib. Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem Przeszukano CENTRAL, MEDLINE, Embase, materiały konferencyjne i odpowiednie rejestry do 9 lutego 2022 r. Przeszukano kilka platform danych do identyfikacji CSR. Liczba badaczy Wszystkie niezbędne etapy przeglądu (tj. selekcja i wybór badań, ekstrakcja danych, ocena ryzyka błędu systematycznego) zostały przeprowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch autorów przeglądu.</p>	<p>- badania z udziałem dorosłych uczestników (w wieku 18 lat lub starszych) z potwierdzonym rozpoznaniem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) i bez wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, niezależnie od płci i pochodzenia etnicznego uczestników. Terapia pierwszego rzutu dotyczy tylko uczestników z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, dlatego kwalifikowały się tylko badania obejmujące uczestników z chorobą przerzutową</p> <p>- badania oceniające co najmniej jedną terapię celowaną lub immunoterapię w co najmniej jednej grupie interwencyjnej, aby zapewnić aktualne wyniki.</p> <p>Uwzględnione terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia celowana <ul style="list-style-type: none"> ◦ Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, sawolitynib, anlotynib) ◦ inhibitor mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus) ◦ Inhibitor angiogenezy (np. bewacizumab, lewantynib) • Immunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Inhibitory punktu kontrolnego (np. atezolizumab, awelumab, niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab) ◦ Interferon ◦ Interleukina • Placebo <p>Uwzględnione badania Jonash 2010; NCT00065468; NCT00072046; NCT00098657/NCT00083889; NCT00117637; NCT00126594; NCT00334282; NCT00420888; NCT00609401; NCT00619268; NCT00631371; NCT00719264; NCT00720941; NCT00732914; NCT00738530; NCT00903175; NCT00920816; NCT00979966; NCT01024920; NCT01030783; NCT01064310; NCT01108445; NCT01274273; NCT01392183; NCT01481870; NCT01613846; NCT01835158; NCT01984242; NCT02231749; NCT02420821; NCT02684006; NCT02761057; NCT02811861; NCT02853331; NCT03141177 – badanie CheckMate 9ER.</p>	<p>zastrzeżenia” w większości badań i wyników. Wynikato to głównie z braku informacji na temat procesu randomizacji, zaślepienia osób oceniających wyniki oraz metod pomiaru i analizy wyników. Ponadto rzadko były dostępne protokoły badań i plany analiz statystycznych.</p> <p>OS dla grup pośredniego i niekorzystnego ryzyka, HR: LEN + PEM 0,55 (0,33; 0,91), CAB + NIV 0,60 (0,37; 0,96), NIV + IPI 0,65 (0,38; 1,10), AVE + AXI 0,73 (0,48; 1,11), LEN + EVE 1,08 (0,68; 1,72). Ranking leczenia wykazał, że CAB + NIV (74%) miał drugie największe prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia. Pierwsze miejsce należało do LEN + PEM (81%).</p> <p>PFS dla grup pośredniego i niekorzystnego ryzyka, HR: LEN+PEM 0,36 (0,24; 0,54), CAB 0,46 (0,27; 0,79), CAB NIV 0,48 (0,34; 0,69), AVE + AXI 0,60 (0,43; 0,84), LEN + EVE 0,69 (0,47; 1,01), NIV + IPI 0,74 (0,49; 1,11). Ranking leczenia wykazał, że CAB+NIV (71%) miał trzecie największe prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia. Pierwsze miejsce należało do LEN + PEM (93%).</p> <p>Wnioski Ustalenia dotyczące głównych terapii będących przedmiotem zainteresowania pochodzą z bezpośrednich dowodów, najczęściej tylko z jednego badania, dlatego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Potrzebnych jest więcej badań, w których te interwencje i kombinacje porówna się bezpośrednio, a nie tylko z SUN. Ponadto niezbędna jest ocena wpływu immunoterapii i terapii celowanych na różne podgrupy, a badania powinny koncentrować się na ocenie i raportowaniu danych dotyczących odpowiednich podgrup. Dowody dotyczą głównie zaawansowanego jasnokomórkowego RCC.</p>
<p>Bosma 2022 (brak finansowania)</p>	<p>Metody Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania</p>	<p>Kryteria włączenia badań - grupa badana obejmująca dorosłych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym</p>	<p>Wyniki Łącznie w metaanalizie uwzględniono sześć badań RCT fazy 3 z udziałem łącznie 5121 pacjentów. Niwolumab +</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>najbardziej aktualnych randomizowanych kontrolowanych badań fazy 3 (RCT) dotyczących leczenia pierwszej linii mRCC opartego na kombinacji immunoterapii. Przeprowadzono metaanalizę sieciową przy użyciu metody Bayesa. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek odpowiedzi objektywnej (ORR), odpowiedzi całkowitej (CR), zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem (TRAE), odstawienie leku związane z leczeniem (TRDD) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Analizę przeprowadzono dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) oraz według grup ryzyka klinicznego.</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, oraz streszczenia ostatnich ważnych spotkań naukowych. Przegląd obejmował wyszukiwania do czerwca 2021 r.</p> <p>Liczba badaczy</p> <p>Przeglądu dokonywało dwóch badaczy. Początkowy konflikt między oceniającymi został rozwiązany w drodze konsensusu i (w razie potrzeby) konsultacji eksperckich z trzema ekspertami.</p>	<p>- losowe przydzielenie do leczenia systemowego pierwszej linii mRCC opartego na immunoterapii</p> <p>- porównanie z innym leczeniem systemowym pierwszej linii</p> <p>- zgłaszane klinicznie istotne wyniki dla uwzględnionych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), odsetka objektywnych odpowiedzi (ORR), odpowiedzi całkowitej (CR), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), odstawienia leku związanego z leczeniem (TRDD), jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL).</p> <p>Uwzględnione terapie</p> <p>atezolizumab + bewacyzumab awelumab + aksytynib pembrolizumab + aksytynib niwolumab + ipilimumab niwolumab + kabozantynib lewatynib + pembrolizumab sunitynib</p> <p>Uwzględnione badania</p> <p>CheckMate 214; Javelin 101; CheckMate 9ER; Keynote 426; IMmotion 151; CLEAR.</p>	<p>kabozantynib charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem poprawy w zakresie OS w populacji ITT (SUCRA = 82%). Awelumab + aksytynib charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem korzyści w zakresie OS u pacjentów z korzystnym ryzykiem (65%). Pembrolizumab+ aksytynib charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem korzyści w zakresie OS u pacjentów z pośrednim ryzykiem (78%). Pembrolizumab + lenwatynib wykazywał największe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie OS u pacjentów ze słabym ryzykiem (89%). Pembrolizumab + lenwatynib wiązał się z wyższą korzyścią w zakresie PFS we wszystkich grupach ryzyka (89-98%). Maksymalny ORR uzyskano z dla pembrolizumabu + lenwatynibu (97%). Najwyższe prawdopodobieństwo CR uzyskano stosując niwolumab + ipilimumab (85%) i pembrolizumab + lenwatynib (83%). Najwyższy wskaźnik TRAE stopnia 3-4 wystąpił w przypadku pembrolizumabu+ lenwatynibu (95%) i niwolumabu + kabozantynibu (83%), ale ten ostatni był związany z najniższym wskaźnikiem TRDD (2%). Natomiast niwolumab + ipilimumab charakteryzował się najniższym wskaźnikiem TRAE stopnia 3-4 (6%) i najwyższym prawdopodobieństwem TRDD (100%). W zakresie HRQoL konsekwentnie korzyść wykazano dla niwolumabu + kabozantynibu (66-75%), pembrolizumabu + lenwatynibu (44-85%) i niwolumabu + ipilimumabu (65-93%) w porównaniu z innymi rodzajami leczenia.</p> <p>Wnioski</p> <p>Kombinacje immunoterapii są związane ze stałą poprawą w klinicznie istotnych wynikach dla wszystkich grup ryzyka mRCC. Korzyść w zakresie skuteczności leczenia może wiązać się z wyższym odsetkiem TRAE, jednakże niższe odsetki TRDD sugerują możliwość opanowania profilu skutków ubocznych. Wymagana jest dłuższa obserwacja, aby ustalić, czy korzyści z leczenia zostaną utrzymane i czy powinny być</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			preferowane w leczeniu pierwszego rzutu RCC.
<p>Cattrini 2021 (brak finansowania)</p>	<p>Metody Przeprowadzono systematyczny przegląd i metaanalizę sieciową. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT. Drugorzędowym punktem końcowym było OS w podziale na podgrupy ze względu na IMDC (korzystny, pośredni, niekorzystny) oraz ze względu na status PD-L1 (dodatni lub ujemny z progmem 1%) oraz zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3.</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem Przeszukiwano PubMed, EMBASE i Cochrane Library. Przegląd obejmował wyszukiwania do 8 marca 2021 r.</p> <p>Liczba badaczy Dwóch badaczy dokonało niezależnie wyboru badań. Jeden autor wykonał ekstrakcję danych z niezależną weryfikacją przez dwóch innych badaczy.</p>	<p>Kryteria włączenia badań - ramię eksperymentalne oparte na ICI - ramię kontrolne z monoterapią kinazą tyrozynową (odpowiadające wcześniejszemu standardowi opieki) - dostępność danych dotyczących skuteczności</p> <p>Uwzględnione terapie atezolizumab + bewacyzumab awelumab + aksytynib pembrolizumab + aksytynib niwolumab + ipilimumab niwolumab + kabozantynib lenwantynib + pembrolizumab</p> <p>Uwzględnione badania IMmotion 151; Javelin Renal 101; Keynote 426; CheckMate 214; CheckMate 9ER; CLEAR</p>	<p>Wyniki Na podstawie analizy SUCRA stwierdzono wysokie prawdopodobieństwo (82%), że niwolumab-kabozantynib był preferowanym leczeniem pod względem korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Następne były kombinacje pembrolizumab-lenwantynib (72% prawdopodobieństwa), pembrolizumab-akstytynib (68%) i niwolumab-ipilimumab (56%). Pembrolizumab-akstytynib (78%) i pembrolizumab-lenwantynib (74%) miały największe prawdopodobieństwa, że będą preferowanymi terapiami odpowiednio w podgrupach o pośrednim i niekorzystnym IMDC. Przewaga kombinacji opartych na ICI w porównaniu z sunitynibem była niejasna w podgrupie korzystnego ryzyka. Nivolumab-ipilimumab miał najlepszy stosunek ryzyka do korzyści spośród wszystkich kombinacji opartych na ICI.</p> <p>Wnioski Indywidualne podejście do leczenia pierwszego rzutu pacjentów z mRCC powinno uwzględniać profil ryzyka/korzyści każdej opcji leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo długoterminowego przeżycia.</p>
<p>Krawczyk 2023 (Badanie zostało sfinansowane w ramach grantu nr N43/DBS/000099)</p>	<p>Metody Przegląd systematyczny obejmujący metaanalizę sieci (NMA) przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Do przeglądu uwzględniono randomizowane badania kontrolowane (RCT). Ryzyko błędu systematycznego w RCT oceniano za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Do określenia rankingu leczenia wykorzystano punktację P. W rankingach leczenia uwzględniono średnie prawdopodobieństwo zdarzenia wraz ze względnyymi miarami NMA</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem Przeszukiwano PubMed, EMBASE i Cochrane Library.</p>	<p>Kryteria włączenia badań - Dorośli pacjenci, u których większość chorych na raka jasnokomórkowego z przerzutami (lub z komponentą jasnokomórkową) nie była wcześniej leczona systemowo (z wyjątkiem operacji: kwalifikowały się badania z udziałem $\geq 70\%$ pacjentów wcześniej nieleczonych; dozwolone było leczenie miejscowe, takie jak operacja lub radioterapia), - Zarejestrowane TKI w monoterapii lub w terapii skojarzonej: tiwozanib, sunitynib, sorafenib, pazopanib, kabozantynib + niwolumab, lenwantynib + pembrolizumab, aksytynib + awelumab, aksytynib + pembrolizumab w porównaniu ze sobą lub z placebo lub z inną terapią zarejestrowaną przez EMA lub FDA jako leczenie pierwszego rzutu raka nerkowokomórkowego, - Zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, modyfikacja dawki ze względu na zdarzenia niepożądane, indywidualne zdarzenia niepożądane</p>	<p>Wyniki Nie stwierdzono różnic pomiędzy TKI (monoterapią i terapią skojarzoną) pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, z wyjątkiem zmniejszonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w przypadku: 1) tiwozanibu w porównaniu z sorafenibem ($p = 0,006$), sunitynibem ($p = 0,048$), pazopanibem ($p = 0,009$) oraz lenwantynibu + pembrolizumab ($p = 0,018$); oraz 2) aksytynibu + pembrolizumab vs. lenwantynibu + pembrolizumab ($p = 0,032$). Skorygowane średnie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych było zasadniczo podobne w przypadku obu terapii, przy czym najwyższe ryzyko występowało w przypadku lenwantynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem (99,8%; 95% CI: 98,4%, 100,0%), a najniższe</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Liczba badaczy Dwóch badaczy dokonało identyfikacji badań.</p>	<p>(wszystkie stopnie i stopnie ≥ 3): zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, nadciśnienie, dysfonia, - Czas trwania leczenia: progresja choroby lub do czasu zaobserwowania korzyści klinicznej lub do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, Uwzględnione terapie Kabozantynib Pazopanib Sorafenib Sunitynib Tiwozanib Kabozantynib + niwolumab Lenwatynib + pembrolizumab Aksytynib + awelumab Aksytynib + pembrolizumab u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym. Uwzględnione badania NCT00098657, NCT00083889, NCT00117637, TIVO, Alliance A031203 CABOSUN, COMPARZ, SWITCH, CROSS-J-RCC, TemPa, CheckMate 9ER, KEYNOTE-426, CLEAR, JAVELIN Renal 101</p>	<p>ryzyko w przypadku tiwozanibu (95,9%; 95% CI: 84,4%, 98,6%) i kabozantynib (93,8%; 95% CI: 43,4%, 99,5%). Tiwozanib wiązał się z niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w porównaniu z sunitynibem ($p = 0,030$), pazopanibem ($p = 0,019$), kabozantynibem + niwolumabem ($p = 0,011$) i lenwatynibem + pembrolizumabem ($p < 0,001$). Stwierdzono większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w przypadku lenwatynibu + pembrolizumabu w porównaniu z większością monoterapii (tiwozanib, $p < 0,001$; sorafenib, $p = 0,002$; sunitynib, $p = 0,001$; pazopanib, $p = 0,012$) i terapiami skojarzonymi aksytynibem + awelumab, $p = 0,008$; aksytynib + pembrolizumab, $p = 0,011$). Skorygowane średnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 było najwyższe w przypadku lenwatynibu + pembrolizumabu (82,2%; 95% CI: 76,3%, 85,4%), natomiast najniższe ryzyko odnotowano w przypadku tiwozanibu (59,6%; 95% CI: 47,7%, 67,8%). Terapie skojarzone aksytynibem zostały uznane za najlepsze wśród terapii skojarzonych; aksytynib + awelumab charakteryzowały się najniższym skorygowanym średnim ryzykiem zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (71,2%; 95% CI: 64,9%, 74,5%). Nie stwierdzono różnic pomiędzy TKI (monoterapią i terapią skojarzoną) pod względem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, z wyjątkiem lenwatynibu + pembrolizumabu w porównaniu z sorafenibem ($p = 0,022$), pazopanibem ($p = 0,030$) i sunitynibem (0,015). Co ciekawe, skorygowane średnie ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było najwyższe w przypadku tiwozanibu (20,8%; 95% CI: 6,5%, 44,3%) sorafenibu (21,6%; 95% CI: 12,5%, 29,8%), kabozantynibu (20,8%). %; 95% CI: 7,1%, 41,7%) i pazopanibu (21,8%; 95% CI: 11,3%, 32,9%), a najniższe dla lenwatynibu + pembrolizumabu (6,3%; 95% CI: 2,4%, 13,0%). Biorąc pod uwagę modyfikację dawki ze względu na działania niepożądane</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>(niezależnie od ich związku z leczeniem), tiwozanib zmniejszał ryzyko jakichkolwiek modyfikacji dawki w porównaniu ze wszystkimi innymi monoterapiami TKI i wszystkimi terapiami skojarzonymi ($p < 0,05$). Z drugiej strony lenwatinib + pembrolizumab zwiększał ryzyko modyfikacji dawki ze względu na działania niepożądane w porównaniu z tiwozanibem, sorafenibem, pazopanibem, sunitynibem, aksytynibem + pembrolizumabem i aksytynibem + awelumabem ($p < 0,05$). Największe skorygowane średnie ryzyko modyfikacji dawki ze względu na działania niepożądane zaobserwowano dla lenwatinibu + pembrolizumabu (72,7%; 95% CI: 59,6%, 78,4%), najniższe natomiast dla tiwozanibu (10,3%; 95% CI: 5,0%, 16,1%).</p> <p>Wnioski</p> <p>Biorąc pod uwagę TKI jako monoterapię, nasza NMA wykazała, że sorafenib i tiwozanib były najlepszymi opcjami leczenia: sorafenib zajmował najwyższe miejsce pod względem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, zmęczenia dowolnego stopnia, nudności, wymiotów, nadciśnienia (dowolnego stopnia lub stopnia ≥ 3), podczas gdy tiwozanib najwyższy wynik P dla jakichkolwiek działań niepożądanych, modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych i biegunka stopnia ≥ 3. Ponadto tiwozanib wiązał się ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w porównaniu z sunitynibem, pazopanibem, kabozantynibem + niwolumabem i lenwatinibem + pembrolizumabem. Ponieważ TKI mają właściwości antyangiogenne, nadciśnienie tętnicze uznawane jest za jedno z najczęstszych działań niepożądanych tej klasy leków i potencjalny marker skuteczności leczenia. Ta NMA wykazała również, że TKI stosowane w skojarzeniu są mniej bezpieczne niż TKI stosowane w monoterapii. Skojarzenie lenwatinibu i pembrolizumabu uznano za najgorszą opcję na podstawie najwyższego średniego ryzyka wystąpienia</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			działań niepożądanych dowolnego stopnia, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych oraz nudności ≥ 3 . stopnia. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 było znacząco wyższe w przypadku leczenia skojarzonego lenwatinibem i pembrolizumabem w porównaniu z większością monoterapii i innymi terapiami skojarzonymi. Terapie skojarzone z aksytynibem uznano za najlepsze opcje skojarzone.
<p>Mo 2021 (badanie zostało częściowo sfinansowane przez <i>Self-Raised Scientific Research Fund of the Ministry of Health of Guangxi Province</i>)</p>	<p>Metody Przeprowadzono przegląd systematyczny trzech baz danych. Wyszukiwanie początkowo obejmowało badania randomizowane i nierandomizowane. Przeprowadzono również wyszukiwanie ręczne za pomocą abstraktów konferencyjnych i referencji w celu zidentyfikowania odpowiednich badań. Wyniki kliniczne oceniane w tej analizie to OS, PFS, ORR oraz związane z leczeniem zdarzenia niepożądane. Zrzeszowane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem PubMed, EMBASE i Cochrane Library od momentu powstania baz danych do kwietnia 2021 r. Liczba badaczy Badania zostały niezależnie sprawdzone przez dwóch autorów. Wszelkie spory były rozstrzygane przez trzeciego autora.</p>	<p>Kryteria włączenia badań - artykuły opublikowane w języku angielskim - prezentacja wyników dotyczących PFS, OS, ORR i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - więcej niż 10 pacjentów uwzględnionych w badaniu Uwzględnione terapie pembrolizumab + lenwatinib niwolumab + kabozantynib pembrolizumab + aksytynib atezolizumab + bewacyzumab awelumab + aksytynib niwolumab + ipilimumab Uwzględnione badania CLEAR; CheckMate 9ER; Keynote-426; IMmotion 150; Javelin Renal 101; IMmotion 151; CheckMate 214</p>	<p>Wyniki Łączne współczynniki ryzyka (HR) OS i PFS dla terapii skojarzonej wyniosły odpowiednio 0,67 (0,53-0,82; $p < 0,001$) i 0,68 (0,52-0,83; $p < 0,001$) w porównaniu z monoterapią sunitynibem. Dłuższe OS i PFS dla terapii skojarzonej obserwowano również w grupie z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$. Połączone ilorazy szans dla ORR i AE stopnia 3 lub wyższego wyniosły odpowiednio 2,31 (1,61-3,32; $p < 0,001$) i 0,94 (0,65-1,37; $p = ,753$). Wnioski Terapia skojarzona wykazała większą korzyść kliniczną w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego RCC wraz z profilem bezpieczeństwa.</p>
<p>Niewada 2023 (Autor manuskryptu otrzymał dofinansowanie na badania lub przygotowanie manuskryptu)</p>	<p>Metody Celem tego przeglądu było porównanie skuteczności skojarzonej terapii kabozantynibem + niwolumabem z innymi inhibitorami punktów kontrolnych w połączeniu z inhibitorami kinazy tyrozynowej lub przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi CTLA-4 (cytotoksyczny antygen komórek T 4) w leczeniu pierwszego rzutu jasnokomórkowego raka nerki (RCC).</p>	<p>Kryteria włączenia badań - uwzględniono RCT rekrutujące pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerki, - wobec braku identyfikacji bezpośrednich porównań poszukiwano badań, które umożliwiłyby wykonanie porównań pośrednich, - wyodrębniono i przeanalizowano dane dotyczące OS i PFS, - analiza obejmowała zarówno publikacje pełnotekstowe, jak i abstrakty konferencyjne, w których podano nowsze dane w stosunku do publikacji pełnotekstowych. Uwzględnione terapie</p>	<p>Wyniki Metaanaliza wykazała przewagę kabozantynibu + niwolumabu w porównaniu z aksytynibem + pembrolizumabem i niwolumabem + ipilimumabem we wszystkich analizowanych porównaniach (ogólna populacja i podgrupy ryzyka IMDC), zarówno pod względem przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby. Przewaga kabozantynibu + niwolumabu była statystycznie istotna tylko dla PFS w porównaniu z niwolumabem +</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Wyniki obejmowały przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS).</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w bazach PubMed i EMBASE. Przegląd został zaktualizowany 28/07/2022.</p> <p>Liczba badaczy</p> <p>Selekcji artykułów dokonywało niezależnie dwóch badaczy. Dane ze zidentyfikowanych badań zostały wyodrębnione przez jednego z autorów i wprowadzone do arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel, który następnie został niezależnie sprawdzony pod kątem poprawności przez innego autora.</p>	<p>kabozantynib + niwolumab aksytynib + pembrolizumab lenwatynib + pembrolizumab niwolumab + ipilimumab</p> <p>Uwzględnione badania</p> <p>CheckMate 9 ER, KEYNOTE-426, CLEAR, CheckMate 214</p>	<p>ipilimumabem w całej populacji. Wyniki porównania kabozantynibu + niwolumabu z lenwatynibem + pembrolizumabem wykazały liczbową wyższość połączenia lenwatynib + pembrolizumab pod względem przeżycia całkowitego, ale żaden z wyników nie był istotny statystycznie. Przewaga lenwatynibu + pembrolizumabu nad kabozantynibem + niwolumabem w zakresie PFS była istotna statystycznie w populacji ogólnej i z korzystnym rokowaniem.</p> <p>Ranking leczenia wykazał, że CAB+NIV miał pierwsze albo drugie miejsce, w zależności od analizowanej grupy, w zakresie prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią:</p> <p>Populacja ogólna: drugie miejsce zarówno w przypadku OS i PFS, odpowiednio SUCRA 64% i 73,5%</p> <p>Pacjenci z korzystnym rokowaniem: pierwsze miejsce w przypadku OS i drugie w przypadku PFS, odpowiednio SUCRA 56,1% i 50,8%</p> <p>Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem: drugie miejsce zarówno w przypadku OS i PFS, odpowiednio SUCRA 63,4% i 75,5%</p> <p>Wnioski</p> <p>Kabozantynib + niwolumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerki, zalecaną zarówno w najnowszych wytycznych europejskich, jak i amerykańskich dla wszystkich grup ryzyka IMDC.</p>
<p>Ossato 2023 (brak finansowania)</p>	<p>Metody</p> <p>Ostatnio zaproponowano liczne terapie skojarzone oparte na inhibitorach immunologicznego punktu kontrolnego (ICI) i inhibitorach czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) jako leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (aRCC). Czas przeżycia całkowitego (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) porównano między</p>	<p>Kryteria włączenia badań</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z aRCC - badanie III fazy - punkt końcowy PFS lub OS; - wyniki przedstawione jako krzywa KM. <p>Dla każdej krzywej włączonych badań zebrano liczbę włączonych pacjentów i liczbę zdarzeń (progresja lub zgon w przypadku PFS, zgon w przypadku OS).</p> <p>Uwzględnione terapie</p> <p>atezolizumab + bevacizumab avelumab + axitinib niwolumab + ipilimumab pembrolizumab + lenvatinib</p>	<p>Wyniki</p> <p>W ogólnej populacji pacjentów z aRCC niwolumab + kabozantynib miał drugą najdłuższą medianę PFS, zaraz za skojarzeniem pembrolizumab + lenwatynib. Pembrolizumab + aksytynib, niwolumab + kabozantynib i niwolumab + ipilimumab były podobne pod względem PFS, ale pembrolizumab + aksytynib również wykazał lepszy OS.</p> <p>Populacja ogólna - niwolumab + kabozantynib: mediana PFS 17,12 miesiąca (13,01 do 20,2);</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>leczeniem skojarzonym a sunitynibem.</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>Przeszukano bazy danych PubMed, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov, aby zidentyfikować badania z randomizacją (RCT) kwalifikujące się do analizy (ostatni przegląd w dniu 30 października 2022 r.).</p>	<p>niwolumab + cabozantinib pembrolizumab + axitinib</p> <p>Uwzględnione badania</p> <p>IMmotion151 trial; JAVELIN Renal 101 Trial; CheckMate 214 Trial; CLEAR Trial; CheckMate 9ER Trial; KEYNOTE 426 Trial</p>	<p>Populacja ogólna - niwolumab + kabozantinib: mediana OS 37,9 miesiąca (95% CI 36,3 do NA). Ta kombinacja nie wykazała żadnej znaczącej przewagi w porównaniu z innymi terapiami, ale była liczbowo lepsza od atezolizumabu + bewacyzumabu i podobna do awelumabu + aksytynibu.</p> <p>Wnioski</p> <p>„Metoda Shiny” pozwoliła na wygenerowanie cennych wyników klinicznych dotyczących nowych metod leczenia aRCC oraz omówienie ich skuteczności na podstawie oryginalnych porównań pośrednich.</p>
<p>Quhal 2021 (brak finansowania)</p>	<p>Metody</p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową.</p> <p>Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS i PFS; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR), odsetek odpowiedzi catkowitych (CRR), odsetek przerwań leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE). W miarę możliwości przeprowadzono analizy podgrup w oparciu o grupy ryzyka <i>International mRCC Database Consortium</i> (IMDC) oraz status ligandu 1 zaprogramowanej śmierci (PD-L1).</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>PubMed, Web of Science, Scopus - do 02.2021.</p> <p>Liczba badaczy</p> <p>Dwóch niezależnych badaczy przeprowadzało wyszukiwanie badań i ekstrakcję danych.</p>	<p>Kryteria włączenia badań</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwsza linia leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego - połączenia lekowe oparte na immunoterapii vs sunitynib <p>Uwzględnione terapie</p> <p>niwolumab + kabozantinib pembrolizumab + aksytynib atezolizumab + bewacyzumab awelumab + aksytynib niwolumab + ipilimumab lenwatynib + pembrolizumab sunitynib</p> <p>Uwzględnione badania</p> <p>CheckMate 214; IMmotion151; JAVELIN Renal 101; KEYNOTE-426; CheckMate 9ER; CLEAR</p>	<p>Wyniki</p> <p>Niwolumab plus kabozantinib miały najwyższe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnego OS (wartość P: 0,7573).</p> <p>Lenwatynib z pembrolizumabem wykazywały najwyższe prawdopodobieństwo PFS (wartość P: 0,9906) i ORR (wartość P: 0,9564). CRR częściej był związany z niwolumabem plus ipilimumabem (wartość P: 0,8682). Niwolumab plus ipilimumab był związany z najniższymi odsetkami TRAE stopnia ≥ 3; podczas gdy największe prawdopodobieństwo przerwania leczenia związanego z AE było związane z lenwatynibem skojarzonym z pembrolizumabem i niwolumabem skojarzonym z ipilimumabem.</p> <p>Metaanaliza wykazała ogólny trend dla kombinacji ICI-TKI zapewniających lepsze OS i PFS u pacjentów z mRCC, niezależnie od ich grupy ryzyka IMDC i statusu ekspresji PD-L1.</p> <p>Wnioski</p> <p>Metaanaliza sieciowa sugeruje, że kombinacje ICI i inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) zapewniają lepsze PFS, ORR i OS niż kombinacje ICI-ICI, niezależnie od grupy ryzyka wg <i>International mRCC Database Consortium</i>. Nowo wprowadzone kombinacje ICI-TKI, niwolumab plus kabozantinib i lenwatynib plus pembrolizumab wykazały obiecującą aktywność i prawdopodobnie odegrają</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			ważną rolę w strategii leczenia mRCC.
<p>Riaz 2021 (brak finansowania)</p>	<p>Metody Stworzono żywy, interaktywny przegląd systematyczny (LISR, ang. <i>living, interactive systematic review</i>) i metaanalizę sieciową dot. leczenia pierwszego rzutu mRCC, wykorzystując dane z RCT. Zastosowano zaawansowaną platformę programistyczną i sztuczną inteligencję do syntezy dowodów, aby stworzyć żywą strategię wyszukiwania, ułatwić przesiewanie i ekstrakcję danych za pomocą graficznego interfejsu użytkownika, zautomatyzować metaanalizę sieciową i wyświetlać wyniki w interaktywny sposób. Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 01. 2019, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 do 02.2019, Embase od 1974 do 02.2019, Ovid MEDLINE (R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily od 1946 do 02.2019. Liczba badaczy Przeszukiwanie przeprowadzone przez jednego z badaczy, a następnie zweryfikowane przez koordynatora.</p>	<p>Kryteria włączenia badań - pierwsza linia leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego - nie ograniczono przeszukiwania ze względu na interwencje i komparatory - uwzględniano również terapie skojarzone Uwzględnione terapie niwolumab + kabozantynib pembrolizumab + aksytynib atezolizumab + bewacyzumab awelumab + aksytynib niwolumab + ipilimumab kabozantynib pazopanib tiwozanib akсыtynib sorafenib sunitynib Uwzględnione badania CheckMate 9ER; Keynote 426; Immotion 151; Javelin 101; CheckMate 214; Immotion 150; Cabosun 2017 (aktualizacja 2018); Comparz; Motzer 2013; Hutson 2013; Cross-J-RCC; Ropetar; Switch; Switch II (stan na 22. 10. 2020)</p>	<p>Wyniki Kombinacja kabozantynib + niwolumab (CaboNivo) jest najwyżej oceniana pod względem wskaźnika odpowiedzi całkowitej, przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego, podczas gdy ipilimumab + niwolumab (Nivolpi) jest najwyżej oceniany pod względem uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR). Nivolpi i atezolizumab + bewacyzumab (AteBev) zostały sklasyfikowane najwyżej (najniższa toksyczność), a CaboNivo najniżej w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (AE). Wnioski Porównania sugerują, że CaboNivo może powodować więcej działań niepożądanych, ale jest najlepiej oceniany pod względem wszystkich wyników skuteczności, z wyjątkiem CR, której największe szanse na uzyskanie oferuje Nivolpi. Pembrolizumab + aksytynib i Nivolpi są dopuszczalnymi alternatywami, z wyjątkiem tego, że Nivolpi może nie być preferowany dla pacjentów z korzystnym ryzykiem.</p>
<p>Shpiłsky 2021 (brak finansowania)</p>	<p>Metody Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury zgodnie z zasadami PRISMA w celu zidentyfikowania wszystkich randomizowanych badań klinicznych III fazy w uprzednio nieleczonym raku nerkowokomórkowym z przerzutami, w których oceniano skojarzenia z inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego w porównaniu z sunitynibem. Spośród 124 badań i 94 dodatkowych abstraktów 6 badań uwzględniono do ostatecznej analizy. Badania</p>	<p>Kryteria włączenia badań Badania, w których porównywano pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki, poddawanych leczeniu pierwszego rzutu terapią skojarzoną z immunoterapią, w porównaniu z pacjentami poddawanych leczeniu pierwszego rzutu sunitynibem. Uwzględniono badania oceniające PFS, OS, ORR i AE wyłącznie w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Uwzględnione terapie niwolumab + ipilimumab atezolizumab + bewacyzumab awelumab + aksytynib pembrolizumab + aksytynib niwolumab + kabozantynib</p>	<p>Wyniki W przypadku OS terapia skojarzona była lepsza w porównaniu z sunitynibem z szacowanym łącznym HR=0,74 (95% CI: 0,67-0,81). W przypadku PFS terapia skojarzona była preferowana w porównaniu z sunitynibem z szacowanym łącznym HR=0,65 (95% CI: 0,52-0,82). Połączenie niwolumabu i ipilimumabu miało najdłuższy czas trwania odpowiedzi i mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia III lub wyższego w porównaniu z połączeniem anty-PD-1/PD-L1 z TKI. Połączenie anty-PD-1/PD-L1 z TKI miało wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi i dłuższy</p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>te zostały ocenione pod kątem przeżycia bez progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), zdarzeń niepożądanych stopnia III lub wyższego (AE), odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) i odsetka odpowiedzi całkowitych (CR).</p> <p>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>Pubmed oraz bazy abstraktów konferencyjnych ASCO i ESMO z 2020 i 2021 roku.</p> <p>Liczba badaczy</p> <p>Selekcji badań dokonano dwuetapowo.</p>	<p>pembrolizumab + lenwatinib</p> <p>Uwzględnione badania</p> <p>CheckMate 2014; IMmotion 151; JAVELIN 101; KEYNOTE-426; CheckMate 9ER; CLEAR.</p>	<p>PFS niż połączenie niwolumab/ipilimumab.</p> <p>Wnioski</p> <p>Ta metaanaliza potwierdza zalecenie leczenia skojarzonego z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego w porównaniu z monoterapią sunitynibem w przypadku wcześniej nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego ze względu na poprawę PFS i OS. Wybór stosowanej terapii skojarzonej powinien być oparty na cechach charakterystycznych dla pacjenta, w tym statusie ryzyka IMDC, profilu działań niepożądanych i potrzebie wczesnej odpowiedzi.</p>

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ang. PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*); CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); IMDC - International mRCC Database Consortium; PD-L1 - ligand 1 zaprogramowanej śmierci (ang. *programmed death ligand 1*); TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*); ICI - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitor*); RCC - rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*); mRCC - przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. *metastatic renal cell carcinoma*); SUCRA - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*) wyrażające całkowitą pozycję interwencji w rankingu (przybierające wartości od 0% do 100%).

3.4 Ocena jakości informacji

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.3), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań

RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie (wszystkie kategorie odpowiedzi na leczenie analizowano łącznie).

Powyżej wymienione punkty końcowe oceniano w całej populacji uwzględnionej w badaniach.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie wolne od progresji (PFS).

					Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd		
CheckMate 9ER	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	PFS	1	+	+	?	+	+	+	!	+	Niskie ryzyko
COMPARZ	Pazopanib	Sunitynib	PFS	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Pewne zastrzeżenia
CheckMate 214	Niwolumab + ipilimumab	Sunitynib	PFS	1	+	+	+	?	+	+	!	+	Wysokie ryzyko
CABOSUN	Kabozantynib	Sunitynib	PFS	1	+	+	?	+	?	?	!	+	Wysokie ryzyko
TemPa	Temsylolimus	Pazopanib	PFS	1	?	+	+	+	?	?	+	+	Wysokie ryzyko

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie całkowite (OS).

					Waga	Proces randomizacji	Oddychlenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd		
CheckMate 9ER	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	OS	1	+	+	?	+	+	+	!	+	Niskie ryzyko
COMPARZ	Pazopanib	Sunitynib	OS	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Pewne zastrzeżenia
CheckMate 214	Niwolumab + ipilimumab	Sunitynib	OS	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Wysokie ryzyko
CABOSUN	Kabozantynib	Sunitynib	OS	1	+	+	?	+	+	?	!	+	
TemPa	Temsyrolimus	Pazopanib	OS	1	?	+	+	+	+	?	+	+	

Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – kategorie dotyczące odpowiedzi na leczenie.

					Waga	Proces randomizacji	Oddychlenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd		
CheckMate 9ER	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	Odpowiedź na leczenie	1	+	+	?	+	+	+	!	+	Niskie ryzyko
CheckMate 214	Niwolumab + ipilimumab	Sunitynib	Odpowiedź na leczenie	1	+	+	+	?	+	+	!	+	Pewne zastrzeżenia
CABOSUN	Kabozantynib	Sunitynib	Odpowiedź na leczenie	1	+	+	?	+	+	?	!	+	Wysokie ryzyko
TemPa	Temsyrolimus	Pazopanib	Odpowiedź na leczenie	1	?	+	+	+	+	?	+	+	

Poniżej szczegółowo podsumowano wyniki przeprowadzonej oceny:

- Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib:
 - badanie CheckMate 9ER oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego zarówno w przypadku PFS, OS jak i w przypadku odpowiedzi na leczenie. Obniżenie jakości badania związane jest z brakującymi danymi wynikowymi. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu 3% pacjentów przerwało leczenie z innych przyczyn, w tekście nie wyjaśniono szczegółowo co to były za przyczyny, przy czym należy podkreślić, że te liczby są niskie i prawdopodobnie nie mają wpływu na ostateczne wyniki.
- Pazopanib vs sunitynib:
 - badanie COMPARZ oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych.

- Niwolumab + ipilimumab vs sunitynib
 - badanie CheckMate 214 oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie OS oraz jako niosące pewne ryzyko błędu systematycznego w zakresie PFS i odpowiedzi na leczenie. Obniżenie jakości badania wynikało z nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu. W badaniu podano, że PFS i odpowiedź na leczenie były oceniane przez niezależny komitet radiologiczny, przy czym nie opisano czy był on zaślepiiony na otrzymywane interwencje. W przypadku OS brak zaślepienia nie wpływa na wiarygodność wyników.
- Kabozantynib vs sunitynib
 - badanie CABOSUN oceniono jako niosące pewne ryzyko błędu systematycznego, zarówno w zakresie PFS, OS jak i odpowiedzi na leczenie. Obniżenie jakości badania związane było z selekcją raportowanych wyników oraz z brakującymi danymi wynikowymi. W zakresie selekcji raportowanych wyników, w przypadku badania CABOSUN, nie dysponowano statystycznym planem analizy (ang. *statistical plan analysis*), co umożliwiłoby sprawdzenie szczegółowego planu badania (dysponowano jedynie protokołem badania, w którym opisano niektóre metody statystyczne wykorzystane w celu analizy wyników badania). Ponadto w publikacji do badania podano, że w trakcie obserwacji utracono część pacjentów, przy czym nie sprecyzowano dokładnie ile. Dodatkowo w przypadku 16% pacjentów nie dysponowano zdjęciami radiologicznymi lub były one niemożliwe do oceny, przy czym należy podkreślić, że w publikacji przedstawiono dowody na to, że nie wpłynęło to na wiarygodność wyników w zakresie PFS i odpowiedzi na leczenie.
- Temsyrolimus vs pazopanib
 - badanie TemPa oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego, zarówno w zakresie PFS, OS i odpowiedzi na leczenie. Obniżenie jakości badania związane było głównie z odchyleniem od zaplanowanych interwencji, opisem procesu randomizacji i selekcją raportowanych wyników. W publikacji TemPa podano, że badanie jest randomizowane, przy czym nie określono jaka metoda została użyta do przeprowadzenia randomizacji, co uniemożliwiło ocenę poprawności ukrycia kodu randomizacji. Ponadto w publikacji nie opisano jaką metodę analizy wybrano (ITT, *per-protocol*), co przyczyniło się do uzyskania wysokiego ryzyka w domenie dotyczącej odchylenia od zaplanowanych interwencji. Dodatkowo w przypadku badania TemPa nie dysponowano żadnym protokołem badania czy też statystycznym planem analizy.

Podsumowując, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie lub pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyjątek stanowi jedno badanie (TemPa), w przypadku którego uzyskano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach randomizacja była przeprowadzona w sposób prawidłowy, a jej kod poprawnie ukryty (wyjątek stanowi badanie TemPa, w przypadku którego nie podano

dokładnego opisu wykorzystanego sposobu randomizacji, co uniemożliwiło ocenę jego poprawności). Poza badaniem TemPa, we wszystkich badaniach wyniki oceniano w populacji ITT (w TemPa nie opisano jaką metodę analizy wybrano, co przyczyniło się do uzyskania wysokiego ryzyka błędu systematycznego). W przypadku badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN, niewielki odsetek pacjentów przerwał badanie z przyczyny, której dokładnie nie wyjaśniono w tekście publikacji, przy czym należy podkreślić, że te liczby są niskie i prawdopodobnie nie mają wpływu na ostateczne wyniki. W pozostałych badaniach szczegółowo wyjaśniono przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów, bądź odsetki pacjentów utraconych z obserwacji były znikome. Wszystkie badania uwzględnione w analizie mają charakter otwarty (zarówno badacze jak i pacjenci byli świadomi otrzymywanych interwencji). W przypadku OS, brak zaślepienia nie wpływa na wiarygodność uzyskiwanych wyników. W przypadku PFS w większości badań, podkreślono, że PFS był oceniany przez niezależny komitet radiologiczny, który był zaślepiony na otrzymywane interwencje. Wyjątek stanowi badanie CheckMate 214, w przypadku którego w publikacji nie zaznaczono, czy niezależny komitet radiologiczny był zaślepiony w kontekście ocenianych terapii, co przyczyniło się do obniżenia jakości tego badania w zakresie PFS. Ponadto w przypadku większości badań, dysponowano protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy (wyjątek stanowi badanie TemPa – brak protokołu i statystycznego planu analizy oraz badanie CABOSUN, w przypadku którego nie dysponowano statystycznym planem analizy).

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx] oraz zaleceniami wytycznych. W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników

leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podczas przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań RCT. W badaniu CheckMate 9ER bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab oraz leku sunitynib. Jest to jedyne porównanie bezpośrednie. Pozostałe włączone prace posłużyły do przeprowadzenia porównań pośrednich metodą Buchera mających na celu porównać kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab i pozostałe jego komparatory.

W analizie przedstawiono dane dla trzech grup ryzyka: grupy pośredniego ryzyka, niekorzystnego ryzyka oraz łącznej grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka.

Zidentyfikowano jedno badanie efektywności praktycznej (w formie abstraktu konferencyjnego), spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pierwsze publikacje z badania CheckMate 9ER pochodzą z 2021 roku. W obliczu tych faktów brak większej ilości literatury praktycznej jest zjawiskiem uzasadnionym i wynika z tego, iż lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w danym wskazaniu stosowany jest od relatywnie krótkiego czasu.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowaną.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Skuteczność leczenia

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia wnioskowanej interwencji względem uwzględnionych technologii opcjonalnych. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji – badanie CheckMate 9ER, w którym bezpośrednio porównano kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib. W celu porównania leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumabem z pozostałymi technologiami opcjonalnymi (pazopanib, niwolumab + ipilimumab, kabozantynib, temsyrolimus), konieczne było wykonanie porównania pośredniego.

Skuteczność leczenia analizowano w następujących populacjach:

- pacjenci pośredniego ryzyka:
 - kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – porównanie bezpośrednie (badanie CheckMate 9ER);
 - kabozantynib + niwolumab vs pazopanib – porównanie pośrednie (badanie CheckMate 9ER [kabozantynib + niwolumab vs sunitynib] oraz badanie COMPARZ [pazopanib vs sunitynib]);
- pacjenci pośredniego/niekorzystnego ryzyka:
 - kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie (badanie CheckMate 9ER [kabozantynib + niwolumab vs sunitynib] oraz badanie CheckMate 214 [niwolumab + ipilimumab vs sunitynib]);
 - kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib - porównanie pośrednie (badanie CheckMate 9ER [kabozantynib + niwolumab vs sunitynib] oraz badanie CABOSUN [kabozantynib vs sunitynib]);
- pacjenci niekorzystnego ryzyka:
 - kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie odwrócone z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ (badanie CheckMate 9ER [kabozantynib + niwolumab vs sunitynib] oraz badanie TemPa [temsyrolimus vs pazopanib]).

W przypadku leku temsyrolimus, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedyne badanie włączone dla leku temsyrolimus dotyczy porównania temsyrolimus vs pazopanib. W związku z powyższym kabozantynib + niwolumab porównano z lekiem temsyrolimus przy użyciu leku pazopanib, tj. na użytek porównania wykorzystano również dane z badania COMPARZ, w ramach którego zestawiono wyniki dla porównania leku pazopanib z lekiem sunitynib – w pierwszym kroku porównano lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, a następnie kabozantynib + niwolumab z lekiem temsyrolimus. W przypadku wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wykorzystano kalkulator umożliwiający wykonanie porównania pośredniego

odwróconego. W kalkulatorze uwzględniono HR (dla PFS oraz OS) dla porównania temsyrolimus vs pazopanib (dane z badania TemPa) oraz HR dla porównania pazopanib vs sunitynib (dane z badania COMPARZ). Wykorzystując funkcję logarytmu naturalnego uzyskano wynik dla porównania temsyrolimus vs sunitynib, który następnie uwzględniono w ramach porównania pośredniego metodą Buchera.

Na użytek porównań wykorzystywano dane dla subpopulacji pacjentów o odpowiednich kategoriach rokowniczych. W przypadku, gdy dla danego porównania niedostępne były dane w odpowiedniej kategorii rokowniczej, odstępowano od przeprowadzenia porównania.

Skuteczność leczenia, w miarę dostępności danych, analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

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

W zakresie PFS i odpowiedzi na leczenie wykorzystano dane oceniane przez niezależny komitet radiologiczny.

Wyniki ekstrahowano z najnowszych dostępnych publikacji. Wyjątek stanowią wyniki z zakresu odpowiedzi na leczenie. W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji, w których dostępne były wyniki dla wszystkich wymienionych powyżej kategorii odpowiedzi. W przypadku badania CheckMate 9ER w najnowszym dostępnym abstrakcie raportowane były dane tylko dla odsetka odpowiedzi obiektywnych oraz odsetka odpowiedzi całkowitych (badanie CheckMate 9ER – abstrakt Burotto 2023). W analizie podstawowej wykorzystano dane ze starszej publikacji (Motzer 2022 w przypadku badania CheckMate 9ER), tak żeby zachować spójność jednego źródła w zakresie wszystkich uwzględnionych kategorii odpowiedzi. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z najnowszego dostępnego abstraktu.

Poniżej podsumowano wyniki uzyskane z przeprowadzonych porównań pośrednich (bezpośredniego w przypadku porównania z sunitynibem). W aneksie 14 zestawiono dane

wyekstrahowane z poszczególnych uwzględnionych badań klinicznych, które wykorzystano na użytek porównań pośrednich.

4.1.1 Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów pośredniego ryzyka, w której komparatorem dla leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab są sunitynib oraz pazopanib.

W przypadku badania CheckMate 9ER (kabozantynib + niwolumab vs sunitynib) dane z zakresu OS i PFS wykorzystano z najnowszego dostępnego abstraktu – Burotto 2023, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 44 miesiące. Jak wspomniano powyżej, w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, w analizie podstawowej wykorzystano dane zawarte w suplemencie dołączonym do publikacji Motzer 2022 (mediana czasu obserwacji wynosiła 32,9 miesiąca). W analizie wrażliwości testowano dane raportowane w abstrakcie Burotto 2023 (dane dla dwóch punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie, tj. ORR i CR).

W przypadku badania COMPARZ (pazopanib vs sunitynib) dane z zakresu OS uwzględniono z najnowszej dostępnej publikacji, tj. Motzer 2014 (data odcięcia danych – 30.09.2013). W przypadku PFS wykorzystano dane raportowane w suplemencie do publikacji Motzer 2013 (data odcięcia danych – 05.2012). W zakresie odpowiedzi, w badaniu COMPARZ raportowano wyniki dla populacji ogólnej, bez wyszczególnienia danych ze względu na kategorię rokowniczą (w badaniu uwzględniono pacjentów ze wszystkich kategorii rokowniczych, tj. ryzyko korzystne, pośrednie i niekorzystne). Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z ryzykiem pośrednim, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników z zakresu odpowiedzi na leczenie raportowanych w badaniu COMPARZ.

4.1.1.1 Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib

W przypadku porównania: kabozantynib + niwolumab vs sunitynib wykorzystano wyniki raportowane w badaniu bezpośrednio porównującym obie terapie – CheckMate 9ER. W badaniu raportowano wyniki z podziałem na subpopulacje – na użytek analizy uwzględniono dane dla pacjentów o pośrednim rokowaniu.

W zakresie przeżycia wolnego od progresji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej kabozantynib + niwolumab. Natomiast w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść terapii skojarzonej kabozantynib + niwolumab) – patrz Tab. 7.

Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.

Punkt końcowy	Kabozantynib + niwolumab		Sunitynib		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
PFS	188	16,6 (11,9; 20,0)	188	8,7 (7,0; 10,4)	0,63 (0,49; 0,80)	b. d.
OS	188	49,5 (37,6; NE)	188	36,2 (25,7; 46,0)	0,75 (0,56; 1,00)	b. d.

Punkt końcowy	Kabozantynib + niwolumab		Sunitynib		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. – brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w porównaniu do grupy leczonej lekiem sunitynib, zarówno w przypadku danych uwzględnionych z suplementu do publikacji Motzer 2022 jak i danych uwzględnionych z abstraktu Burotto 2023 (w obu źródłach raportowano zbliżone wartości). Progresja choroby występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczenia skojarzonego (Tab. 8). Stabilizację choroby (która według kryteriów RECIST 1.1 oznacza brak spełnienia kryteriów PR i brak spełnienia kryteriów PD), uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy sunitynibu, co wynika z faktu, że w przypadku grupy kabozantynibu + niwolumabu, zdecydowanie więcej pacjentów spełniło kryteria odpowiedzi całkowitej i częściowej i zostali oni uwzględnieni w powyżej wymienionych kategoriach.

Tab. 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	CAB + NIVO	SUN	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Analiza podstawowa – dane opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022							
ORR	108*/188 (57,4%)	55*/188 (29,3%)	3,26 (2,13; 5,00)	<0,001	0,28 (0,19; 0,38)	<0,001	3,55 NNTB (2,65; 5,38) NNTB
CR	27/188 (14,4%)	8/188 (4,3%)	3,77 (1,67; 8,54)	0,001	0,10 (0,04; 0,16)	0,001	9,89 NNTB (6,29; 23,14) NNTB
PR	81/188 (43,1%)	46/188 (24,5%)	2,34 (1,50; 3,63)	<0,001	0,19 (0,09; 0,28)	<0,001	5,37 NNTB (3,57; 10,82) NNTB
SD	55/188 (29,3%)	78/188 (41,5%)	0,58 (0,38; 0,89)	0,013	-0,12 (-0,22; -0,03)	0,012	8,17 NNTB (4,58; 37,77) NNTB
PD	14/188 (7,4%)	28/188 (14,9%)	0,46 (0,23; 0,90)	0,024	-0,07 (-0,14; -0,01)	0,021	13,43 NNTH (7,26; 89,01) NNTH
Analiza wrażliwości – dane raportowane w abstrakcie Burotto 2023							
ORR	106*/188 (56,4%)	53*/188 (28,2%)	3,29 (2,14; 5,06)	<0,001	0,28 (0,19; 0,38)	<0,001	3,55 NNTB (2,65; 5,37) NNTB
CR	29*/188 (15,4%)	8*/188 (4,3%)	4,10 (1,82; 9,24)	0,001	0,11 (0,05; 0,17)	<0,001	8,95 NNTB (5,85; 19,03) NNTB

CAB – kabozantynib; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NIVO – niwolumab; NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); SUN – sunitynib.

* Dane oszacowane na podstawie odsetka pacjentów raportowanego w publikacji/abstrakcie. Zarówno w abstrakcie Burotto 2023, jak i w publikacji Motzer 2022, raportowano dane zaokrąglone do liczba całkowitych.

4.1.1.2 Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib

W przypadku porównania: kabozantynib + niwolumab vs pazopanib wykonano porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator sunitynib, tj. uwzględniono wyniki badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ. W obu badaniach raportowano wyniki z podziałem na subpopulacje – na użytek analizy uwzględniono dane dla pacjentów o pośrednim rokowaniu. Wyjątek stanowią wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawione w badaniu COMPARZ, które raportowano jedynie dla całkowitej populacji, w związku z czym nie uwzględniono ich w ramach niniejszej analizy.

W zakresie przeżycia wolnego od progresji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej kabozantynib + niwolumab w porównaniu do terapii lekiem pazopanib – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs pazopanib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	188	16,6 (11,9; 20,0)	188	8,7 (7,0; 10,4)	0,63 (0,49; 0,80)	b.d.
Pazopanib vs sunitynib						
COMPARZ*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,98 (0,80; 1,20)	b.d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,64 (0,47; 0,88)	0,0065

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); b.d. - brak danych.

* W przypadku badania COMPARZ wyniki odczytano z wykresu zamieszczonego w suplemencie do publikacji Motzer 2013. Na wykresie nie raportowano ilu pacjentów miało daną grupę rokowniczą w poszczególnym ramieniu badania, podano jedynie, że w przypadku grupy pośredniego ryzyka w zakresie analizy PFS, uwzględniono łącznie 650 pacjentów w obu ramionach badania. Zgodnie z charakterystyką demograficzną pacjentów, w badaniu COMPARZ uwzględniono 322 pacjentów w ramieniu pazopanibu i 328 w ramieniu sunitynibu, którzy mieli pośrednie rokowanie.

W przypadku porównania pod względem przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami – patrz tabela Tab. 10.

Tab. 10. Przeżycie całkowite – kabozantynib + niwolumab vs pazopanib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	188	49,5 (37,6; NE)	188	36,2 (25,7 - 46,0)	0,75 (0,56; 1,00)	b.d.
Pazopanib vs sunitynib						
COMPARZ*	322	26,9 (23,1; 35,6)	328	26,1 (20,7; 31,6)	0,90 (0,74; 1,09)	b.d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,83 (0,59; 1,18)	0,3054

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); b.d. - brak danych; NE - nie do oszacowania (ang. not estimable).

4.1.2 Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka, w której komparatorem dla leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab są niwolumab + ipilimumab oraz monoterapia kabozantynibem.

W przypadku badania CheckMate 9ER (kabozantynib + niwolumab vs sunitynib) dane z zakresu OS i PFS wykorzystano z najnowszego dostępnego abstraktu – Burotto 2023, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 44 miesiące. Jak wspomniano powyżej, w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, w analizie podstawowej wykorzystano dane zawarte w suplemencie dołączonym do publikacji Motzer 2022 (mediana czasu obserwacji wynosiła 32,9 miesiąca). W analizie wrażliwości testowano dane raportowane w abstrakcie Burotto 2023 (dane dla dwóch punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie, tj. ORR i CR).

W przypadku badania CheckMate 214, w analizie wykorzystano dane raportowane w suplemencie oraz publikacji Motzer 2022 – najnowsza dostępna publikacja z wynikami (mediana czasu obserwacji wynosiła 67,7 miesięcy).

W przypadku badania CABOSUN, uwzględniono wyniki raportowane w publikacji Choueiri 2018. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również nowszą publikację George 2019, przy czym raportowano w niej wyniki z uwzględnieniem takiego samego punktu odcięcia jak w Choueiri 2018 (tj. 15.09.2016 w przypadku PFS). Publikacja George 2019 stanowi analizę post-hoc do badania CABOSUN, w której przedstawiono wyniki z zakresu PFS oraz ORR dla wyszczególnionych grup pacjentów. Ze względu na fakt, że w George 2019 nie raportowano nowszych wyników, w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane przedstawione w Choueiri 2018. W CABOSUN uwzględniono pacjentów z pośrednim oraz niekorzystnym ryzykiem, w związku z czym cała populacja z CABOSUN stanowi właściwą populację, tj. populację pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

4.1.2.1 Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab

W przypadku porównania: kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab wykonano porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator sunitynib, tj. uwzględniono wyniki badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214. W obu badaniach raportowano wyniki z podziałem na subpopulacje – na użytek analizy uwzględniono dane dla pacjentów o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu.

W przypadku porównania pod względem przeżycia wolnego od progresji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść skojarzenia leku kabozantynib z lekiem niwolumab) – patrz tabela Tab. 11.

Tab. 11. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	249	15,6 (11,2; 19,2)	256	7,1 (5,7; 8,9)	0,56 (0,46; 0,69)	b. d.
Niwolumab + ipilimumab vs sunitynib						
CheckMate 214	425	11,6 (8,4; 16,5)	442	8,3 (7,0; 10,4)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0004
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,77 (0,59; 1,00)	0,0538

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b. d. - brak danych.

W zakresie przeżycia całkowitego również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Przeżycie całkowite - kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	249	49,5 (34,9; NE)	256	29,2 (23,7; 36,0)	0,65 (0,51; 0,83)	b. d.
Niwolumab + ipilimumab vs sunitynib						
CheckMate 214	425	47,0 (35,4; 57,4)	422	26,6 (22,1; 33,5)	0,68 (0,58; 0,81)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,96 (0,71; 1,28)	0,7646

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b. d. - brak danych; NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w porównaniu do grupy leczonej lekiem niwolumab + ipilimumab, zarówno w przypadku danych uwzględnionych z suplementu do publikacji Motzer 2022 jak i danych uwzględnionych z abstraktu Burotto 2023 (w obu źródłach raportowano zbliżone wartości). Wyniki istotne statystycznie uzyskano zarówno dla miary OR i RD. Ponadto progresja choroby występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie kabozantynib + niwolumab. Wyniki podsumowano w Tab. 13 i Tab. 14.

Tab. 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie dla OR – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Niwolumab + ipilimumab vs sunitynib	OR (95% CI)	p
	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
Analiza podstawowa – dane dla CheckMate 9ER opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022				
ORR	3,53 (2,42; 5,16)	1,97 (1,47; 2,62)	1,79 (1,11; 2,88)	0,0164
CR	3,76 (1,75; 8,09)	5,84 (2,83; 12,07)	0,64 (0,22; 1,85)	0,4131

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Niwolumab + ipilimumab vs sunitynib	OR (95% CI)	p
	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
PR	2,68 (1,80; 3,98)	1,36 (1,01; 1,84)	1,97 (1,20; 3,24)	0,0075
SD	0,71 (0,49; 1,02)	0,56 (0,42; 0,74)	1,27 (0,80; 2,01)	0,3153
PD	0,39 (0,22; 0,69)	1,18 (0,83; 1,68)	0,33 (0,17; 0,65)	0,0012
Analiza wrażliwości – dane dla CheckMate 9ER raportowane w abstrakcie Burotto 2023				
ORR	3,69 (2,52; 5,40)	1,97 (1,47; 2,62)	1,87 (1,16; 3,02)	0,0101
CR	4,19 (1,96; 8,96)	5,84 (2,83; 12,07)	0,72 (0,25; 2,05)	0,5356

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

Tab. 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie dla RD – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Niwolumab + ipilimumab vs sunitynib	RD (95% CI)	p
	RD (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza podstawowa – dane dla CheckMate 9ER opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022				
ORR	0,29 (0,21; 0,37)	0,15 (0,09; 0,21)	0,14 (0,04; 0,24)	0,0061
CR	0,09 (0,04; 0,13)	0,09 (0,06; 0,12)	0,00 (-0,05; 0,05)	1,0000
PR	0,20 (0,12; 0,28)	0,06 (0,00; 0,12)	0,14 (0,04; 0,24)	0,0061
SD	-0,08 (-0,16; 0,00)	-0,13 (-0,20; -0,07)	0,05 (-0,05; 0,15)	0,3417
PD	-0,10 (-0,15; -0,04)	0,02 (-0,03; 0,08)	-0,12 (-0,20; -0,04)	0,0025
Analiza wrażliwości – dane dla CheckMate 9ER raportowane w abstrakcie Burotto 2023				
ORR	0,30 (0,21; 0,38)	0,15 (0,09; 0,21)	0,15 (0,05; 0,25)	0,0047
CR	0,10 (0,05; 0,15)	0,09 (0,06; 0,12)	0,01 (-0,05; 0,07)	0,7368

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

4.1.2.2 Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib

W przypadku porównania: kabozantynib + niwolumab vs monoterapia kabozantynibem wykonano porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator sunitynib, tj. uwzględniono wyniki badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN. W przypadku badania CheckMate 9ER wykorzystano dane raportowane dla subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem. W przypadku badania CABOSUN przyjęto wyniki dla populacji ogólnej badania, która obejmowała pacjentów z pośrednim i niekorzystnym ryzykiem.

W przypadku porównania pod względem przeżycia wolnego od progresji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	249	15,6 (11,2; 19,2)	256	7,1 (5,7; 8,9)	0,56 (0,46; 0,69)	b.d.
Kabozantynib vs sunitynib						
CABOSUN	79	8,6 (6,8; 14,0)	78	5,3 (3,0; 8,2)	0,48 (0,31; 0,74)	0,0008
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					1,17 (0,72; 1,89)	0,5290

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. - brak danych.

W zakresie przeżycia całkowitego również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Przeżycie całkowite - kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	249	49,6 (34,9; NE)	256	29,2 (23,7; 36,0)	0,65 (0,51; 0,83)	b.d.
Kabozantynib vs sunitynib						
CABOSUN	79	26,6 (14,6; NE)	78	21,2 (16,3; 27,4)	0,80 (0,53; 1,21)	b.d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,81 (0,50; 1,31)	0,3958

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. - brak danych; NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

Zarówno w przypadku statystyki OR jak i w przypadku statystyki RD, odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących monoterapię lekiem kabozantynib, co wynika z faktu, że więcej pacjentów stosujących terapię skojarzoną lekiem kabozantynib + niwolumab uzyskało całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. W przypadku statystyki RD odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w porównaniu do grupy leczonej monoterapią lekiem kabozantynib, zarówno w przypadku danych uwzględnionych z suplementu do publikacji Mozter 2022 jak i danych uwzględnionych z abstraktu Burotto 2023 (w obu źródłach raportowano zbliżone wartości). Wyniki podsumowano w Tab. 17 i Tab. 18.

Tab. 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie dla OR – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Kabozantynib vs sunitynib	OR (95% CI)	p
	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
Analiza podstawowa – dane dla CheckMate 9ER opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022				
ORR	3,53 (2,42; 5,16)	2,22 (0,89; 5,55)	1,59 (0,59; 4,28)	0,3587
CR	3,76 (1,75; 8,09)	0,32 (0,01; 8,10)	11,75 (0,38; 364,58)	0,1598
PR	2,68 (1,80; 3,98)	2,58 (1,00; 6,67)	1,04 (0,37; 2,91)	0,9422
SD	0,71 (0,49; 1,02)	1,91 (1,01; 3,61)	0,37 (0,18; 0,78)	0,0083
PD	0,39 (0,22; 0,69)	0,52 (0,24; 1,10)	0,75 (0,29; 1,94)	0,5536
Analiza wrażliwości – dane dla CheckMate 9ER raportowane w abstrakcie Burotto 2023				
ORR	3,69 (2,52; 5,40)	2,22 (0,89; 5,55)	1,66 (0,62; 4,48)	0,3151
CR	4,19 (1,96; 8,96)	0,32 (0,01; 8,10)	13,09 (0,42; 405,77)	0,1420

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

Tab. 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie dla RD – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Kabozantynib vs sunitynib	RD (95% CI)	p
	RD (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza podstawowa – dane dla CheckMate 9ER opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022				
ORR	0,29 (0,21; 0,37)	0,10 (-0,01; 0,21)	0,19 (0,05; 0,33)	0,0062
CR	0,09 (0,04; 0,13)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,10 (0,04; 0,16)	0,0006
PR	0,20 (0,12; 0,28)	0,11 (0,00; 0,22)	0,09 (-0,05; 0,23)	0,1947
SD	-0,08 (-0,16; 0,00)	0,16 (0,01; 0,31)	-0,24 (-0,41; -0,07)	0,0057
PD	-0,10 (-0,15; -0,04)	-0,12 (-0,25; 0,01)	0,02 (-0,12; 0,16)	0,7812
Analiza wrażliwości – dane dla CheckMate 9ER raportowane w abstrakcie Burotto 2023				
ORR	0,30 (0,21; 0,38)	0,10 (-0,01; 0,21)	0,20 (0,06; 0,34)	0,0048
CR	0,10 (0,05; 0,15)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,11 (0,05; 0,17)	0,0004

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

4.1.3 Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów niekorzystnego ryzyka, w której komparatorem dla leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab jest temsyrolimus.

W przypadku badania CheckMate 9ER (kabozantynib + niwolumab vs sunitynib) dane z zakresu OS i PFS wykorzystano z najnowszego dostępnego abstraktu – Burotto 2023,

w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 44 miesiące. Jak wspomniano powyżej, w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, w analizie podstawowej wykorzystano dane zawarte w suplemencie dołączonym do publikacji Motzer 2022 (mediana czasu obserwacji wynosiła 32,9 miesiąca). W analizie wrażliwości testowano dane raportowane w abstrakcie Burotto 2023 (dane dla dwóch punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie, tj. ORR i CR).

W przypadku badania TemPa, w analizie wykorzystano dane raportowane w suplemencie oraz publikacji Tannir 2020 – jedyna dostępna publikacja z wynikami badania (mediana czasu obserwacji wynosiła 9,6 miesięcy). W badaniu TemPa uwzględniono zarówno pacjentów z grupy pośredniego jak i niekorzystnego ryzyka. W zakresie większości punktów końcowych (PFS i OS), wyniki raportowano łącznie dla całej populacji uwzględnionej w badaniu. Większość pacjentów uwzględnionych w badaniu TemPa stanowili pacjenci z niekorzystnym rokowaniem (72%). Ze względu na brak odpowiednich danych, w analizie uwzględniono wyniki raportowane dla całej populacji włączonej do badania TemPa. W celu zachowania spójności porównywanych populacji, po stronie danych dotyczących kabozantynibu + niwolumabu również uwzględniono wyniki raportowane w subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem. Wyjątek stanowią dane z zakresu odpowiedzi częściowej, które w przypadku badania TemPa raportowano z podziałem na grupę rokowniczą (tj. w zakresie tego punktu końcowego dysponowano danymi dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym również dla kabozantynibu + niwolumabu w przypadku odpowiedzi częściowej wykorzystano dane dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem).

Jak opisano w rozdziale 4.1, w celu porównania leku kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus wykorzystano również wyniki badania COMPARZ. Podobnie jak w przypadku danych z badania TemPa oraz CheckMate 9ER, w przypadku badania COMPARZ również w miarę dostępności wykorzystywano dane dla populacji pacjentów z pośredniego/niekorzystnego ryzyka. Wyjątek stanowią dane z badania COMPARZ w zakresie PFS i odpowiedzi częściowej, w przypadku których wykorzystano wyniki dla populacji ogólnej. W suplemencie do badania COMPARZ (suplement do publikacji Motzer 2013), w formie graficznej przedstawiono wyniki w zakresie PFS uzyskiwane w grupie pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem, nie zawarto danych dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym nie dysponowano danymi z zakresu PFS dla grupy pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem w badaniu COMPARZ. Również punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie raportowano w badaniu COMPARZ jedynie dla populacji ogólnej.

4.1.3.1 Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus

W przypadku porównania: kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus wykonano porównanie pośrednie z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ, porównanie poprzez pazopanib i sunitynib – dokładny opis w rozdziale 4.1 i rozdziale powyżej. Jak opisano powyżej w zakresie PFS i OS, w celu zachowania spójności porównywanych populacji wykorzystano dane raportowane dla populacji z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (dane z badania CheckMate 9ER i TemPa).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia lekiem kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem terapii z zastosowaniem leku temsyrolimus – patrz Tab. 19. Przy czym wynik ten należy interpretować z ostrożnością ze względu na fakt, że w zakresie danych z badania COMPARZ (dane wykorzystane na użytek odwróconego porównania pośredniego), wykorzystano dane dla populacji ogólnej (wszystkie grupy ryzyka).

Tab. 19. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	249	15,6 (11,2; 19,2)	256	7,1 (5,7; 8,9)	0,56 (0,46; 0,69)	b. d.
Temsyrolimus vs sunitynib - wynik odwróconego porównania pośredniego*						
TemPa					1,43 (0,86; 2,38)	b. d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,39 (0,23; 0,68)	0,0008

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b. d. - brak danych.

* Wynik uzyskany z wykorzystaniem odwróconego porównania pośredniego z uwzględnieniem danych z badania COMPARZ. W powyższej tabeli wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem (dane z badania CheckMate 9ER i TemPa), wyjątek stanowią dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek odwróconego porównania pośredniego, które wyekstrahowano dla ogólnej populacji.

W przypadku przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami – patrz Tab. 29.

Tab. 20. Przeżycie całkowite - kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib						
CheckMate 9ER	249	49,5 (34,9; NE)	256	29,2 (23,7; 36,0)	0,65 (0,51; 0,83)	b. d.
Temsyrolimus vs sunitynib - wynik odwróconego porównania pośredniego*						
TemPa					1,03 (0,60; 1,76)	b. d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,63 (0,35; 1,14)	0,1266

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b. d. - brak danych; NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

* Wynik uzyskany z wykorzystaniem odwróconego porównania pośredniego z uwzględnieniem danych z badania COMPARZ. W powyższej tabeli wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem (dane z badania CheckMate 9ER i TemPa). Również w przypadku badania COMPARZ dysponowano danymi dla grupy pośredniego/niekorzystnego ryzyka.

Dane dla odpowiedzi analizowano dla populacji niekorzystnego ryzyka. Zarówno w przypadku statystyki OR jak i w przypadku statystyki RD, odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w porównaniu do grupy leczonej lekiem temsyrolimus. Przy czym podobnie jak w przypadku PFS, wynik ten należy interpretować z ostrożnością ze względu na fakt, że w zakresie danych z badania COMPARZ (dane wykorzystane na użytek odwróconego porównania pośredniego), wykorzystano dane dla populacji ogólnej (wszystkie grupy ryzyka). Wyniki podsumowano w Tab. 21 i Tab. 22.

Tab. 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie dla OR – subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Temsyrolimus vs sunitynib	OR (95% CI)	p
	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
PR	5,04 (1,87; 13,62)	0,19 (0,02; 1,57)*	26,53 (2,41; 291,48)	0,0073

NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*).

* Wynik uzyskany z wykorzystaniem porównania pośredniego poprzez pazopanib.

Tab. 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie dla RD – subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Temsyrolimus vs sunitynib	RD (95% CI)	p
	RD (95% CI)	RD (95% CI)		
PR	0,24 (0,10; 0,38)	-0,14 (-0,33; 0,05)*	0,38 (0,14; 0,62)	0,0016

NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

* Wynik uzyskany z wykorzystaniem porównania pośredniego poprzez pazopanib.

4.2 Jakość życia

Jakość życia oceniono na podstawie publikacji do badania CheckMate 9ER [Cella 2022] oraz abstraktów konferencyjnych Cella 2021 oraz Cella 2022b do badania CheckMate 9ER, w których analizowano wyniki raportowane przez pacjentów [Cella 2021, Cella 2022b].

Wyniki raportowane przez pacjentów (PRO, ang. *patient reported outcomes*) oceniane były wśród wszystkich zrandomizowanych pacjentów i stanowiły eksploracyjne punkty końcowe oceniane za pomocą skal *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19* (FKSI-19) i EQ-5D-3L. W niniejszej analizie przedstawiono dane w populacji ogólnej. Dane w rozbiciu na poszczególne kategorie rokownicze nie były dostępne. Oceniano zmiany pod względem wyników PRO uzyskane podczas wizyt kontrolnych w czasie trwania badania w stosunku do wartości wyjściowych. Wykorzystane kwestionariusze opisano w aneksie 8.

Odsetek pacjentów, którzy ukończyli ocenę PRO, był podobny w obu badanych grupach (patrz Rys. 7). Odsetek pacjentów, którzy ukończyli kwestionariusze FKSI-19 i EQ-5D-3L na początku badania, był wysoki i wynosił 93% lub więcej w obu grupach terapeutycznych. Wskaźnik ukończenia FKSI-19 i EQ-5D-3L utrzymywał się na poziomie 75% lub wyższym w większości punktów czasowych w grupie niwolumabu z kabozantynibem do 103 tygodnia, po czym wskaźnik ukończenia spadł poniżej 65%. W przypadku grupy sunitynibu wskaźnik ukończenia był wysoki ($\geq 75\%$) w większości punktów czasowych do 79. tygodnia, a następnie spadał.

Wyjściowe wyniki PRO były podobne w obu grupach terapeutycznych [początkowy wynik FSKI-19 na poziomie 58,74 (SD = 10,57) oraz 58,39 (SD = 9,92) odpowiednio dla ramienia leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab oraz leku sunitynib]. Wyjściowe wyniki EQ-5D-3L VAS wynosiły 74,23 (SD = 22,23) oraz 75,68 (SD = 20,92) odpowiednio dla ramienia leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab oraz leku sunitynib [Cella 2022]. Po początkowym spadku wyników w grupach terapeutycznych analiza MMRM (ang. *mixed-model repeated measures*) wykazała, że pacjenci przyjmujący lek kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab charakteryzowali się wynikami, które były stabilne lub poprawiły się. Natomiast u pacjentów otrzymujących sunitynib nastąpił spadek punktacji w stosunku do wartości wyjściowej (tj. pogorszenie stanu zdrowia) we wszystkich instrumentach (patrz Rys. 8 i Rys. 9).

Średnia różnica najmniejszych kwadratów pod względem zmiany w stosunku do wartości początkowej faworyzowała skojarzenie leku kabozantynib i niwolumab nad lekiem sunitynib pod względem wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FSKI-19 (wszystkie domeny) oraz EQ-5D-3L. Pacjenci leczeni skojarzeniem kabozantynib i niwolumab doświadczali mniejszego obciążenia leczeniem oraz mieli mniejsze ryzyko udokumentowanego pogorszenia osiągając wynik istotny statystycznie pod względem większości pomiarów w porównaniu z leczeniem lekiem sunitynib, w tym pod względem całkowitej punktacji w kwestionariuszu FSKI-19, objawów związanych z chorobą (DRS), DRS-fizycznych (DRS-P), DRS emocjonalnych (DRS-E), dobrostanu czynnościowego (FWB) i wartości w skali EQ-5D-3L oznaczanej na wizualnej skali analogowej (VAS) – patrz Tab. 23.

Lek kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem klinicznie istotnego pogorszenia całkowitego wyniku FSKI-19 w porównaniu z sunitynibem zarówno w zakresie pierwszego pogorszenia stanu oraz potwierdzonego pogorszenia stanu zarówno według całkowitego wyniku FSKI-19 jak i według wyniku FSKI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą patrz Rys. 10 i Rys. 11 oraz Tab. 23.

Szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu pod względem obu skal oceny jakości życia przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 23) oraz na zamieszczonych poniżej wykresach (patrz Rys. 7 – Rys. 11).

Tab. 23. Wyniki pod względem punktów końcowych z zakresu jakości życia.

	Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
FKSI-19				
Łączny wynik	2,37 (1,19; 3,54); <0,05	0,71 (0,57; 0,87) ^a	0,66 (0,52; 0,84) ^a	0,68 (0,52; 0,90) ^a
DRS	1,17 (0,68; 1,66); <0,05	0,70 (0,56; 0,87) ^a	0,65 (0,50; 0,86) ^a	0,53 (0,37; 0,75) ^a
DRS-P	1,54 (0,83; 2,25); <0,05	0,73 (0,59; 0,91) ^a	0,56 (0,43; 0,73) ^a	0,52 (0,38; 0,72) ^a
DRS-E*	0,15; 0,0494	b.d.	0,65 (0,47; 0,90)	b.d.
FWB	0,29 (-0; 11; 0,68); ≥0,05 ^b	0,69 (0,54; 0,87) ^a	0,67 (0,50; 0,88) ^a	0,79 (0,57; 1,11)
TSE*	0,31; 0,0125	b.d.	0,90 (0,68-1,19)	b.d.
EQ-5D-3L VAS	3,68 (1,83; 5,54); <0,05	0,74 (0,59; 0,92) ^a	0,74 (0,58; 0,95) ^a	0,64 (0,48; 0,86) ^a

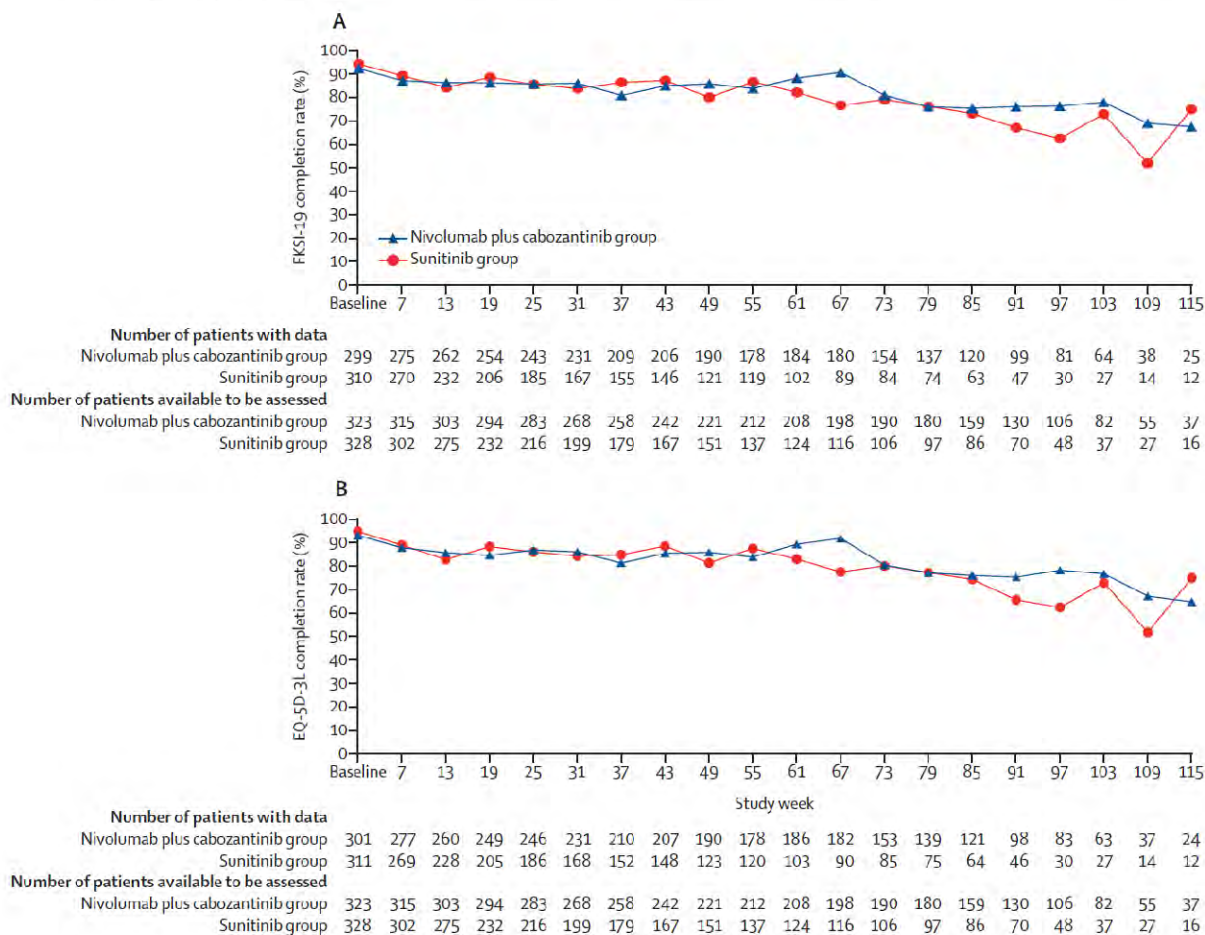
TCD - czas do potwierdzonego pogorszenia choroby (ang. *time to confirmed deterioration*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); FSKI-19 - kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); DRS - objawy związane z chorobą (ang. *disease-related symptoms*); DRS-P - fizyczne objawy związane z chorobą (ang. *disease-related symptoms - physical*); DRS-E - emocjonalne objawy związane z chorobą (ang. *disease-related symptoms -*

	Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
--	---	-----------------	-----------------	-----------------

emotional); TSE - efekty uboczne leczenia (ang. *treatment side effects*); FWB - dobrostan czynnościowy (ang. *function/well-being*);

*Wyniki pochodzą z abstraktu Cella 2021 (pozostałe wyniki pochodzą z abstraktu Cella 2022b); ^a P<0,05; ^b brak informacji o wartości P oraz brak oznaczenia wskazującego na wartość P<0,05

Rys. 7. Ukończenie oceny za pomocą kwestionariuszy FSKI-19 (A) oraz EQ-5D-3L (B).

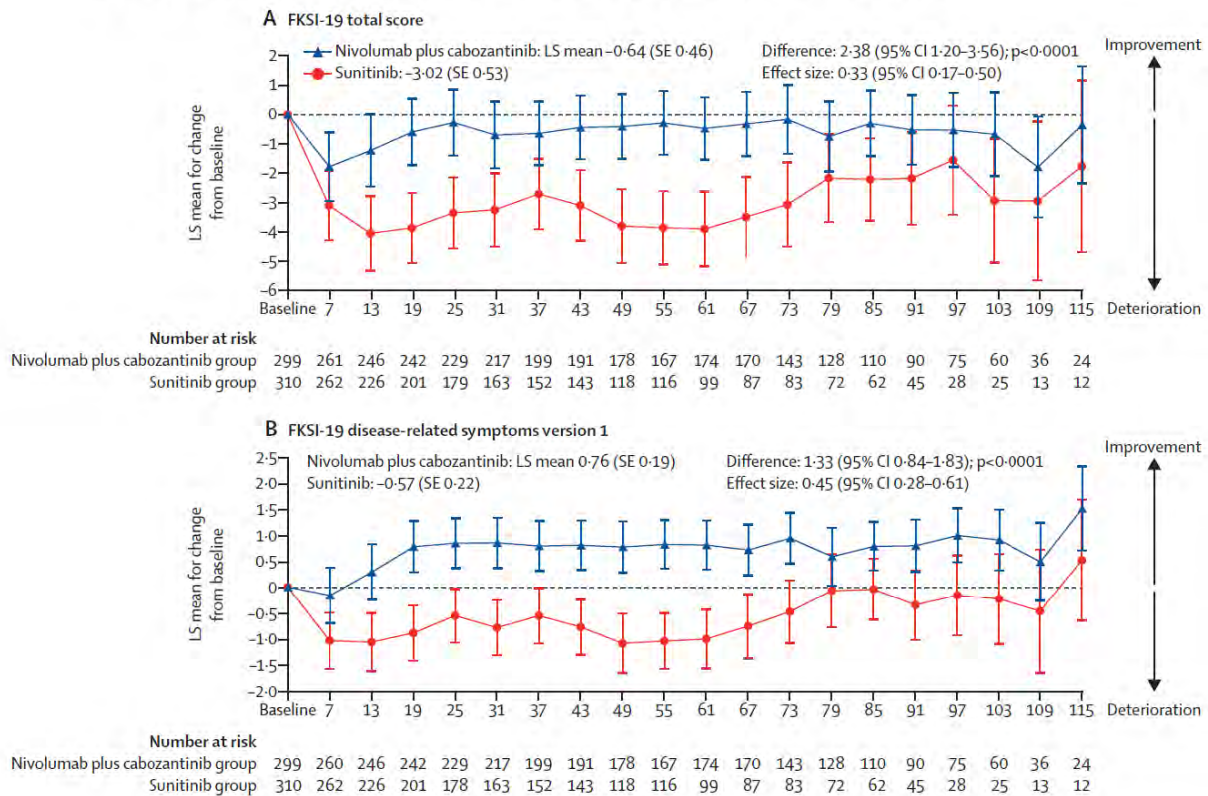


Panel A przedstawia procentowy stopień ukończenia kwestionariusza FSKI-19.

Panel B przedstawia procentowy stopień ukończenia kwestionariusza EQ-5D-3L.

Wyniki pochodzą z publikacji Cella 2022.

Rys. 8. Zmiana względem wartości początkowej całkowitego wyniku w FKSI-19 (A) oraz objawów związanych z chorobą w FKSI-19 wersji 1 (B).



Panel A przedstawia zmianę względem wartości początkowej całkowitego wyniku w FKSI-19.

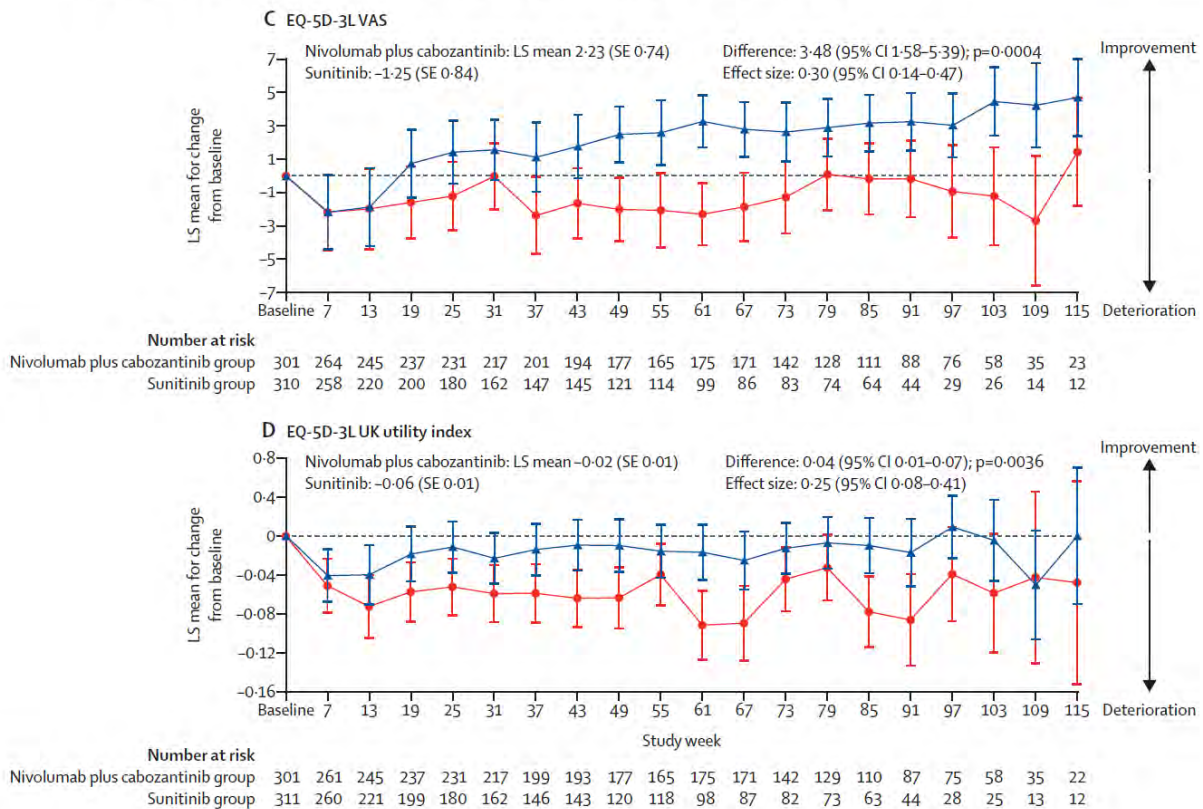
Panel B przedstawia zmianę względem wartości początkowej objawów związanych z chorobą w FKSI-19 wersji 1.

Czas „Baseline” oznacza punkt wyjściowy. FKSI-19 to zwalidowany 19-punktowy instrument, który mierzy wyniki zgłaszane przez pacjentów z rakiem nerki. Pacjenci oceniają swoje objawy w 5-stopniowej skali, udzielając odpowiedzi od „wcale” do „bardzo”. FKSI-19 obejmuje następujące domeny: objawy związane z chorobą (pokazane oddzielnie w panelu B), objawy związane z chorobą fizyczne, objawy związane z chorobą emocjonalne, działania niepożądane leczenia i dobre samopoczucie funkcjonalne (niepokazane osobno).

Śłupki błędów wskazują 95% CI; LS – najmniejsze kwadraty.

Wyniki pochodzą z publikacji Cella 2022.

Rys. 9. Zmiana względem wartości początkowej całkowitego wyniku w EQ-5D-3L VAS (C) oraz jako wskaźnik użyteczności EQ-5D-3L (D).



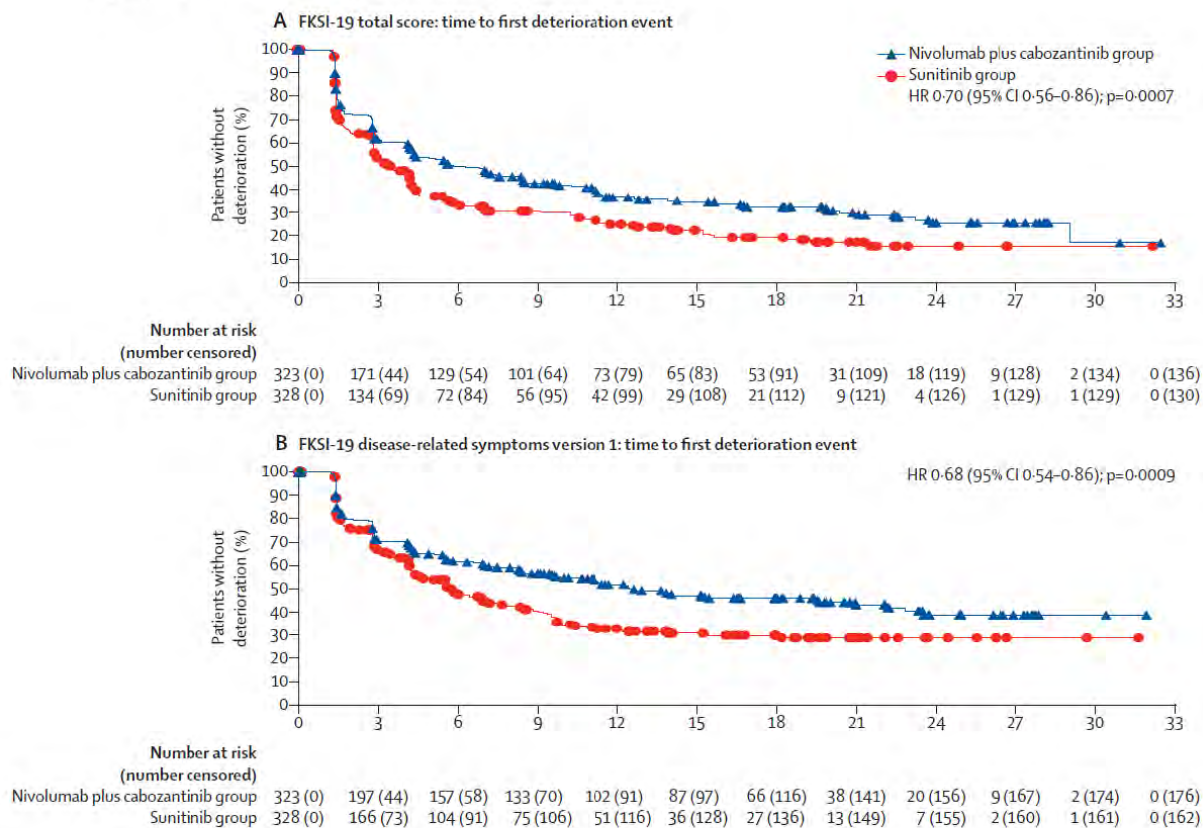
Panel C przedstawia zmianę względem wartości początkowej całkowitego wyniku w EQ-5D-3L VAS.

Panel D przedstawia zmianę względem wartości początkowej jako wskaźnik użyteczności EQ-5D-3L.

Śłupki błędów wskazują 95% CI; LS – najmniejsze kwadraty. VAS – wizualna skala analogowa.

Wyniki pochodzą z publikacji Cella 2022.

Rys. 10. Wykres Kaplana-Meiera czasu do pierwszego pogorszenia według całkowitego wyniku FKSI-19 (A) oraz według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą (B).

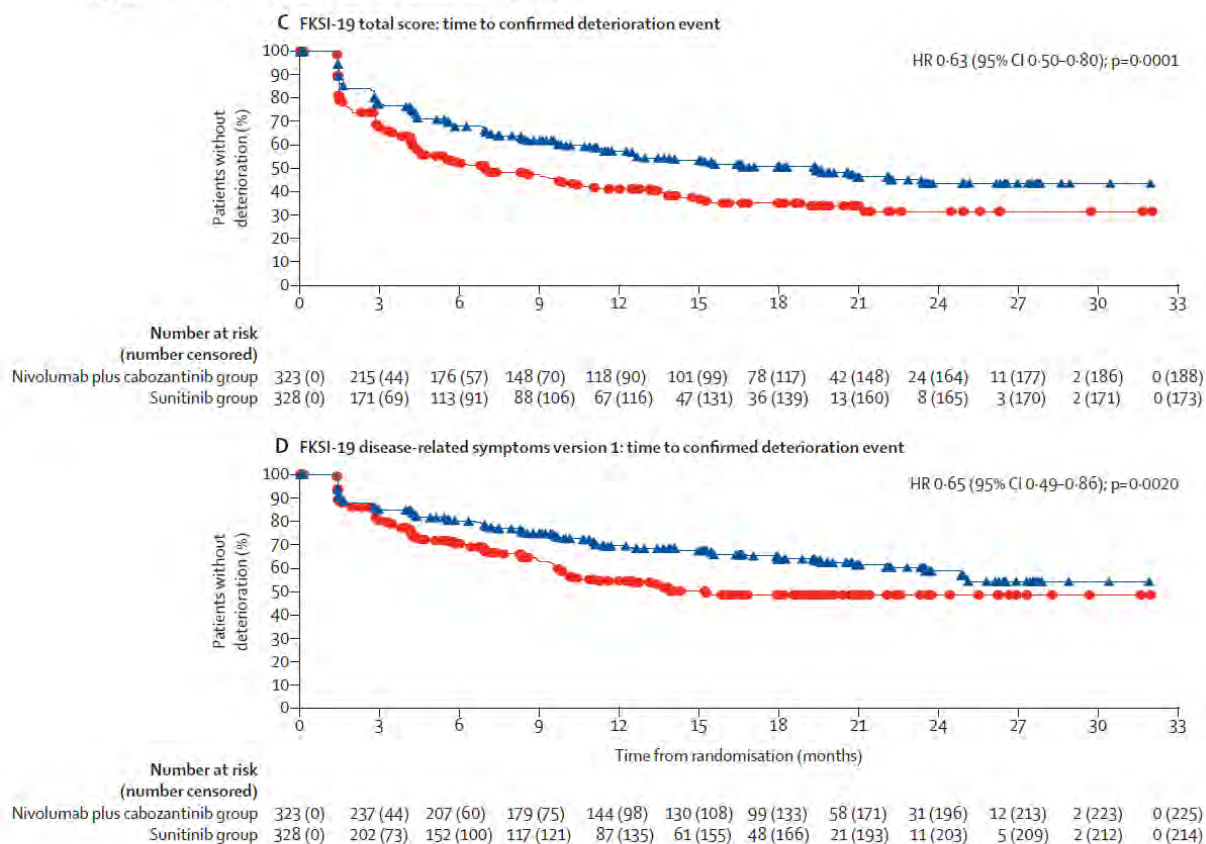


Panel A przedstawia wykres Kaplana-Meiera czasu do pierwszego pogorszenia według całkowitego wyniku FKSI-19.

Panel B przedstawia wykres Kaplana-Meiera czasu do pierwszego pogorszenia według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą.

Wyniki pochodzą z publikacji Cella 2022.

Rys. 11. Wykres Kaplana-Meiera czasu do potwierdzonego pogorszenia według całkowitego wyniku FKSI-19 (A) oraz według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą (B).



Panel A przedstawia wykres Kaplana-Meiera czasu do potwierdzonego pogorszenia według całkowitego wyniku FKSI-19.

Panel B przedstawia wykres Kaplana-Meiera czasu do potwierdzonego pogorszenia według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą.

Wyniki pochodzą z publikacji Cella 2022.

Podsumowując, pacjenci zgłaszali statystycznie istotne korzyści pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*) w przypadku zastosowania skojarzenia leków kabozantinib i niwolumab w odniesieniu do zastosowania leku sunitinib. Leczenie lekiem kabozantinib w skojarzeniu z lekiem niwolumab istotnie zmniejszyło ryzyko pogorszenia wyników pod względem HRQoL, w tym związanych z chorobą objawów raka nerki. Wyniki te sugerują, że wyższa skuteczność skojarzenia kabozantinib i niwolumab nad lekiem sunitinib wiąże się z dodatkową korzyścią w postaci poprawy HRQoL.

4.3 Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. W zakresie analizy bezpieczeństwa, w przypadku wszystkich uwzględnionych interwencji, dane raportowano dla populacji ogólnej. Dane w rozbiciu na poszczególne kategorie rokownicze nie były dostępne. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk:

- pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Mediana czasu leczenia wynosiła 21,8 miesiący dla grupy otrzymującej lek kabozantinib skojarzony z lekiem

niwolumab, 8,9 miesięcy dla grupy otrzymującej lek sunitynib, 8 miesięcy dla leku pazopanib, 7,9 miesiąca dla grupy otrzymującej lek niwolumab skojarzony z lekiem ipilimumabem oraz 6,5 miesiąca dla grupy otrzymującej lek kabozantynib w monoterapii. W przypadku leku temsyrolimus, w publikacji Tannir 2020 nie podano ile wynosiła mediana czasu leczenia temsyrolimusem;

- pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszej analizy, istniały różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych:
 - w badaniu CheckMate 9ER raportowano zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny występujące u $\geq 10\%$ wszystkich leczonych pacjentów w dowolnym ramieniu badania, które wystąpiły, gdy pacjenci otrzymywali przypisane leczenie lub w ciągu 30 dni po zakończeniu badania;
 - w badaniu COMPARZ raportowano częste zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występujące w trakcie leczenia u $>10\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu badania;
 - w badaniu CheckMate 214 raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dowolnego stopnia, występujące u $>15\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu badania;
 - w badaniu CABOSUN raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, w przypadku zdarzeń niepożądanych 1. lub 2. stopnia, uwzględniono zdarzenia które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów w dowolnym ramieniu badania;
 - w badaniu TemPa raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, dowolnego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów w dowolnym ramieniu badania.

W pierwszej kolejności wypisano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CheckMate 9ER, a następnie uzupełniono dane dotyczące uwzględnionych komparatorów (nie dokładano nowych zdarzeń, dane uzupełniono tylko o te zdarzenia, które występowały w badaniu CheckMate 9ER).

W zakresie bezpieczeństwa, przedstawiono następujące punkty końcowe:

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

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej – Tab. 24.

Tab. 24. Zdarzenia niepożądane.

Rodzaj analizowanego zdarzenia	CAB + NIVO N=320*		SUN N=320*		PAZ N=554**			NIVO + IPI N = 547†		KAB N = 78Y			TEM N=35***		
	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)†	St. 3-4 [n (%)]	Wszystkie st. [n(%)†	St. 3. [n (%)]	St. 4. [n (%)]	Wszystkie st. [n]^	St. 3. [n]^	St. 4. [n]^
Zdarzenia ogółem	319 (100)	264 (83)	317 (99)	241 (75)	552 (100)	327 (59)	85 (15)	544 (99)	373 (68)	72 (92)	45 (58)	8 (10)	b.d.	b.d.	b.d.
Biegunka	209 (65)	28 (9)	160 (50)	15 (5)	348 (63)	49 (9)	0	155 (28)	21 (4)	57 (73)	8 (10)	0	17	0	0
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	129 (40)	25 (8)	134 (42)	26 (8)	163 (29)	32 (6)	0	6 (1)	1 (<1)	33 (42)	6 (8)	0	0	0	0
Nadciśnienie	123 (38)	48 (15)	120 (38)	42 (13)	257 (46)	81 (15)	1 (<1)	12 (2)	4 (<1)	52 (6)	22 (28)	0	11	6	0
Niedoczynność tarczycy	118 (37)	1 (<1)	101 (32)	1 (<1)	67 (12)	0	0	91 (17)	2 (<1)	18 (23)	0	0	0	0	0
Zmęczenie	108 (34)	11 (3)	114 (36)	18 (6)	302 (55)	58 (10)	1 (<1)	209 (38)	24 (4)	50 (64)	5 (6)	0	46	17	0
Podwyższony poziom ALT	102 (32)	20 (6)	29 (9)	8 (3)	326/547 (60)	84/547 (15)	12/547 (2)	b.d.	b.d.	43 (55)	3 (4)	1 (1)	26	0	0
Spadek apetytu	100 (31)	6 (2)	66 (21)	4 (1)	207 (37)	8 (1)	0	77 (14)	7 (1)	43 (55)	4 (5)	0	b.d.	b.d.	b.d.
Nudności	95 (30)	2 (<1)	104 (33)	1 (<1)	247 (45)	12 (2)	0	110 (20)	8 (1)	25 (32)	2 (3)	0	20	0	0
Podwyższony poziom AST	93 (29)	13 (4)	42 (13)	4 (1)	333/547 (61)	62/547 (11)	7/547 (1)	b.d.	b.d.	47 (60)	1 (1)	1 (1)	6	0	0
Zaburzenia smaku	76 (24)	0	71 (22)	0	143 (26)	1 (<1)	0	26 (5)	0	32 (41)	0	0	20	0	0
Astenia	75 (23)	14 (4)	60 (19)	11 (3)	48 (9)	12 (2)	1 (<1)	74 (14)	10 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wysypka	76 (24)	7 (2)	27 (8)	0	97 (18)	4 (1)	0	127 (23)	10 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zapalenie błony śluzowej	70 (22)	3 (<1)	84 (26)	8 (3)	61 (11)	3 (1)	0	14 (3)	1 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Świąd	69 (22)	2 (<1)	15 (5)	0	b.d.	b.d.	b.d.	169 (31)	3 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból stawów	72 (23)	1 (<1)	44 (14)	2 (<1)	77 (14)	9 (2)	0	84 (15)	6 (1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból pleców	71 (22)	6 (2)	42 (13)	7 (2)	88 (16)	8 (1)	2 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wymioty	63 (20)	6 (2)	66 (21)	2 (<1)	155 (28)	11 (2)	0	61 (11)	4 (<1)	18 (23)	1 (1)	0	6	0	0

Rodzaj analizowanego zdarzenia	CAB + NIVO N=320*		SUN N=320*		PAZ N=554**			NIVO + IPI N = 547†		KAB N = 78‡			TEM N=35***		
	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]†	St. 3-4 [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]‡	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n]^	St. 3. [n]^	St. 4. [n]^
Kaszel	61 (19)	0	57 (18)	0	85 (15)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dysfonia	58 (18)	1 (<1)	12 (4)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	17 (22)	1 (1)	0	b.d.	b.d.	b.d.
Podwyższony poziom lipazy	59 (18)	24 (8)	42 (13)	16 (5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hiponatremia	54 (17)	30 (9)	30 (9)	20 (6)	192 (35)	39 (7)	2 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6	0	0
Ból brzucha	59 (18)	5 (2)	29 (9)	1 (<1)	145 (26)	11 (2)	1 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	11	0	0
Ból głowy	54 (17)	0	38 (12)	2 (<1)	126 (23)	15 (3)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.			
Niedokrwistość	58 (18)	7 (2)	86 (27)	19 (6)	171/548 (31)	7/548 (1)	5/548 (1)	36 (7)	3 (<1)	26 (33)	1 (1)	0	60	17	0
Podwyższony poziom amylazy	53 (17)	17 (5)	33 (10)	8 (3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hipofosfatemia	47 (15)	21 (7)	18 (6)	4 (1)	193/539 (36)	24/539 (4)	0/539	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hipomagnezemia	49 (15)	2 (<1)	17 (5)	2 (<1)	125/539 (23)	1/539 (<1)	0/539	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0	0	0
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	55 (17)	4 (1)	51 (16)	3 (<1)	177/548 (32)	4/548 (1)	0/548	b.d.	b.d.	19 (24)	2 (3)	0	31	0	0
Zaparcia	52 (16)	3 (<1)	43 (13)	1 (<1)	94 (17)	4 (1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	17	0	0
Gorączka	48 (15)	3 (<1)	30 (9)	1 (<1)	48 (9)	2 (<1)	0	83 (15)	2 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Skurcze mięśni	41 (13)	0	7 (2)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi	39 (12)	3 (<1)	26 (8)	2 (<1)	154/547 (28)	17/547 (3)	0/547	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	26	0	0
Infekcja górnych dróg oddechowych	35 (11)	0	15 (5)	1 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Spadek wagi	38 (12)	2 (<1)	13 (4)	0	84 (15)	5 (1)	0	b.d.	b.d.	25 (32)	3 (4)	0	9	0	0

Rodzaj analizowanego zdarzenia	CAB + NIVO N=320*		SUN N=320*		PAZ N=554**			NIVO + IPI N = 547†		KAB N = 78‡			TEM N=35***		
	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]†	St. 3-4 [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]‡	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n]^	St. 3. [n]^	St. 4. [n]^
Obrzęk obwodowy	45 (14)	1 (<1)	32 (10)	0	59 (11)	1 (<1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Proteinuria	41 (13)	12 (4)	31 (10)	9 (3)	98 (18)	23 (4)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	26	6	0
Żawroty głowy	38 (12)	1 (<1)	21 (7)	0	70 (13)	5 (1)	0	b.d.	b.d.	17 (22)	1 (1)	0	b.d.	b.d.	b.d.
Nadczynność tarczycy	34 (11)	2 (<1)	10 (3)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Niestrawność	30 (9)	0	42 (13)	1 (<1)	78 (14)	0	0	16 (3)	0	21 (27)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.
Trombocytopenia	29 (9)	2 (<1)	66 (21)	16 (5)	227/548 (41)	17/548 (3)	3/548 (1)	4 (<1)	0	30 (38)	1 (1)	0	b.d.	b.d.	b.d.
Choroba refluksowa przełyku	29 (9)	0	41 (13)	0	19 (3)	1 (<1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Krwawienie z nosa	24 (8)	0	33 (10)	0	48 (9)	1 (<1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Spadek liczby trombocytów	22 (7)	0	62 (19)	15 (5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Neutropenia	20 (6)	3 (<1)	58 (18)	15 (5)	203/548 (37)	20/548 (4)	5/548 (1)	b.d.	b.d.	12 (15)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.
Zapalenie jamy ustnej	60 (19)	8 (3)	83 (26)	8 (3)	77 (14)	4 (1)	0	25 (5)	0	29 (37)	4 (5)	0	b.d.	b.d.	b.d.
Ból kończyn	38 (12)	4 (1)	33 (10)	2 (<1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Duszność	35 (11)	0	32 (10)	6 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	17	0	0
Infekcja dróg moczowych	32 (10)	9 (3)	24 (8)	5 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bezsenność	32 (10)	0	16 (5)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

CAB - kabozantynib; NIVO - niwolumab; PAZ - pazopanib; SUN - sunitynib; TEM - temsylolimus; IPI - ipilimumab; n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w grupie; st. - stopień; ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; b.d. - brak danych.

* Dane z badania bezpośrednio porównującego kabozantynib w skojarzeniu z niwolumawem vs sunitynib: CheckMate 9ER (aneks do publikacji Motzer 2022); ** Dane z badania COMRARZ, suplement do publikacji Motzer 2013; † Dane z badania Checkmate 214 (suplement do publikacji Motzer 2022); ‡ Dane z badania CABOSUN, publikacja Choueiri 2018; *** Dane z badania TemPa, publikacja Tannir 2020.

Rodzaj analizowanego zdarzenia	CAB + NIVO N=320*		SUN N=320*		PAZ N=554**			NIVO + IPI N = 547†		KAB N = 78‡			TEM N=35***		
	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]†	St. 3-4 [n (%)]	Wszystkie st. [n(%)]†	St. 3. [n (%)]	St. 4. [n (%)]	Wszystkie st. [n]^	St. 3. [n]^ ^	St. 4. [n]^ ^

^ W publikacji nie zidentyfikowano opisu metodyki raportowania zdarzeń niepożądanych, jednak ponieważ część liczb przekracza liczbę pacjentów w grupie należy założyć, iż dane zdarzenie mogło być raportowane kilkakrotnie u jednego pacjenta z biegiem badania, z tego względu nie podawano odsetków.

†W publikacji nie raportowano wprost wartości dla zdarzeń wszystkich stopni - dane otrzymano poprzez zsumowanie wyników dla stopnia 1.-2., 3. oraz 4.

^^ W publikacji nie zidentyfikowano opisu metodyki raportowania zdarzeń niepożądanych, jednak ponieważ część liczb przekracza liczbę pacjentów w grupie należy założyć, iż dane zdarzenie mogło być raportowane kilkakrotnie u jednego pacjenta z biegiem badania, z tego względu nie podawano odsetków.

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

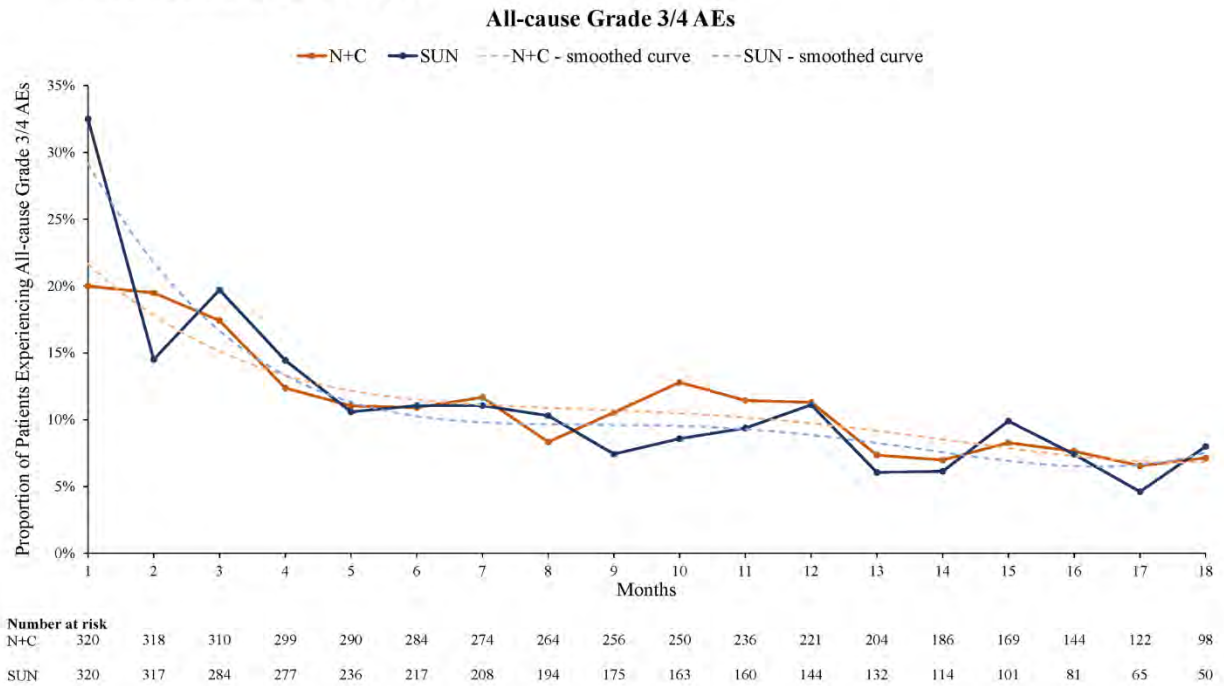
5.1 Trendy czasowe w zdarzeniach niepożądanych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikację Geynisman 2022 dotyczącą oceny trendów czasowych w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

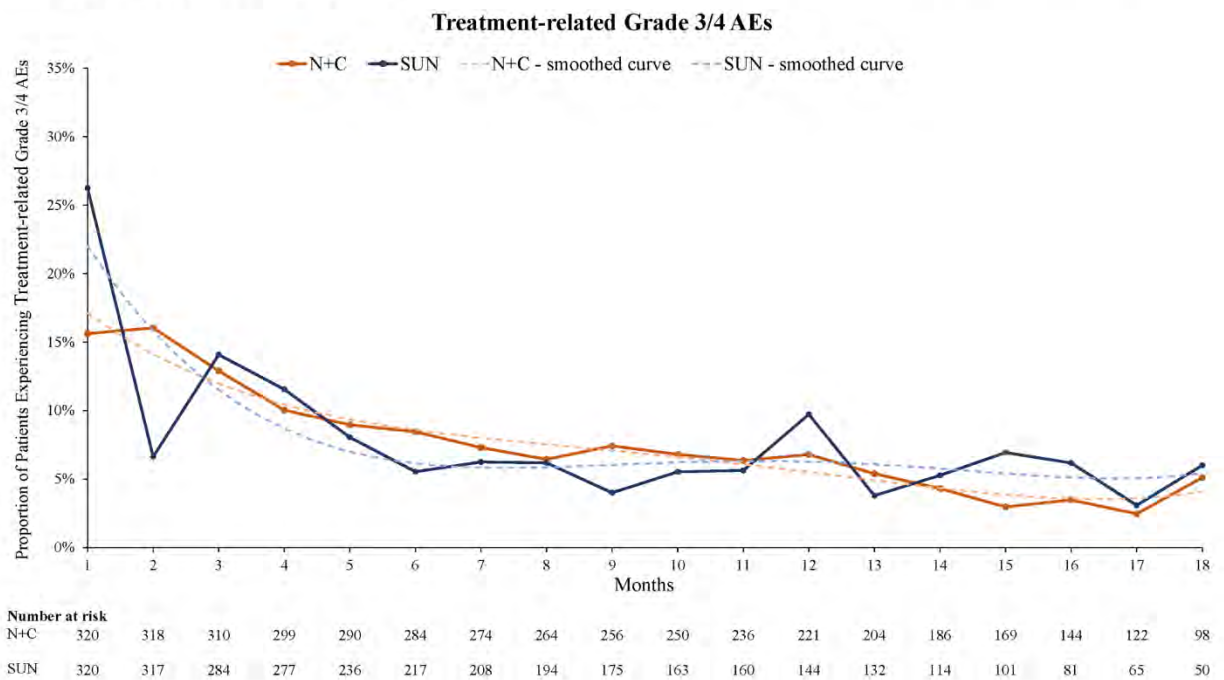
Raportowane w publikacji dane zostały opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania CheckMate 9ER. Analizy przeprowadzono wśród populacji pacjentów którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku w badaniu CheckMate 9ER. Odsetki obliczono jako liczbę pacjentów ze wszystkimi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3/4 z jakiegokolwiek przyczyny (patrz Rys. 12) lub związanymi z leczeniem (patrz Rys. 12), podzieloną przez liczbę pacjentów z ryzykiem w danym miesiącu. Pacjenci z grupy ryzyka zostali zdefiniowani jako pacjenci, którzy nadal byli leczeni w ciągu każdego miesiąca. Do wykresu dodano wielomianowe linie trendu dopasowane przez regresję wielokrotną, w celu przedstawienia wygładzonego trendu. Zdarzenia niepożądane (AE) na wykresie przedstawiono dla kolejnych miesięcy leczenia i oznaczono jako N+C oraz SUN odpowiednio dla leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab oraz leku sunitynib [Geynisman 2022].

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. spadał w czasie, przy czym najwyższe wskaźniki obserwowano w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Przebieg linii trendu odpowiadającej częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest podobny dla obu ocenianych technologii. Terapia lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii lekiem sunitynib.

Rys. 12. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4 niezależnie od przyczyny.



Rys. 13. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4 związanymi z leczeniem.



5.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 25) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cabometyx® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Cabometyx (dane na dzień 25.10.2023) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	263
Choroby serca	231
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	4
Choroby ucha i błędnika	23
Choroby endokrynologiczne	620
Choroby oka	69
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 900
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 827
Choroby wątroby i dróg żółciowych	542
Choroby układu odpornościowego	21
Infekcje i choroby pasożytnicze	444
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	596
Odchylenia w parametrach badań	999
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	776
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	379
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 407
Choroby układu nerwowego	701
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1
Kwestie związane z produktem	4
Choroby psychiczne	130
Choroby nerek i układu moczowego	496
Choroby układu rozrodczego i piersi	30
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	642
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1 379

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia społeczne	10
Procedury chirurgiczne i medyczne	32
Choroby naczyniowe	699
ŁĄCZNIE	5 397

Poniżej przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego - Opdivo. Szczegółowe dane zobrazowano w Tab. 26.

Tab. 26. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Opdivo (dane na dzień 25.10.2023) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1 689
Choroby serca	1 699
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	24
Choroby ucha i błędnika	149
Choroby endokrynologiczne	5 084
Choroby oka	814
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5 996
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	8 149
Choroby wątroby i dróg żółciowych	3 496
Choroby układu odpornościowego	673
Infekcje i choroby pasożytnicze	2 969
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 823
Odchylenia w parametrach badań	3 185
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 897
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 651
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 618
Choroby układu nerwowego	3 099
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	18
Kwestie związane z produktem	30
Choroby psychiczne	522
Choroby nerek i układu moczowego	1 768
Choroby układu rozrodczego i piersi	89
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 265
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4 670

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia społeczne	32
Procedury chirurgiczne i medyczne	368
Choroby naczyniowe	897
ŁĄCZNIE	35 045

5.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Cabometyx®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 27).

Tab. 27. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparat Cabometyx (dane na dzień 25.10.2023) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	642
Choroby serca	698
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	23
Choroby ucha i błędnika	205
Choroby endokrynologiczne	739
Choroby oka	487
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 344
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	12 106
Choroby wątroby i dróg żółciowych	748
Choroby układu odpornościowego	118
Infekcje i choroby pasożytnicze	2 726
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 334
Odchylenia w parametrach badań	5 782
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 235
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 549
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 568
Choroby układu nerwowego	5 239
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Kwestie związane z produktem	37
Choroby psychiczne	1 211

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby nerek i układu moczowego	935
Choroby układu rozrodczego i piersi	263
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 759
Choroby skóry i tkanki podskórnej	7 643
Zaburzenia społeczne	68
Procedury chirurgiczne i medyczne	248
Choroby naczyniowe	2 143

Poniżej przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych dla leku niwolumab - wyszukiwanie prowadzono po substancji aktywnej, a nie nazwie handlowej ze względu na dostępność różnych preparatów. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparaty zawierające substancję aktywną - niwolumab (dane na dzień 25.10.2023) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	3 373
Choroby serca	3 149
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	53
Choroby ucha i błędnika	414
Choroby endokrynologiczne	6 083
Choroby oka	1 564
Zaburzenia żółdkowo-jelitowe	12 964
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	21 268
Choroby wątroby i dróg żółciowych	4 637
Choroby układu odpornościowego	1 145
Infekcje i choroby pasożytnicze	6 994
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	10 567
Odchylenia w parametrach badań	6 530
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 266
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 652
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10 436
Choroby układu nerwowego	6 780
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	60
Kwestie związane z produktem	117
Choroby psychiczne	1 647

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby nerek i układu moczowego	3 211
Choroby układu rozrodczego i piersi	269
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 408
Choroby skóry i tkanki podskórnej	8 662
Zaburzenia społeczne	93
Procedury chirurgiczne i medyczne	775
Choroby naczyniowe	2 341

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Zidentyfikowano jedno badanie efektywności praktycznej (w formie abstraktu konferencyjnego), spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pierwsze publikacje z badania CheckMate 9ER pochodzą z 2021 roku. W tym samym roku skojarzenie umieszczono w wytycznych klinicznych dużych organizacji europejskich i amerykańskich. W obliczu tych faktów brak większej ilości literatury praktycznej jest zjawiskiem uzasadnionym i wynika z tego, iż lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w danym wskazaniu stosowany jest od relatywnie krótkiego czasu.

Abstrakt konferencyjny Hilser 2023 opisuje retrospektywne badanie przeprowadzone w ośmiu ośrodkach onkologicznych w Niemczech. Do badania zakwalifikowało się 67 pacjentów (62,7% mężczyzn) z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, z czego 67,2% (n=45) to pacjenci z rakiem jasnokomórkowym nerki. Leczenie pierwszej linii polegało na przyjmowaniu kabozantynibu 40 mg doustnie + niwolumab 240 lub 480 mg i.v. Wyniki obejmowały zdarzenia niepożądane oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), które obliczano od rozpoczęcia leczenia do progresji lub zgonu. W stosownych przypadkach wykorzystano statystyki opisowe i wykresy KM.

Częściową odpowiedź udokumentowano u 46,3% (n=31), stabilizację choroby u 32,8% (n=22), a postęp choroby u 4,5% (n=3). Brakowało danych w 14,9% (n=10). Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,3 miesiąca, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 6,0 miesięcy. Wskaźnik PFS po 6 miesiącach wyniósł ogółem 81,9% (79,3% dla ccRCC; 85,9% dla pacjentów bez ccRCC). Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie) zgłoszono u 82,1% (n=55) i 47,8% (n=32) w stopniu 3-5. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (40,3%), biegunka (22,4%) i zespół dłoniowo-podeszwowy (20,9%) były trzema najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia i przyczyny.

Wykazano, że kabozantynib + niwolumab jest bezpieczny w stosowaniu w pierwszej linii leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Choć nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, często stosowano zmniejszoną dawkę. Głównym ograniczeniem badania był retrospektywny charakter i krótka obserwacja.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w subpopulacjach o pośrednim, niekorzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniu, w porównaniu do aktualnie refundowanych w przedmiotowym wskazaniu technologii opcjonalnych, tj. leków sunitynib, pazopanib, kabozantynib, temsyrolimus oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2.

Do dnia 25.10.2023 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem 19 publikacji pierwotnych, które dotyczyły 5 badań klinicznych:

- badanie CheckMate 9ER (kabozantynib + niwolumab vs sunitynib);
- badanie COMPARZ (sunitynib vs pazopanib);
- badanie CheckMate 214 (niwolumab + ipilimumab vs sunitynib);
- badanie CABOSUN (kabozantynibu vs sunitynib);
- badanie TemPa (temsyrolimus vs pazopanib).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab vs sunitynib (badanie CheckMate 9ER) oraz porównań pośrednich kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab vs pazopanib, vs monoterapia kabozantynibem oraz vs niwolumab + ipilimumab za pomocą wspólnego komparatora – leku sunitynib (odpowiednio badania COMPARZ, CABOSUN oraz CheckMate 214). W przypadku leku temsyrolimus, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedyne badanie włączone dla leku temsyrolimus dotyczy porównania temsyrolimus vs pazopanib. W związku z powyższym kabozantynib + niwolumab porównano z lekiem temsyrolimus przy użyciu leku pazopanib, tj. na użytek porównania wykorzystano również dane z badania COMPARZ, w ramach którego zestawiono wyniki dla porównania leku pazopanib z lekiem sunitynib (w przypadku wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wykorzystano kalkulator umożliwiający wykonanie porównania pośredniego odwróconego).

W ramach podstawowej analizy porównywano kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab vs sunitynib i vs pazopanib (grupa pośredniego ryzyka), vs monoterapia kabozantynibem oraz vs niwolumab skojarzony z lekiem ipilimumab (grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka),

vs temsyrolimus (grupa niekorzystnego ryzyka) – substancje obecnie refundowane w analizowanym wskazaniu. Porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), oraz parametry odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych o charakterze przeglądów systematycznych (Aldin 2023, Bosma 2022, Cattrini 2021, Mo 2021, Niewada 2023, Ossato 2023, Qahal 2021, Riaz 2021, Shpilsky 2021). Zidentyfikowano również jedno badanie efektywności praktycznej (w formie abstraktu konferencyjnego).

W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie lub pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyjątek stanowi jedno badanie (TemPa), w przypadku którego uzyskano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badań wynikało m.in. z: braku dokładnego opisu wykorzystanego sposobu randomizacji oraz opisu wybranej metody analizy (badanie TemPa), braku danych wynikowych dla niewielkiego odsetka pacjentów (badanie CheckMate 9ER i CABOSUN), nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu (badanie CheckMate 214), braku protokołu i/lub statystycznego planu analizy (badanie TemPa i CABOSUN).

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonych porównań (bezpośredniego vs sunitynib oraz pośredniego vs pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus).

Skuteczność leczenia

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności leku kabozantynib stosowanego w skojarzeniu z lekiem niwolumab w porównaniu do zastosowania leku sunitynib, pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus. Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść terapii lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kabozantynib + niwolumab. W przypadku większości wyników z zakresu PFS jak i OS uzyskano przewagę terapii lekiem kabozantynib + niwolumab względem uwzględnionych technologii opcjonalnych. W zakresie PFS dla porównania vs pazopanib i sunitynib (pośrednie rokowanie) oraz dla porównania vs temsyrolimus (niekorzystne rokowanie), uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Dane podsumowano w Tab. 29.

Tab. 29. Wyniki z zakresu skuteczności leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem leku sunitynib, pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus – dane z zakresu OS i PFS.

	Różnica efektu - HR (95% CI)				
	Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka		Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka		Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka*
kabozantynib + niwolumab vs	sunitynib	pazopanib	kabozantynib	niwolumab + ipilimumab	temsyrolimus
PFS	0,63 (0,49; 0,80)	0,64 (0,47; 0,88)	1,17 (0,72; 1,89)	0,77 (0,59; 1,00)	0,39 (0,23; 0,68)
OS	0,75 (0,56; 1,00)	0,83 (0,59; 1,18)	0,81 (0,50; 1,31)	0,96 (0,71; 1,28)	0,63 (0,35; 1,14)

	Różnica efektu - HR (95% CI)				
	Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka		Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka		Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka*
kabozantynib + niwolumab vs	sunitynib	pazopanib	kabozantynib	niwolumab + ipilimumab	temsyołimus

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

* W przypadku porównania z temsyołimusem, ze względu na brak Adekwatnych danych uwzględniono dane dla populacji z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem zarówno w przypadku leku temsyołimus jak i leku kabozantynib + niwolumab.

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść leczenia skojarzonego, a pogrubieniem - wyniki istotne statystycznie.

W zakresie odpowiedzi na leczenie nie wykonano porównania vs pazopanib, ze względu na brak wyników dla subpopulacji z pośrednim rokowaniem w badaniu COMPARZ. W przypadku większości analizowanych kategorii odpowiedzi na leczenie, dla większości przeprowadzonych porównań uzyskano przewagę terapii kabozantynib + niwolumab nad przyjętymi technologiami opcjonalnymi, zarówno w zakresie statystyki OR jak i statystyki RD. Część wyników była istotna statycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. Wyniki istotne statycznie w zakresie stabilizacji choroby na korzyść leku sunitynib oraz monoterapii lekiem kabozantynib, nie świadczą o gorszym działaniu połączenia leku kabozantynib + niwolumab, a jedynie o tym, że w przypadku terapii skojarzonej, zdecydowanie więcej pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą lub częściową i zostali oni uwzględnieni w ramach wyżej wymienionych kategorii.

Tab. 30. Wyniki z zakresu skuteczności leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem leku sunitynib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyołimus – dane z zakresu odpowiedzi na leczenie – OR.

	OR (95% CI)			
	Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka	Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka		Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka*
kabozantynib + niwolumab vs	sunitynib	kabozantynib	niwolumab + ipilimumab	temsyołimus
Analiza podstawowa – dane dla CheckMate 9ER opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022				
ORR	3,26 (2,13; 5,00)	1,59 (0,59; 4,28)	1,79 (1,11; 2,88)	b.d.
CR	3,77 (1,67; 8,54)	11,75 (0,38; 364,58)	0,64 (0,22; 1,85)	b.d.
PR	2,34 (1,50; 3,63)	1,04 (0,37; 2,91)	1,97 (1,20; 3,24)	26,53 (2,41; 291,48)
SD	0,58 (0,38; 0,89)	0,37 (0,18; 0,78)	1,27 (0,80; 2,01)	b.d.
PD	0,46 (0,23; 0,90)	0,75 (0,29; 1,94)	0,33 (0,17; 0,65)	b.d.
Analiza wrażliwości – dane dla CheckMate 9ER raportowane w abstrakcie Burotto 2023				
ORR	3,29 (2,14; 5,06)	1,66 (0,62; 4,48)	1,87 (1,16; 3,02)	b.d.
CR	4,10 (1,82; 9,24)	13,09 (0,42; 405,77)	0,72 (0,25; 2,05)	b.d.

b.d. – brak danych; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść leczenia skojarzonego, a pogrubieniem - wyniki istotne statystycznie.

Tab. 31. Wyniki z zakresu skuteczności leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem leku sunitynib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus – dane z zakresu odpowiedzi na leczenie – RD.

	RD (95% CI)			
	Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka	Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka		Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka*
kabozantynib + niwolumab vs	sunitynib	kabozantynib	niwolumab + ipilimumab	temsyrolimus
Analiza podstawowa – dane dla CheckMate 9ER opracowane na podstawie suplementu do publikacji Motzer 2022				
ORR	0,28 (0,19; 0,38)	0,19 (0,05; 0,33)	0,14 (0,04; 0,24)	b.d.
CR	0,10 (0,04; 0,16)	0,10 (0,04; 0,16)	0,00 (-0,05; 0,05)	b.d.
PR	0,19 (0,09; 0,28)	0,09 (-0,05; 0,23)	0,14 (0,04; 0,24)	0,38 (0,14; 0,62)
SD	-0,12 (-0,22; -0,03)	-0,24 (-0,41; -0,07)	0,05 (-0,05; 0,15)	b.d.
PD	-0,07 (-0,14; -0,01)	0,02 (-0,12; 0,16)	-0,12 (-0,20; -0,04)	b.d.
Analiza wrażliwości – dane dla CheckMate 9ER raportowane w abstrakcie Burotto 2023				
ORR	0,28 (0,19; 0,38)	0,20 (0,06; 0,34)	0,15 (0,05; 0,25)	b.d.
CR	0,11 (0,05; 0,17)	0,11 (0,05; 0,17)	0,01 (-0,05; 0,07)	b.d.

b.d. – brak danych; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść leczenia skojarzonego, a pogrubieniem - wyniki istotne statystycznie.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia oceniono na podstawie publikacji do badania CheckMate9ER [Cella 2022] oraz abstraktów konferencyjnych Cella 2021 oraz Cella 2022b do badania CheckMate 9ER, w których analizowano wyniki raportowane przez pacjentów. [Cella 2021, Cella 2022b]

Lek kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem klinicznie istotnego pogorszenia całkowitego wyniku FKSI-19 w porównaniu z sunitynibem zarówno w zakresie pierwszego pogorszenia stanu oraz potwierdzonego pogorszenia stanu zarówno według całkowitego wyniku FKSI-19 jak i według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą.

Podsumowanie wyników z zakresu jakości życia przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 32).

Tab. 32. Wyniki pod względem punktów końcowych z zakresu jakości życia.

	Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
FKSI-19				
Łączny wynik	2,37 (1,19; 3,54); <0,05	0,71 (0,57; 0,87)a	0,66 (0,52; 0,84)a	0,68 (0,52; 0,90)a
DRS	1,17 (0,68; 1,66); <0,05	0,70 (0,56; 0,87)a	0,65 (0,50; 0,86)a	0,53 (0,37; 0,75)a
DRS-P	1,54 (0,83; 2,25); <0,05	0,73 (0,59; 0,91)a	0,56 (0,43; 0,73)a	0,52 (0,38; 0,72)a
DRS-E*	0,15; 0,0494	b.d.	0,65 (0,47; 0,90)	b.d.
FWB	0,29 (-0,11; 0,68); ≥0,05b	0,69 (0,54; 0,87)a	0,67 (0,50; 0,88)a	0,79 (0,57; 1,11)

	Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
TSE*	0,31; 0,0125	b.d.	0,90 (0,68-1,19)	b.d.
EQ-5D-3L VAS	3,68 (1,83; 5,54); <0,05	0,74 (0,59; 0,92) ^a	0,74 (0,58; 0,95) ^a	0,64 (0,48; 0,86) ^a

TCD - czas do potwierdzonego pogorszenia choroby (ang. *time to confirmed deterioration*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); FKSI-19 - kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); DRS - objawy związane z chorobą (ang. *disease-related symptoms*); DRS-P - fizyczne objawy związane z chorobą (ang. *disease-related symptoms - physical*); DRS-E - emocjonalne objawy związane z chorobą (ang. *disease-related symptoms - emotional*); TSE - efekty uboczne leczenia (ang. *treatment side effects*); FWB - dobrostan czynnościowy (ang. *function/well-being*);

*Wyniki pochodzą z abstraktu Cella 2021 (pozostałe wyniki pochodzą z abstraktu Cella 2022b); ^aP<0,05; ^bbrak informacji o wartości P oraz brak oznaczenia wskazującego na wartość P<0,05

Bezpieczeństwo leczenia

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu CheckMate 9ER w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab należą: biegunka (65%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (40%) oraz nadciśnienie (38%), analogicznie jak w przypadku grupy pacjentów stosujących sunitynib (odpowiednio 50%, 42% i 38%). W przypadku leczenia lekiem pazopanib (badanie COMPARZ) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należą: biegunka (63%) podwyższony poziom AST i ALD (odpowiednio 61% i 60%). W przypadku leczenia lekiem niwolumab skojarzonym z lekiem ipilimumab najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (38%), świąd (31%) oraz biegunka (28%), zaś w przypadku leczenia lekiem kabozantynib biegunka (73%), zmęczenie (64%) oraz podwyższony poziom AST (60%). W przypadku leku temsyrolimus do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: niedokrwistość, zmęczenie i podwyższony poziom kreatyniny we krwi.

Profile bezpieczeństwa porównywanych leków były zbliżone do siebie, a zarejestrowane zdarzenia niepożądane w większości przypadków miały charakter łagodny i przemijający. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był podobny w przypadku wszystkich terapii. Odsetek zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia był również zbliżony.

Profil zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej kabozantynib i niwolumab był zgodny z tym we wcześniejszych badaniach oceniających każdy z tych leków w ramach monoterapii; nie stwierdzono nowych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Ponadto na podstawie wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów stwierdzono, że działania toksyczne leków nie miały istotnego, niekorzystnego wpływu na jakość życia.

Dyskusja

Należy podkreślić, że schematy immunoterapii w 1. linii zmieniły perspektywy leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, umożliwiając osiągnięcie istotnej poprawy wyników klinicznych, w tym całkowitego przeżycia. Mimo, że dane dotyczące jakości życia

związanej ze stanem zdrowia w przypadku nowych kombinacji leków są ograniczone, to jakość życia pacjentów, mierzona za pomocą wyniku łącznego w skali FCSI-19 i wyniku w podskali FCSI-DRS, była znacząco lepsza w grupie otrzymującej kabozantynib plus niwolumab niż w grupie otrzymującej sunitynib w większości punktów czasowych w okresie 151 tygodni. Dzięki poprawie opcji leczenia więcej pacjentów osiąga znacząco dłuższe przeżycie, a wielu z nich dłużej otrzymuje terapię. Tym samym korzyści dotyczące całkowitej skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia, a także indywidualne cechy pacjenta stanowią ważne parametry, które należy uwzględnić w momencie wyboru odpowiedniego leczenia [Choueiri 2021, CheckMate 9ER].

Warto mieć na uwadze, iż badanie CheckMate 9ER nie było przystosowane do eksploracyjnej analizy podgrup, mimo to skojarzenie kabozantynib + niwolumab wykazywało stałą odpowiedź i korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z sunitynibem, niezależnie od cech wyjściowych, w tym statusu ryzyka IMDC, ekspresji PD-L1 na komórkach guza i przerzutów do kości po 18. miesiącach obserwacji.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Spośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące.

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab z predefiniowanymi komparatorami (z lekiem sunitynib). Nie odnaleziono badań porównujących lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab z lekami pazopanib, kabozantynib, temsyrolimus oraz niwolumab w skojarzeniu z lekiem ipilimumab. Aby porównać kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt występowania heterogeniczności w zakresie porównywanych populacji. W badaniach uwzględniono pacjentów z różnych grup rokowniczych, np. w badaniu CheckMate 9ER, COMPARZ, CheckMate 214 uwzględniono pacjentów z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem. Natomiast w badaniu CABOSUN i TemPa uwzględniono pacjentów jedynie z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. W celu redukcji wpływu heterogeniczności porównywanych populacji, w ramach niniejszej analizy porównania przeprowadzono dla wybranych subpopulacji pacjentów, tj. wyniki ekstrahowano dla określonych grup rokowniczych. Przeprowadzenie analizy w obrębie określonych grup rokowniczych podyktowane jest również warunkami refundacji uwzględnionych technologii opcjonalnych oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, w ramach którego kabozantynib + niwolumab ma być stosowany jedynie w populacji pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem.
- W przypadku leku temsyrolimus, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedyne badanie włączone dla leku temsyrolimus dotyczy porównania temsyrolimus vs pazopanib. W związku z powyższym kabozantynib + niwolumab porównano z lekiem temsyrolimus

przy użyciu leku pazopanib, tj. na użytek porównania wykorzystano również dane z badania COMPARZ, w ramach którego zestawiono wyniki dla porównania leku pazopanib z lekiem sunitynib – w pierwszym kroku porównano lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, a następnie kabozantynib + niwolumab z lekiem temsyrolimus. W związku z faktem, że w przypadku porównania z lekiem temsyrolimus, konieczne było wykonanie podwójnego porównania pośredniego, wyniki uzyskane dla porównania vs temsyrolimus cechuje niższa wiarygodność.

- Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące efektywności praktycznej (w formie abstraktu konferencyjnego), spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pierwsze publikacje z badania CheckMate 9ER pochodzą z 2021 roku. W tym samym roku skojarzenie umieszczono w wytycznych klinicznych dużych organizacji europejskich i amerykańskich. W obliczu tych faktów brak większej ilości literatury praktycznej jest zjawiskiem uzasadnionym i wynika z tego, iż lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w danym wskazaniu stosowany jest od relatywnie krótkiego czasu.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie lub pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Tylko jedno badanie włączone do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego – TemPa. Obniżenie jakości badań wynikało m in. z: braku dokładnego opisu wykorzystanego sposobu randomizacji oraz opisu wybranej metody analizy (badanie TemPa), braku danych wynikowych dla niewielkiego odsetka pacjentów (badanie CheckMate 9ER i CABOSUN), nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu (badanie CheckMate 214), raku protokołu i/lub statystycznego planu analizy (badanie TemPa i CABOSUN).
- W przypadku badania CheckMate 9ER, najnowsze wyniki przedstawione były jedynie w formie abstraktu. W przypadku odpowiedzi na leczenie, w abstrakcie do badania CheckMate 9ER raportowano jedynie dane dla odsetka odpowiedzi obiektywnych oraz odsetka odpowiedzi całkowitych. W analizie podstawowej wykorzystano dane ze starszej publikacji (Motzer 2022 w przypadku badania CheckMate 9ER), tak żeby zachować spójność jednego źródła w zakresie wszystkich uwzględnionych kategorii odpowiedzi. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z najnowszego dostępnego abstraktu.
- Nie dla wszystkich wyników dostępne były dane w rozbiciu na subpopulacje ze względu na kategorię ryzyka. W przypadku braku takich danych, odstępowano od analizowania danego punktu końcowego w populacji ogólnej ze względu na bardzo niską wiarygodność takiego porównania w zakresie wnioskowanej populacji. Ze względu na brak danych dotyczących poszczególnych kategorii odpowiedzi w badaniu COMPARZ w zależności od grupy ryzyka, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z lekiem pazopanib w zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi.

- W badaniu TemPa (temsylolimus vs pazopanib) uwzględniono zarówno pacjentów z grupy pośredniego jak i niekorzystnego ryzyka. W zakresie większości punktów końcowych (PFS i OS), wyniki raportowano łącznie dla całej populacji uwzględnionej w badaniu. Ze względu na brak odpowiednich danych, w analizie uwzględniono wyniki raportowane dla całej populacji włączonej do badania TemPa. W celu zachowania spójności porównywanych populacji, po stronie danych dotyczących kabozantynibu + niwolumabu również uwzględniono wyniki raportowane w subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem. Wyjątek stanowią dane z zakresu odpowiedzi częściowej, które w przypadku badania TemPa raportowano z podziałem na grupę rokowniczą (tj. w zakresie tego punktu końcowego dysponowano danymi dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym również dla kabozantynibu + niwolumabu w przypadku odpowiedzi częściowej wykorzystano dane dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem). Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego, temsylolimus refundowany jest jedynie w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, jednak ze względu na dostępność danych, analizę w zakresie PFS i OS dla tej substancji przeprowadzono w populacji pacjentów z grupy pośredniego/niekorzystnego ryzyka. Należy podkreślić, że większość pacjentów w badaniu TemPa miało niekorzystne ryzyko (72%). W badaniu CheckMate 9ER około 34% pacjentów miało niekorzystne rokowanie (przy uwzględnieniu grupy pośrednie/niekorzystne rokowanie), co generuje pewne różnice w zakresie porównywanych populacji. Przy czym, należy podkreślić, że uwzględnienie po stronie leku kabozantynib + niwolumab wyników dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem dla porównania vs sunitynib należy uznać za konserwatywne, ponieważ wyniki dla tej grupy pacjentów są nieco gorsze, niż dla grupy pacjentów z samym niekorzystnym rokowaniem.
- W celu porównania leku kabozantynib + niwolumab vs temsylolimus wykorzystano również wyniki badania COMPARZ. Podobnie jak w przypadku danych z badania TemPa oraz CheckMate 9ER, w przypadku badania COMPARZ również w miarę dostępności wykorzystywano dane dla populacji pacjentów z pośredniego/niekorzystnego ryzyka (tak aby zachować spójność w obrębie porównywanych populacji). Wyjątek stanowią dane z badania COMPARZ w zakresie PFS i odpowiedzi częściowej, w przypadku których wykorzystano wyniki dla populacji ogólnej. W suplementie do badania COMPARZ (suplement do publikacji Motzer 2013), w formie graficznej przedstawiono wyniki w zakresie PFS uzyskiwane w grupie pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem, nie zawarto danych dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym nie dysponowano danymi z zakresu PFS dla grupy pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem w badaniu COMPARZ. Również punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie raportowano w badaniu COMPARZ jedynie dla populacji ogólnej.
- W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w suplementach. Dane z zakresu PFS w badaniu COMPARZ przedstawione były w formie graficznej i zostały odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (co obarczone jest

mniej dokładnością uzyskanych wyników). Nie powinno mieć to wpływu na wnioskowanie płynące z analizy.

- W zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, w większości badań dane były raportowane w formie odsetka zaokrąglonego do liczb całkowitych, tj. nie podano dokładnej liczby pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Liczbę pacjentów z ORR oszacowano samodzielnie. Dane raportowane w publikacjach w formie odsetka zaokrąglonego do liczb całkowitych, mogą przyczynić się do niewielkich odstępstw w zakresie właściwej liczby pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie.
- W przypadku analizy bezpieczeństwa ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach analizy bezpieczeństwa stosowali badane substancje czynne przez różny czas) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej (nie obliczono żadnych statystyk).
- We większości badań włączonych do analizy, w celu oceny kategorii rokowniczej, wykorzystano skalę IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), wyjątek stanowi badanie COMPARZ, w przypadku którego kategorie rokownicze określono według skali MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Ze względu na brak innych dowodów (badań z oceną IMDC), w ramach niniejszej analizy dla pazopanibu wykorzystano dane z badania COMPARZ.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Zestawienie wyników i wniosków przedstawiono w poniższej Tab. 33.

Tab. 33. Podsumowanie wyników innych analiz.

Badanie	Wyniki	Wnioski
Aldin 2023	OS dla grup pośredniego i niekorzystnego ryzyka, HR: LEN + PEM 0,55 (0,33; 0,91), CAB + NIV 0,60 (0,37; 0,96), NIV + IPI 0,65 (0,38; 1,10), AVE + AXI 0,73 (0,48; 1,11), LEN + EVE 1,08 (0,68; 1,72). Ranking leczenia wykazał, że CAB + NIV (74%) miał drugie największe prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia. Pierwsze miejsce należało do LEN + PEM (81%). PFS dla grup pośredniego i niekorzystnego ryzyka, HR: LEN+PEM 0,36 (0,24; 0,54), CAB 0,46 (0,27; 0,79), CAB NIV 0,48 (0,34; 0,69), AVE + AXI 0,60 (0,43; 0,84), LEN + EVE 0,69 (0,47; 1,01), NIV + IPI 0,74 (0,49; 1,11). Ranking leczenia wykazał, że CAB+NIV (71%) miał trzecie największe prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia. Pierwsze miejsce należało do LEN + PEM (93%).	Ustalenia dotyczące głównych terapii będących przedmiotem zainteresowania pochodzą z bezpośrednich dowodów, najczęściej tylko z jednego badania, dlatego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Potrzebnych jest więcej badań, w których te interwencje i kombinacje porówna się bezpośrednio, a nie tylko z SUN. Ponadto niezbędna jest ocena wpływu immunoterapii i terapii celowanych na różne podgrupy, a badania powinny koncentrować się na ocenie i raportowaniu danych dotyczących odpowiednich podgrup. Dowody dotyczą głównie zaawansowanego jasnokomórkowego RCC.

Badanie	Wyniki	Wnioski
Bosma 2022	<p>Niwolumab + kabozantynib charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem poprawy w zakresie OS w populacji ITT (SUCRA = 82%). Awelumab + aksytynib charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem korzyści w zakresie OS u pacjentów z korzystnym ryzykiem (65%). Pembrolizumab+ aksytynib charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem korzyści w zakresie OS u pacjentów z pośrednim ryzykiem (78%). Pembrolizumab + lenwatynib wykazywał największe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie OS u pacjentów ze słabym ryzykiem (89%). Pembrolizumab + lenwatynib wiązał się z wyższą korzyścią w zakresie PFS we wszystkich grupach ryzyka (89-98%). Maksymalny ORR uzyskano z dla pembrolizumabu + lenwatynibu (97%). Najwyższe prawdopodobieństwo CR uzyskano stosując niwolumab + ipilimumab (85%) i pembrolizumab + lenwatynib (83%). Najwyższy wskaźnik TRAE stopnia 3-4 wystąpił w przypadku pembrolizumabu+ lenwatynibu (95%) i niwolumabu + kabozantynibu (83%), ale ten ostatni był związany z najniższym wskaźnikiem TRDD (2%). Natomiast niwolumab + ipilimumab charakteryzował się najniższym wskaźnikiem TRAE stopnia 3-4 (6%) i najwyższym prawdopodobieństwem TRDD (100%). W zakresie HRQoL konsekwentnie korzyść wykazano dla niwolumabu + kabozantynibu (66-75%), pembrolizumabu + lenwatynibu (44-85%) i niwolumabu + ipilimumabu (65-93%) w porównaniu z innymi rodzajami leczenia.</p>	<p>Kombinacje immunoterapii są związane ze stałą poprawą w klinicznie istotnych wynikach dla wszystkich grup ryzyka mRCC. Korzyść w zakresie skuteczności leczenia może wiązać się z wyższym odsetkiem TRAE, jednakże niższe odsetki TRDD sugerują możliwy do opanowania profil skutków ubocznych. Wymagana jest dłuższa obserwacja, aby ustalić, czy korzyści z leczenia zostaną utrzymane i czy powinny być preferowane w leczeniu pierwszego rzutu RCC.</p>
Cattrini 2021	<p>Na podstawie analizy SUCRA stwierdzono wysokie prawdopodobieństwo (82%), że niwolumab-kabozantynib był preferowanym leczeniem pod względem korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Następne były kombinacje pembrolizumab-lenwatynib (72% prawdopodobieństwa), pembrolizumab-aksytynib (68%) i niwolumab-ipilimumab (56%). Pembrolizumab-aksytynib (78%) i pembrolizumab-lenwatynib (74%) miały największe prawdopodobieństwa, że będą preferowanymi terapiami odpowiednio w podgrupach o pośrednim i niekorzystnym IMDC. Przewaga kombinacji opartych na ICI w porównaniu z sunitynibem była niejasna w podgrupie korzystnego ryzyka. Niwolumab-ipilimumab miał najlepszy stosunek ryzyka do korzyści spośród wszystkich kombinacji opartych na ICI.</p>	<p>Indywidualne podejście do leczenia pierwszego rzutu pacjentów z mRCC powinno uwzględniać profil ryzyka/korzyści każdej opcji leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo długoterminowego przeżycia.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
Krawczyk 2023	<p>Nie stwierdzono różnic pomiędzy TKI (monoterapią i terapią skojarzoną) pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, z wyjątkiem zmniejszonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w przypadku: 1) tiwozanibu w porównaniu z sorafenibem ($p = 0,006$), sunitynibem ($p = 0,048$), pazopanibem ($p = 0,009$) oraz lenwatynib + pembrolizumab ($p = 0,018$); oraz 2) aktytynib + pembrolizumab vs. lenwatynib + pembrolizumab ($p = 0,032$). Skorygowane średnie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych było zasadniczo podobne w przypadku obu terapii, przy czym najwyższe ryzyko występowało w przypadku lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem (99,8%; 95% CI: 98,4%, 100,0%), a najniższe ryzyko w przypadku tiwozanibu (95,9%; 95% CI: 84,4%, 98,6%) i kabozantynib (93,8%; 95% CI: 43,4%, 99,5%). Tiwozanib wiązał się z niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w porównaniu z sunitynibem ($p = 0,030$), pazopanibem ($p = 0,019$), kabozantynibem + niwolumabem ($p = 0,011$) i lenwatynibem + pembrolizumabem ($p < 0,001$). Stwierdzono większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w przypadku lenwatynibu + pembrolizumabu w porównaniu z większością monoterapii (tiwozanib, $p < 0,001$; sorafenib, $p = 0,002$; sunitynib, $p = 0,001$; pazopanib, $p = 0,012$) i terapiami skojarzonymi aktytynibem (aktytynib + awelumab, $p = 0,008$; aktytynib + pembrolizumab, $p = 0,011$). Skorygowane średnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 było najwyższe w przypadku lenwatynibu + pembrolizumabu (82,2%; 95% CI: 76,3%, 85,4%), natomiast najniższe ryzyko odnotowano w przypadku tiwozanibu (59,6%; 95% CI: 47,7%, 67,8%). Terapie skojarzone aktytynibem zostały uznane za najlepsze wśród terapii skojarzonych; aktytynib + awelumab charakteryzowały się najniższym skorygowanym średnim ryzykiem zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (71,2%; 95% CI: 64,9%, 74,5%). Nie stwierdzono różnic pomiędzy TKI (monoterapią i terapią skojarzoną) pod względem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, z wyjątkiem lenwatynibu + pembrolizumabu w porównaniu z sorafenibem ($p = 0,022$), pazopanibem ($p = 0,030$) i sunitynibem (0,015). Co ciekawe, skorygowane średnie ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było najwyższe w przypadku tiwozanibu (20,8%; 95% CI: 6,5%, 44,3%) sorafenibu (21,6%; 95% CI: 12,5%, 29,8%), kabozantynibu (20,8%); 95% CI: 7,1%, 41,7%) i pazopanibu (21,8%; 95% CI: 11,3%, 32,9%), a najniższe dla lenwatynibu + pembrolizumabu (6,3%; 95% CI: 2,4%, 13,0%). Biorąc pod uwagę modyfikację dawki ze względu na działania niepożądane (niezależnie od ich związku z leczeniem), tiwozanib zmniejszał ryzyko jakichkolwiek modyfikacji dawki w porównaniu ze wszystkimi innymi monoterapiami TKI i wszystkimi terapiami skojarzonymi ($p < 0,05$). Z drugiej strony lenwatynib + pembrolizumab zwiększał ryzyko modyfikacji dawki ze względu na działania niepożądane w porównaniu z tiwozanibem, sorafenibem, pazopanibem, sunitynibem, aktytynibem + pembrolizumabem i aktytynibem + awelumabem ($p < 0,05$). Największe skorygowane średnie ryzyko modyfikacji dawki ze względu na działania niepożądane zaobserwowano dla lenwatynibu + pembrolizumabu (72,7%; 95% CI: 59,6%, 78,4%), najniższe natomiast dla tiwozanibu (10,3%; 95% CI: 5,0%, 16,1%).</p>	<p>Biorąc pod uwagę TKI jako monoterapię, nasza NMA wykazała, że sorafenib i tiwozanib były najlepszymi opcjami leczenia: sorafenib zajmował najwyższe miejsce pod względem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, zmęczenia dowolnego stopnia, nudności, wymiotów, nadciśnienia (dowolnego stopnia lub stopnia ≥ 3), podczas gdy tiwozanib najwyższy wynik P dla jakichkolwiek działań niepożądanych, modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych i biegunka stopnia ≥ 3. Ponadto tiwozanib wiązał się ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w porównaniu z sunitynibem, pazopanibem, kabozantynibem + niwolumabem i lenwatynibem + pembrolizumabem. Ta NMA wykazała również, że TKI stosowane w skojarzeniu są mniej bezpieczne niż TKI stosowane w monoterapii. Skojarzenie lenwatynibu i pembrolizumabu uznano za najgorszą opcję na podstawie najwyższego średniego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych oraz nudności ≥ 3. stopnia. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 było znacząco wyższe w przypadku leczenia skojarzonego lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu z większością monoterapii i innymi terapiami skojarzonymi. Terapie skojarzone z aktytynibem uznano za najlepsze opcje skojarzone.</p>
Mo 2021	<p>Łączne współczynniki ryzyka (HR) OS i PFS dla terapii skojarzonej wyniosły odpowiednio 0,67 (0,53-0,82; $p < 0,001$) i 0,68 (0,52-0,83; $p < 0,001$) w porównaniu z monoterapią sunitynibem. Dłuższe OS i PFS dla terapii skojarzonej obserwowano również w grupie z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$. Połączone ilorazy szans dla ORR i AE</p>	<p>Terapia skojarzona wykazała większą korzyść kliniczną w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego RCC wraz z profilem bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
	stopnia 3 lub wyższego wyniosły odpowiednio 2,31 (1,61-3,32; p<0,001) i 0,94 (0,65-1,37; p=-,753).	
Niewada 2023	<p>Metaanaliza wykazała przewagę kabozantynibu + niwolumabu w porównaniu z aktytynibem + pembrolizumabem i niwolumabem + ipilimumabem we wszystkich analizowanych porównaniach (ogólna populacja i podgrupy ryzyka IMDC), zarówno pod względem przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby. Przewaga kabozantynibu + niwolumabu była statystycznie istotna tylko dla PFS w porównaniu z niwolumabem + ipilimumabem w całej populacji. Wyniki porównania kabozantynibu + niwolumabu z lenwatinibem + pembrolizumabem wykazały liczbową wyższość połączenia lenwatinib + pembrolizumab pod względem przeżycia całkowitego, ale żaden z wyników nie był istotny statystycznie. Przewaga lenwatinibu + pembrolizumabu nad kabozantynibem + niwolumabem w zakresie PFS była istotna statystycznie w populacji ogólnej i z korzystnym rokowaniem.</p> <p>Ranking leczenia wykazał, że CAB+NIV miał pierwsze albo drugie miejsce, w zależności od analizowanej grupy, w zakresie prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią:</p> <p>Populacja ogólna: drugie miejsce zarówno w przypadku OS i PFS, odpowiednio SUCRA 64% i 73,5%</p> <p>Pacjenci z korzystnym rokowaniem: pierwsze miejsce w przypadku OS i drugie w przypadku PFS, odpowiednio SUCRA 56,1% i 50,8%</p> <p>Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem: drugie miejsce zarówno w przypadku OS i PFS, odpowiednio SUCRA 63,4% i 75,5%</p>	Kabozantynib + niwolumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerki, zalecaną zarówno w najnowszych wytycznych europejskich, jak i amerykańskich dla wszystkich grup ryzyka IMDC.
Ossato 2023	<p>W ogólnej populacji pacjentów z aRCC niwolumab + kabozantynib miał drugą najdłuższą medianę PFS, zaraz za skojarzeniem pembrolizumab + lenwatinib. Pembrolizumab + aktytynib, niwolumab + kabozantynib i niwolumab + ipilimumab były podobne pod względem PFS, ale pembrolizumab + aktytynib również wykazał lepszy OS.</p> <p>Populacja ogólna - niwolumab + kabozantynib: mediana PFS 17,12 miesiąca (13,01 do 20,2);</p> <p>Populacja ogólna - niwolumab + kabozantynib: mediana OS 37,9 miesiąca (95% CI 36,3 do NA). Ta kombinacja nie wykazała żadnej znaczącej przewagi w porównaniu z innymi terapiami, ale była liczbowo lepsza od atezolizumabu + bewacyzumabu i podobna do awelumabu + aktytynibu.</p>	„Metoda Shiny” pozwoliła na wygenerowanie cennych wyników klinicznych dotyczących nowych metod leczenia aRCC oraz omówienie ich skuteczności na podstawie oryginalnych porównań pośrednich.
Riaz 2021	<p>Kombinacja kabozantynib + niwolumab (CaboNivo) jest najwyższej oceniana pod względem wskaźnika odpowiedzi całkowitej, przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego, podczas gdy ipilimumab + niwolumab (Nivalpi) jest najwyższej oceniany pod względem uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR). Nivalpi i atezolizumab + bewacyzumab (AteBev) zostały sklasyfikowane najwyżej (najniższa toksyczność), a CaboNivo najniżej w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (AE).</p>	Porównania sugerują, że CaboNivo może powodować więcej działań niepożądanych, ale jest najlepiej oceniany pod względem wszystkich wyników skuteczności, z wyjątkiem CR, której największe szanse na uzyskanie oferuje Nivalpi. Pembrolizumab + aktytynib i Nivalpi są dopuszczalnymi alternatywami, z wyjątkiem tego, że Nivalpi może nie być preferowany dla pacjentów z korzystnym ryzykiem.
Quhal 2021	<p>Niwolumab plus kabozantynib miały najwyższe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnego OS (wartość P: 0,7573). Lenwatinib z pembrolizumabem wykazywały najwyższe prawdopodobieństwo PFS (wartość P: 0,9906) i ORR (wartość P: 0,9564). CRR częściej był związany z niwolumabem plus ipilimumabem (wartość P: 0,8682). Niwolumab plus ipilimumab był związany z najniższymi odsetkami TRAE stopnia ≥3; podczas gdy największe prawdopodobieństwo przerwania leczenia związanego z AE było związane z lenwatinibem</p>	Metaanaliza sieciowa sugeruje, że kombinacje ICI i inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) zapewniają lepsze PFS, ORR i OS niż kombinacje ICI-ICI, niezależnie od grupy ryzyka wg <i>International mRCC Database Consortium</i> . Nowo wprowadzone kombinacje ICI-TKI, niwolumab plus kabozantynib i lenwatinib plus pembrolizumab wykazały obiecującą aktywność i prawdopodobnie odegrają ważną rolę w strategii leczenia mRCC.

Badanie	Wyniki	Wnioski
	skojarzonym z pembrolizumabem i niwolumabem skojarzonym z ipilimumabem. Metaanaliza wykazała ogólny trend dla kombinacji ICI-TKI zapewniających lepsze OS i PFS u pacjentów z mRCC, niezależnie od ich grupy ryzyka IMDC i statusu ekspresji PD-L1.	
Shpilsky 2021	W przypadku OS terapia skojarzona była lepsza w porównaniu z sunitynibem z szacowanym łącznym HR=0,74 (95% CI: 0,67-0,81). W przypadku PFS terapia skojarzona była preferowana w porównaniu z sunitynibem z szacowanym łącznym HR=0,65 (95% CI: 0,52-0,82). Połączenie niwolumabu i ipilimumabu miało najdłuższy czas trwania odpowiedzi i mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia III lub wyższego w porównaniu z połączeniem anti-PD-1/PD-L1 z TKI. Połączenie anti-PD-1/PD-L1 z TKI miało wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi i dłuższy PFS niż połączenie niwolumab/ipilimumab.	Ta metaanaliza potwierdza zalecenie leczenia skojarzonego z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego w porównaniu z monoterapią sunitynibem w przypadku wcześniej nieleczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego ze względu na poprawę PFS i OS. Wybór stosowanej terapii skojarzonej powinien być oparty na cechach charakterystycznych dla pacjenta, w tym statusie ryzyka IMDC, profilu działań niepożądanych i potrzebie wczesnej odpowiedzi.

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ang. PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*); CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); IMDC - International mRCC Database Consortium; PD-L1 - ligand 1 zaprogramowanej śmierci (ang. *programmed death ligand 1*); TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*); ICI - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitor*); RCC - rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*); mRCC - przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. *metastatic renal cell carcinoma*); SUCRA - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*) wyrażające całkowitą pozycję interwencji w rankingu (przybierające wartości od 0% do 100%).

Podsumowując, zidentyfikowane opracowania wtórne wykazały, iż terapie skojarzone zawierające immunoterapie, w tym skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab są istotnie skuteczniejsze od monoterapii lekiem sunitynib – wiążą się z wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Nie zidentyfikowano opublikowanego żadnego raportu HTA dotyczącego leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab we wnioskowanym wskazaniu. Na stronie szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium* odnaleziono rekomendację dla leku kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem stosowanego w 1. linii leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych uzasadnioną tym, że kabozantynib oferuje dodatkowy wybór leczenia w terapeutycznej klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej podawanych w tym wskazaniu w połączeniu z inhibitorem PD-1. Pozostałe agencje rozpatrywały zlecenia i wstrzymały się od oceny lub nie rozpatrywały ich wcale.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania leku kabozantynib skojarzonego z lekiem niwolumab w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym uprzednio nieleczonych wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Na umiarkowaną siłę dowodów wpływa brak dostępnych badań porównujących bezpośrednio kabozantynib + niwolumab ze wszystkimi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. Podczas analizy zidentyfikowano 5 badań randomizowanych, z czego tylko jedno porównujące bezpośrednio wnioskowaną interwencję z jedną z technologii opcjonalnych, a cztery wykorzystano na użytek porównania pośredniego. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt występowania heterogeniczności w zakresie porównywanych populacji (m.in. różnice w zakresie uwzględnionych grup rokowniczych). W celu redukcji wpływu heterogeniczności porównywanych populacji, w ramach niniejszej analizy porównania

przeprowadzono dla wybranych subpopulacji pacjentów, tj. wyniki ekstrahowano dla określonych grup rokowniczych. Przeprowadzenie analizy w obrębie określonych grup rokowniczych podyktowane jest również warunkami refundacji uwzględnionych technologii opcjonalnych oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, w ramach którego kabozantynib + niwolumab ma być stosowany jedynie w populacji pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem.








Siłę dowodów podwyższa fakt, iż wszystkie zidentyfikowane badania uwzględnione w analizie są badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w dużej grupie pacjentów (wyjątek stanowi badanie TemPa w przypadku którego uwzględniono <100 pacjentów, tj. 69 pacjentów). W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, które można uznać za liczne (najmniejszą subpopulacje stanowią pacjenci uwzględnieni z badania TemPa, tj. 35 i 34 pacjentów, odpowiednio w ramieniu temsytolimusu i pazopanibu). Ponadto w zakresie oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen w przypadku poszczególnych badań uzyskano niskie lub pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Tylko jedno badanie włączone do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego – badanie TemPa.


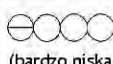



W analizie zastosowano pierwszorzędowe punkty końcowe tj. OS, PFS, które są miarami rekomendowanymi przez EMA i FDA w chorobach nowotworowych. Brak zaślepienia pacjentów w przypadku oceny OS i PFS nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego. We wszystkich badaniach pierwszorzędowy punkt, tj. PFS oceniany był przez niezależny komitet badaczy.







Zidentyfikowano dane z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy (dane przedstawione w abstrakcie) oraz doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia – europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigiAccess. Zarówno dane z zakresu efektywności praktycznej jak i dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa kabozantynibu + niwolumabu.







Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. 34. W skali GRADE oceniono PFS, OS i wszystkie uwzględnione kategorie odpowiedzi na leczenie. Najwyższą ocenę uzyskano dla porównania kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, w przypadku którego dysponowano badaniem bezpośrednio porównującym obie oceniane interwencje – dla większości ocenianych punktów końcowych uzyskano umiarkowaną jakość dowodów wg GRADE. W przypadku pozostałych porównań konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich, które przyczyniły się do obniżenia punktacji w skali GRADE. Do obniżenia punktacji GRADE przyczynił się również fakt, że większość badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy oceniono jako niosące pewne ryzyko błędu systematycznego oraz fakt, że w przypadku części porównań uzyskano wyniki nieistotne statystycznie (w kategorii dotyczącej braku precyzji odejmuje się jeden punkt w przypadku uzyskania szerokiego przedziału ufności).



Tab. 34. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: HR (95% CI) w przypadku PFS i OS OR (95% CI) i RD (95% CI) w przypadku kategorii dotyczących odpowiedzi	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib										
PFS	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: 0,63 (0,49; 0,80)	Krytyczna (9)	 (umiarkowana)
OS	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: 0,75 (0,56; 1,00)	Krytyczna (9)	 (niska)
ORR	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka (Motzer 2022): OR: 3,26 (2,13; 5,00); RD: 0,28 (0,19; 0,38) Grupa pośredniego ryzyka (Burotto 2023): OR: 3,29 (2,14; 5,06); RD: 0,28 (0,19; 0,38)	Wysoka (6)	 (umiarkowana)
CR	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka (Motzer 2022): OR: 3,77 (1,67; 8,54); RD: 0,10 (0,04; 0,16) Grupa pośredniego ryzyka (Burotto 2023): OR: 4,10 (1,82; 9,24); RD: 0,11 (0,05; 0,17)	Wysoka (6)	 (umiarkowana)
PR	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: OR: 2,34 (1,50; 3,63); RD: 0,19 (0,09; 0,28)	Wysoka (6)	 (umiarkowana)
SD	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: OR: 0,58 (0,38; 0,89); RD: -0,12 (-0,22; -0,03)	Wysoka (4)	 (umiarkowana)
PD	1 (RCT)	Badanie oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: OR: 0,46 (0,23; 0,90); RD: -0,07 (-0,14; -0,01)	Wysoka (4)	 (umiarkowana)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: HR (95% CI) w przypadku PFS i OS OR (95% CI) i RD (95% CI) w przypadku kategorii dotyczących odpowiedzi	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib										
PFS	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: 0,64 (0,47; 0,88)	Krytyczna (9)	 (niska)
OS	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego ryzyka: 0,83 (0,59; 1,18)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib										
PFS	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: 1,17 (0,72; 1,89)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
OS	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: 0,81 (0,50; 1,31)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
ORR	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Motzer 2022 dla CAB + NIV): OR: 1,59 (0,59; 4,28); RD: 0,19 (0,05; 0,33) Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Burotto 2023 dla CAB + NIV): OR: 1,66 (0,62; 4,48); RD: 0,20 (0,06; 0,34)	Wysoka (6)	 (bardzo niska)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: HR (95% CI) w przypadku PFS i OS OR (95% CI) i RD (95% CI) w przypadku kategorii dotyczących odpowiedzi	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
CR	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Motzer 2022 dla CAB + NIV): OR: 11,75 (0,38; 364,58); RD: 0,10 (0,04; 0,16) Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Burotto 2023 dla CAB + NIV): OR: 13,09 (0,42; 405,77); RD: 0,11 (0,05; 0,17)	Wysoka (6)	 (bardzo niska)
PR	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: OR: 1,04 (0,37; 2,91); RD: 0,09 (-0,05; 0,23)	Wysoka (6)	 (bardzo niska)
SD	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: OR: 0,37 (0,18; 0,78); RD: -0,24 (-0,41; -0,07)	Wysoka (4)	 (niska)
PD	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: OR: 0,75 (0,29; 1,94); RD: 0,02 (-0,12; 0,16)	Wysoka (4)	 (bardzo niska)
Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab										
PFS	2 (RCT)	Dwa badania oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: 0,77 (0,59; 1,00)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
OS	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: 0,96 (0,71; 1,28)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: HR (95% CI) w przypadku PFS i OS OR (95% CI) i RD (95% CI) w przypadku kategorii dotyczących odpowiedzi	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
ORR	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Motzer 2022 dla CAB + NIV): OR: 1,79 (1,11; 2,88); RD: 0,14 (0,04; 0,24) Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Burotto 2023 dla CAB + NIV): OR: 1,87 (1,16; 3,02); RD: 0,15 (0,05; 0,25)	Wysoka (6)	 (niska)
CR	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Motzer 2022 dla CAB + NIV): OR: 0,64 (0,22; 1,85); RD: 0,00 (-0,05; 0,05) Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka (Burotto 2023 dla CAB + NIV): OR: 0,72 (0,25; 2,05); RD: 0,01 (-0,05; 0,07)	Wysoka (6)	 (bardzo niska)
PR	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: OR: 1,97 (1,20; 3,24); RD: 0,14 (0,04; 0,24)	Wysoka (6)	 (niska)
SD	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: OR: 1,27 (0,80; 2,01); RD: 0,05 (-0,05; 0,15)	Wysoka (4)	 (bardzo niska)
PD	2 (RCT)	Jedno z badań oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: OR: 0,33 (0,17; 0,65); RD: -0,12 (-0,20; -0,04)	Wysoka (4)	 (niska)
Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus										
PFS	3 (RCT)	Jedno z badań oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego, drugie – pewne zastrzeżenia (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: 0,39 (0,23; 0,68)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki: HR (95% CI) w przypadku PFS i OS OR (95% CI) i RD (95% CI) w przypadku kategorii dotyczących odpowiedzi	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
OS	3 (RCT)	Jedno z badań oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego, drugie – pewne zastrzeżenia (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka: 0,63 (0,35; 1,14)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
PR	3 (RCT)	Jedno z badań oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego, drugie – pewne zastrzeżenia (-2)	Brak ograniczeń (0)	Brak porównania <i>head to head</i> (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Grupa niekorzystnego ryzyka: OR: 26,53 (2,41; 291,48); RD: 0,38 (0,14; 0,62)	Wysoka (6)	 (bardzo niska)

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD –choroba stabilna (ang. *stable disease*).

8 Wnioski

Analiza wyników badania CheckMate 9ER oraz porównania pośredniego wykazała przewagę terapii lekiem kabozantynib + niwolumab względem uwzględnionych technologii opcjonalnych w zakresie większości analizowanych punktów końcowych. W przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab (badanie CheckMate 9ER) do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą: biegunka (65%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (40%) oraz nadciśnienie (38%).

W kontekście powyższych wyników zastosowanie leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym.

Jest to też zgodne z wnioskami płynącymi z innych analiz. Kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu pierwszego rzutu raka nerkowokomórkowego (niezależnie od kategorii rokowniczej) istotnie poprawia przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z lekiem sunitynib w badaniu fazy 3 CheckMate 9ER, co doprowadziło do rejestracji skojarzenia przez EMA i FDA w tym wskazaniu. Korzyści z zastosowania skojarzenia wynikają także z analizy opracowań wtórnych – zarówno w metaanalizie Riaz 2021, Quhal 2021, jak i Shpilsky 2021 wskazuje się na największą korzyść płynącą z zastosowania skojarzenia kabozantynib + niwolumab – w przypadku analizy Quhal 2021 niezależnie od grupy ryzyka wg *International mRCC Database Consortium*. Wyniki metaanaliz Bosma 2022 oraz Cattrini 2021 są zbieżne i wykazują, że lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab charakteryzuje się najwyższym prawdopodobieństwem poprawy w zakresie OS w populacji ITT (SUCRA = 82%). Opracowanie Mo 2021 wykazało, że zastosowanie terapii skojarzonej wykazało większą korzyść kliniczną w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego RCC wraz z profilem bezpieczeństwa. Najnowsze opracowania Aldin 2023 i Niewada 2023 również wykazały korzyści płynące ze stosowania leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab. W opracowaniu Aldin 2023, wykonanym przez Cochrane Library, ranking leczenia wykazał, że CAB + NIV (74%) miał drugie największe prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz trzecią preferowaną opcją leczenia w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w tej samej grupie pacjentów. Ranking leczenia wykonany w przeglądzie Niewada 2023 (analiza SUCRA) wykazał, że CAB+NIV miał pierwsze albo drugie miejsce, w zależności od analizowanej grupy (populacja ogólna, korzystne rokowanie i pośrednie/niekorzystne rokowanie), w zakresie prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią.

Ponadto, w myśl aktualnych wytycznych klinicznych dużych, opiniotwórczych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest rekomendowaną opcją terapeutyczną 1. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, o dobrze udokumentowanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa. W polskich wytycznych PTOK z 2021 roku zarówno w przypadku pacjentów

o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym kabozantynib skojarzony z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji I, A, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania zostały jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej. Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie. Najnowsze, amerykańskie wytyczne NCCN, również wymieniają lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jeden z pięciu preferowanych schematów terapii w przypadku zarówno pośredniego, jak i niekorzystnego profilu ryzyka, określając poziom rekomendacji jako 1, tj. rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Renal Cell [Mesh Terms]	40 729
#2	Renal Cell Carcinoma [tw]	45 515
#3	Carcinomas, Renal Cell [tw]	24
#4	Renal Cell Carcinomas [tw]	4 427
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [tw]	20
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [tw]	2
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [tw]	117
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [tw]	12
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [tw]	18
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [tw]	1
#11	Renal Cell Cancer [tw]	3 856
#12	Cancer, Renal Cell [tw]	315
#13	Cancers, Renal Cell [tw]	39
#14	Renal Cell Cancers [tw]	241
#15	Adenocarcinoma, Renal [tw]	48
#16	Adenocarcinomas, Renal [tw]	5
#17	Renal Adenocarcinoma [tw]	1 055
#18	Renal Adenocarcinomas [tw]	125
#19	Nephroid Carcinoma [tw]	3
#20	Carcinoma, Nephroid [tw]	5
#21	Carcinomas, Nephroid [tw]	5
#22	Nephroid Carcinomas [tw] - Schema: all - Schema: all	0
#23	Hypernephroma [tw]	1 282
#24	Hypernephromas [tw]	131
#25	Carcinoma, Hypernephroid [tw]	1
#26	Carcinomas, Hypernephroid [tw]	192
#27	Hypernephroid Carcinoma [tw]	73
#28	Hypernephroid Carcinomas [tw]	10
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	59 285
#30	cabozantinib [Supplementary Concept]	676

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#31	cabozantinib [tw]	1 65
#32	Cometriq [tw]	10
#33	XL 184 [tw]	28
#34	XL184 cpd [tw] - Schema: all	0
#35	BMS 907351 [tw]	5
#36	BMS907351 [tw]	3
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1 663
#38	sunitinib [MeSh Terms]	4 185
#39	sunitinib malate [tw]	342
#40	sunitinib [tw]	7 511
#41	Sutent [tw]	164
#42	SU 11248 [tw]	20
#43	SU011248 [tw]	11
#44	SU 011248 [tw]	3
#45	SU11248 [tw]	139
#46	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	7 571
#47	pazopanib [Supplementary Concept]	1 141
#48	pazopanib [tw]	2 359
#49	GW 786034B [tw] - Schema: all	0
#50	GW786034B [tw]	2
#51	GW 780604 [tw] - Schema: all	0
#52	GW780604 [tw] - Schema: all - Schema: all	0
#53	Votrient [tw]	34
#54	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	2 361
#55	Nivolumab [Mesh Terms]	5 299
#56	nivolumab [tw]	9 905
#57	Opdivo [tw]	98
#58	ONO-4538 [tw]	24
#59	ONO 4538 [tw]	24
#60	ONO4538 [tw]	4
#61	MDX-1106 [tw]	6
#62	MDX 1106 [tw]	6
#63	MDX1106 [tw]	6
#64	BMS-936558 [tw]	24
#65	BMS 936558 [tw]	24
#66	BMS936558 [tw]	19
#67	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR 65 OR #66	9 921
#68	Ipilimumab [Mesh Terms]	3 003
#69	ipilimumab [tw]	5 651

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#70	Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab [tw]	6
#71	Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab [tw]	6
#72	Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb [tw]	2
#73	Yervoy [tw]	70
#74	MDX 010 [tw]	24
#75	MDX010 [tw]	34
#76	MDX-010 [tw]	24
#77	MDX-CTLA-4 [tw]	3
#78	MDX CTLA 4 [tw]	3
#79	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78	5 658
#80	#67 AND #79	3 284
#81	temsirolimus [Supplementary Concept]	890
#82	temsirolimus [tw]	1 686
#83	CCI 779 [tw]	196
#84	Torisel [tw]	23
#85	#81 OR #82 OR #83 OR #84	1 748
#86	#37 OR #46 OR #54 OR #80 OR #85	14 634
#87	naive [tw]	107 612
#88	first line [tw]	111 785
#89	untreated [tw]	198 174
#90	#87 OR #88 OR #89	408 761
#91	randomized controlled trial [pt]	602 670
#92	controlled clinical trial [pt]	693 179
#93	randomized [tiab]	678 809
#94	placebo [tiab]	249 422
#95	clinical trials as topic [mesh: noexp]	385 087
#96	randomly [tiab]	419 969
#97	trial [ti]	295 121
#98	#91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97	1 651 523
#99	animals [mh] NOT humans [mh]	5 161 919
#100	#98 NOT #99	1 527 583
#101	#29 AND #86 AND #90 AND #100	464

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	1336
#2	Renal Cell Carcinoma	4389

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Carcinomas, Renal Cell	323
#4	Renal Cell Carcinomas	323
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	296
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	75
#7	Renal Cell Adenocarcinoma	296
#8	Renal Cell Adenocarcinomas	75
#9	Adenocarcinoma Of Kidney	413
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys	18
#11	Renal Cell Cancer	4840
#12	Cancer, Renal Cell	4840
#13	Cancers, Renal Cell	618
#14	Renal Cell Cancers	618
#15	Adenocarcinoma, Renal	724
#16	Adenocarcinomas, Renal	101
#17	Renal Adenocarcinoma	724
#18	Renal Adenocarcinomas	101
#19	Nephroid Carcinoma	1
#20	Carcinoma, Nephroid	1
#21	Carcinomas, Nephroid	1
#22	Nephroid Carcinomas	1
#23	Hypernephroma	11
#24	Hypernephromas	6
#25	Carcinoma, Hypernephroid	2
#26	Carcinomas, Hypernephroid	1
#27	Hypernephroid Carcinoma	2
#28	Hypernephroid Carcinomas	1
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	6703
#30	cabozantinib	517
#31	Cometriq	6
#32	XL 184	79
#33	XL184 cpd	0
#34	BMS 907351	4
#35	BMS907351	2
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	594
#37	"Sunitinib" [Mesh]	432
#38	sunitinib malate	104
#39	sunitinib	1447
#40	Sutent	130

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#41	SU 11248	6
#42	SU011248	40
#43	SU 011248	7
#44	SU11248	27
#45	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	1457
#46	pazopanib	646
#47	GW 786034B	0
#48	GW786034B	16
#49	GW 780604	0
#50	GW780604	0
#51	Votrient	42
#52	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	647
#53	„Nivolumab” [Mesh]	779
#54	nivolumab	2878
#55	Opdivo	155
#56	ONO-4538	91
#57	ONO 4538	91
#58	ONO4538	5
#59	MDX-1106	32
#60	MDX 1106	32
#61	MDX1106	37
#62	BMS-936558	172
#63	BMS 936558	172
#64	BMS936558	53
#65	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	2889
#66	”Ipilimumab” [Mesh]	391
#67	ipilimumab	1814
#68	Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab	15
#69	Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab	19
#70	Yervoy	88
#71	MDX 010	42
#72	MDX010	45
#73	MDX-010	38
#74	MDX-CTLA-4	8
#75	MDX CTLA 4	17
#76	#66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75	1828
#77	#65 AND #76	1282
#78	temsirolimus	281

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#79	CCI 779	52
#80	Torisel	36
#81	#78 OR #79 OR #80	302
#82	#36 OR #45 OR #52 OR #77 OR #81	3714
#83	naive	22396
#84	first line	42771
#85	untreated	22402
#86	#83 OR #84 OR #85	81028
#87	#29 AND #82 AND #86	692

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer'	147 375
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	7 581
#3	'pazopanib'/exp OR 'pazopanib'	11 176
#4	'sunitinib'/exp OR 'sunitinib'	28 847
#5	'nivolumab'/exp OR 'nivolumab'	39 820
#6	'ipilimumab'/exp OR 'ipilimumab'	25 851
#7	#5 AND #6	17 659
#8	'temsyrolimus'/exp OR 'temsyrolimus'	9 452
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #7 OR #8	58 779
#10	#1 AND #9	17 795
#11	first AND line	441 906
#12	naive	179 695
#13	untreated	276 871
#14	#11 OR #12 OR #13	874 350
#15	#10 AND #14	4 161
#16	#15 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	1 739

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	40 729
#2	Renal Cell Carcinoma [tw]	45 515

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Carcinomas, Renal Cell [tw]	24
#4	Renal Cell Carcinomas [tw]	4 427
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [tw]	20
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [tw]	2
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [tw]	117
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [tw]	12
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [tw]	18
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [tw]	1
#11	Renal Cell Cancer [tw]	3 856
#12	Cancer, Renal Cell [tw]	315
#13	Cancers, Renal Cell [tw]	39
#14	Renal Cell Cancers [tw]	241
#15	Adenocarcinoma, Renal [tw]	48
#16	Adenocarcinomas, Renal [tw]	5
#17	Renal Adenocarcinoma [tw]	1 055
#18	Renal Adenocarcinomas [tw]	125
#19	Nephroid Carcinoma [tw]	3
#20	Carcinoma, Nephroid [tw]	5
#21	Carcinomas, Nephroid [tw]	5
#22	Nephroid Carcinomas [tw]	0
#23	Hypernephroma [tw]	1 282
#24	Hypernephromas [tw]	131
#25	Carcinoma, Hypernephroid [tw]	1
#26	Carcinomas, Hypernephroid [tw]	192
#27	Hypernephroid Carcinoma [tw]	73
#28	Hypernephroid Carcinomas [tw]	10
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	59 285
#30	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	676
#31	cabozantinib [tw]	1 650
#32	Cometriq [tw]	10
#33	XL 184 [tw]	28
#34	XL184 cpd [tw]	0
#35	BMS 907351 [tw]	5
#36	BMS907351 [tw]	3
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1 663
#38	naive [tw]	107 612
#39	first line [tw]	111 785
#40	untreated [tw]	198 174

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#41	#38 OR #39 OR #40	408 761
#42	#29 AND #37 AND #41	212

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	1336
#2	Renal Cell Carcinoma	4389
#3	Carcinomas, Renal Cell	323
#4	Renal Cell Carcinomas	323
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	296
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	75
#7	Renal Cell Adenocarcinoma	296
#8	Renal Cell Adenocarcinomas	75
#9	Adenocarcinoma Of Kidney	413
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys	18
#11	Renal Cell Cancer	4840
#12	Cancer, Renal Cell	4840
#13	Cancers, Renal Cell	618
#14	Renal Cell Cancers	618
#15	Adenocarcinoma, Renal	724
#16	Adenocarcinomas, Renal	101
#17	Renal Adenocarcinoma	724
#18	Renal Adenocarcinomas	101
#19	Nephroid Carcinoma	1
#20	Carcinoma, Nephroid	1
#21	Carcinomas, Nephroid	1
#22	Nephroid Carcinomas	1
#23	Hypernephroma	11
#24	Hypernephromas	6
#25	Carcinoma, Hypernephroid	2
#26	Carcinomas, Hypernephroid	1
#27	Hypernephroid Carcinoma	2
#28	Hypernephroid Carcinomas	1
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	6703
#30	cabozantinib	517
#31	Cometriq	6

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#32	XL 184	79
#33	XL184 cpd	0
#34	BMS 907351	4
#35	BMS907351	2
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	594
#37	naive	22396
#38	first line	42771
#39	untreated	22402
#40	#37 OR #38 OR #39	81028
#41	#29 AND #36 AND #40	117

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer'	147 375
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	7 581
#3	#1 AND #2	2 416
#4	first AND line	441 906
#5	naive	179 695
#6	untreated	276 871
#7	#4 OR #5 OR #6	874 350
#8	#3 AND #7	732

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 41. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	40 729
#2	Renal Cell Carcinoma [tw]	45 515
#3	Carcinomas, Renal Cell [tw]	24
#4	Renal Cell Carcinomas [tw]	4 427
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [tw]	20
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [tw]	2
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [tw]	117
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [tw]	12
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [tw]	18
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [tw]	1

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	Renal Cell Cancer [tw]	3 856
#12	Cancer, Renal Cell [tw]	315
#13	Cancers, Renal Cell [tw]	39
#14	Renal Cell Cancers [tw]	241
#15	Adenocarcinoma, Renal [tw]	48
#16	Adenocarcinomas, Renal [tw]	5
#17	Renal Adenocarcinoma [tw]	1 055
#18	Renal Adenocarcinomas [tw]	125
#19	Nephroid Carcinoma [tw]	3
#20	Carcinoma, Nephroid [tw]	5
#21	Carcinomas, Nephroid [tw]	5
#22	Nephroid Carcinomas [tw]	0
#23	Hypernephroma [tw]	1 282
#24	Hypernephromas [tw]	131
#25	Carcinoma, Hypernephroid [tw]	1
#26	Carcinomas, Hypernephroid [tw]	192
#27	Hypernephroid Carcinoma [tw]	73
#28	Hypernephroid Carcinomas [tw]	10
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	59 285
#30	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	676
#31	cabozantinib [tw]	1 650
#32	Cometriq [tw]	10
#33	XL 184 [tw]	28
#34	XL184 cpd [tw]	0
#35	BMS 907351 [tw]	5
#36	BMS907351 [tw]	3
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1 663
#38	naive [tw]	107 612
#39	first line [tw]	111 785
#40	untreated [tw]	198 174
#41	#38 OR #39 OR #40	408 761
#42	#29 AND #37 AND #41	212

Tab. 42. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	1336

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#2	Renal Cell Carcinoma	4389
#3	Carcinomas, Renal Cell	323
#4	Renal Cell Carcinomas	323
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell	296
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell	75
#7	Renal Cell Adenocarcinoma	296
#8	Renal Cell Adenocarcinomas	75
#9	Adenocarcinoma Of Kidney	413
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys	18
#11	Renal Cell Cancer	4840
#12	Cancer, Renal Cell	4840
#13	Cancers, Renal Cell	618
#14	Renal Cell Cancers	618
#15	Adenocarcinoma, Renal	724
#16	Adenocarcinomas, Renal	101
#17	Renal Adenocarcinoma	724
#18	Renal Adenocarcinomas	101
#19	Nephroid Carcinoma	1
#20	Carcinoma, Nephroid	1
#21	Carcinomas, Nephroid	1
#22	Nephroid Carcinomas	1
#23	Hypernephroma	11
#24	Hypernephromas	6
#25	Carcinoma, Hypernephroid	2
#26	Carcinomas, Hypernephroid	1
#27	Hypernephroid Carcinoma	2
#28	Hypernephroid Carcinomas	1
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	6703
#30	cabozantinib	517
#31	Cometriq	6
#32	XL 184	79
#33	XL184 cpd	0
#34	BMS 907351	4
#35	BMS907351	2
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	594
#37	naive	22396
#38	first line	42771
#39	untreated	22402

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#40	#37 OR #38 OR #39	81028
#41	#29 AND #36 AND #40	117

Tab. 43. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 25.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer'	147 375
#2	'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib'	7 581
#3	#1 AND #2	2 416
#4	first AND line	441 906
#5	naive	179 695
#6	untreated	276 871
#7	#4 OR #5 OR #6	874 350
#8	#3 AND #7	732

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Kabozantynib + niwolumab vs Sunitynib

CheckMate 9ER

Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Snach AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żołnerek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):829-841.

Cella D, Choueiri TK, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Zhang J, Ivanescu C, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) treated with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib: the CheckMate 9ER trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6_suppl, 285-285.

Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking CM, Kessler ER, Gurney H, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Apolo AB, Choueiri TK. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):888-898.

Cella D, Motzer RJ, Suarez C, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Wallace JF, Simsek B, Zhang J, Evanescend C, Apolo AB, Choueiri TK. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):292-303.

Cella D, Motzer RJ, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Wallace J, Zhang J, Simsek B, Ivanescu C, Choueiri TK. Health-related quality of life (HRQoL) in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 9ER updated results. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:6_suppl, 323-323.

Geynisman DM, Burotto M, Porta C, Suarez C, Bourlon MT, Huo S, Del Tejo V, Du EX, Yang X, Betts KA, Choueiri TK, McGregor B. Temporal Trends in Grade 3/4 Adverse Events and Associated Costs of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Sunitinib for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Drug Investig.* 2022 Jul;42(7):611-622.

Burotto M, Powles T, Escudier B, Apolo A.B, Bourlon M.T, Shah A.Y, Suárez C, Porta C, BarriosC.H, Richardet M, Gurney H, Kessler E.R, Tomita Y, Bedke J, George S, Scheffold C, Wang P, Fedorov V, Motzer R.J, Choueiri T.K. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for

first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6_suppl, 603-603.

Sunitinib vs Pazopanib

COMPARZ

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

Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370;18: 1769 - 1770.

Nivolumab + ipilimumab vs Sunitinib

CheckMate 214

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.

Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B,

M, Choueiri TK, Hammers HJ, Barthélémy P, Plimack ER, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Gurney H, Kollmannsberger CK, Grimm MO, Barrios C, Tomita Y, Castellano D, Grünwald V, Rini BI, McHenry MB, Lee CW, McCarthy J, Ejzykiewicz F, Tannir NM. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022 Jun 1;128(11):2085-2097.

Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):297-310.

Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, Salman P, Escudier B, Beuselinck B, Amin A, Porta C, George S, Neiman V, Bracarda S, Tykodi SS, Barthélémy P, Leibowitz-Amit R, Plimack ER, Oosting SF, Redman B, Melichar B, Powles T, Nathan P, Oudard S, Pook D, Choueiri TK, Donskov F, Grimm MO, Gurney H, Heng DYC, Kollmannsberger CK, Harrison MR, Tomita Y, Duran I, Grünwald V, McHenry MB, Mekan S, Tannir NM; CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1370-1385.

Cella D, Escudier B, Ivanescu C, Mauer M, Lord-Bessen J, Gooden K. Quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: Updated results *Annals of Oncology* 2019 30 Supplement 5 (v383-v384).

Cella D, Choueiri TK, Hamilton M, Ejzykowicz F, Blum SI, Ivanescu C, Motzer RJ. Health-related quality of life (HRQoL) in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: Five-year follow-up results. *Journal of Clinical Oncology* (2022) 40:6 SUPPL.

Kabozantinib vs Sunitynib

CABOSUN

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

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

George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, Morris MJ, Choueiri TK. Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist*. 2019 Nov;24(11):1497-1501.

Temsirolimus vs Pazopanib

TemPa

Tannir NM, Msaouel P, Ross JA, Devine CE, Chandramohan A, Gonzalez GMN, Wang X, Wang J, Corn PG, Lim ZD, Pruitt L, Karam JA, Wood CG, Zurita AJ. Temsirolimus versus Pazopanib (TemPa) in Patients with Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma and Poor-risk Features: A Randomized Phase II Trial. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct;3(5):687-694.

Badania efektywności praktycznej

Hilser T, Darr C, Niegisch G, Schnabel M.J, Foller S, Haeuser L, Zschaebitz S, Lewerich J, Anders-Meyn M, Ivanyi P, Schlack K, Grünwald V. Cabozantinib + nivolumab in adult patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: A retrospective, non-interventional study in a real-world cohort. *Journal of Clinical Oncology* (2023) 41:6 Supplement (628). Date of Publication: 2023

Opracowania wtórne

Aldin 2023

Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 May 4;5(5):CD013798.

Bosma 2022

Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, Karim S, Heng DY, Brenner DR, Lee-Ying RM. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Jan 22;37:14-26.

Cattrini 2021

Cattrini C, Messina C, Airoidi C, Buti S, Roviello G, Mennitto A, Caffo O, Gennari A, Bersanelli M. Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Ther Adv Urol.* 2021 Oct 29;13:17562872211053189.

Mo 2021

Mo DC, Huang JF, Luo PH, Huang SX, Wang HL. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Immunol.* 2021 Nov;232:108876.

Niewada 2023

Niewada M, Macioch T, Konarska M, Mela A, Goszczyński A, Przekopińska B, Rajkiewicz K, Wysocki P, Krzakowski M. Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma- A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 3;13:1063178.

Ossato 2023

Ossato A, Mengato D, Chiumente M, Messori A, Damuzzo V. Progression-Free and Overall Survival of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison of Six Combination Regimens. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 29;15(7):2029.

Quhal 2021

Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, Schuettfort VM, Laukhtina E, Egawa S, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2021 Mar 20;S2588-9311(21)00045-6.

Riaz 2021

Riaz IB, He H, Ryu AJ, Siddiqi R, Naqvi SAA, Yao Y, Husnain M, Narasimhulu DM, Mathew J, Sipra QUAR, Vandvik PO, Joseph RW, Liu H, Wang Z, Herasevich V, Singh P, Hussain SA, Ho TH, Bryce AH, Pagliaro LC, Murad MH, Costello BA. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021 Apr 3;S0302-2838(21)00214-1.

Shpilsky 2021

Shpilsky J, Catalano PJ, McDermott DF. First-Line Immunotherapy Combinations in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Kidney Cancer* 5 (2021) 153-163.

Krawczyk 2023

Krawczyk K, Śladowska K, Holko P, Kawalec P. Comparative safety of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 7;14:1223929.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Albiges 2020	Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, Powles T, Donskov F, George S, Kollmannsberger CK, Gurney H, Grimm MO, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Choueiri TK, Saggi SS, McHenry MB, Motzer RJ. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. <i>ESMO Open</i> . 2020 Nov;5(6):e001079.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Albiges 2020a	Albiges L, Tannir N, Burotto M, McDermott DF, Plimack ER, Barthélémy P, Porta CG, Powles TB, Donskov F, George S, Kollmannsberger C, Gurney H, Grimm MO, Tomita Y, Castellano Gauna D, Rini BI, Choueiri TK, Saggi SS, McHenry MB, Motzer RJ. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy <i>Annals of Oncology</i> 2020 31 Supplement 4 (S559-S560).	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Albiges 2022	Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, Powles T, Donskov F, George S, Kollmannsberger CK, Gurney H, Grimm MO, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Choueiri TK, Leung D, Saggi SS, Lee CW, McHenry MB, Motzer RJ. First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial. <i>Eur Urol</i> . 2022 Mar;81(3):266-271.	Publikacja do badania CheckMate 214 w której raportowane są wyniki z brakiem uwzględnienia podgrup według grupy rokowniczej (wyniki dla populacji ogólnej).
Apolo 2021	Apolo AB, Powles T, Burotto M, Bourslon MT, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suarez C, Porta C, Barrios CH. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, 4553-4553.	Abstrakt w którym brak nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Basso 2021	Basso U, Facchinetti A, Rossi E, Maruzzo M, Conteduca V, Aieta M, Massari F, Fraccon AP, Mucciari C, Sava T, Santoni M, Pegoraro C, Durante E, Nicodemo M, Perin A, Bearz A, Gatti C, Fiduccia P, Diminutto A, Barile C, De Giorgi U, Zamarchi R, Zagonel V. Prognostic Role of Circulating Tumor Cells in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Large, Multicenter, Prospective Trial. <i>Oncologist</i> . 2021 Jun 2.	Brak zgodności tematu publikacji. Praca dotyczy prognostycznej roli krążących komórek nowotworowych (CTC).
Basso 2021b	Basso U, Powles T, Burotto M, Bourlon MT, Hsieh JJ, Shah AY, Suarez C, Porta C, Barrios C, Gurney H. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. <i>Tumori</i> (2021; 107; 2 SUPPL, PG: 42-43).	Abstrakt w którym brak nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych.
Bedke 2021b	Bedke J, Powles T, Burotto M, Bourlon MT, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suarez C, Porta C, Barrios C. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2021; 44; SUPPL 2; PG: 24-25.	Abstrakt w którym brak nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych.
Bergmann 2020	Bergmann L, Grünwald V, Maute L, et al. A Randomized Phase IIa Trial with Temsirolimus versus Sunitinib in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Intergroup Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal Cell Cancer (IAGN) of the German Cancer Society. <i>Oncol Res Treat</i> . 2020;43(7-8):333-339.	Niewłaściwa populacja. Kwalifikujący się pacjenci mieli potwierdzony histologicznie rak nerkowokomórkowym z komponentem niejasnokomórkowym (nccRCC), w tym cechy mięsaka, zdefiniowane jako >50% komponentu mięsakowego, ocenianego w badaniu patologicznym w ramach oceny miejscowej. Cechy mieszane były dozwolone, jeśli komponent nccRCC był >50%.
Bianconi 2016	Bianconi M, Faloppi L, Loretelli C, Zizzi A, Giampieri R, Bittoni A, Andrikou K, Del Prete M, Burattini L, Montironi R, Scartozzi M, Cascinu S. Angiogenesis genotyping in the selection of first-line treatment with either sunitinib or pazopanib for advanced renal cell carcinoma. <i>Oncotarget</i> . 2016 Jun 21;7(25):37599-37607.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy (praca dotyczy czynników genetycznych).
Branchoux 2020	Branchoux S, Sofeu C.L, Kurt M, Gaudin A.F, Italiano A, Rondeau V, Bellera C. EX3 Investigating Time to Next Treatment As a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Previously Untreated Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma Patients: An Insight from the Phase III CheckMate-214. <i>Value in Health</i> 2020 23 Supplement 2 (S402-)	Publikacja w której brak wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cakar 2019	Cakar E, May J, Malcolm B, Gooden KM, Klijn S. Stability of lifetime overall survival estimates of nivolumab+ipilimumab in first-line advanced/metastatic intermediate- or poor-risk renal cell carcinoma. Value in Health 2019 22 Supplement 3 (S517-S518).	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (publikacja dotycząca oceny stabilności ekstrapolacji całkowitego OS na podstawie różnych DBL, tj. <i>multiple database locks</i>).
Carril-Ajuria 2022	Carril-Ajuria L, Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Hammers HJ, Plimack ER, Donskov F, Rini BI, Jiang R, Lee CW, Desilva H, Albiges L. Prognostic value of the lung immune prognostic index in patients with untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) receiving nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (SUN) in the CheckMate 214 trial. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 4538-4538.	Abstrakt do badania CheckMate 214, w którym brak jest nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych. W abstrakcie przedstawiono wyniki dotyczące LIPI (ang. <i>lung immune prognostic index</i>).
Castellano 2009	Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. Ann Oncol. 2009 Nov;20(11):1803-12.	Niewłaściwa populacja (analiza subpopulacji badania Motzer 2007).
Cella 2008	Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.
Cella 2009	Cella D, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. J Oncol Pract. 2009 Mar;5(2):66-70.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.
Cella 2010	Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. Br J Cancer. 2010 Feb 16;102(4):658-64.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cella 2014	Cella D, Davis MP, Négrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Sandin R, Korytowski B, Charbonneau C, Matczak E, Motzer RJ. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer</i> . 2014 Jun 15;120(12):1871-80.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.
Cella 2018	Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:15 Supplement 1.	Publikacja w której brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Cella 2019b	Cella D, Escudier B, Saggi SS, Blum S, Ejzykowicz F, Ivanescu C. Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. <i>Annals of oncology</i> ; 2020; 31; PG: S562-.	Brak dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Cella 2021b	Cella D, Motzer RJ, May J, Wallace J, Marteau F, Kwon Y, Rusibamayila N, Botteman M, Ejzykowicz F, Choueiri T.K.i. Quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity (Q-TWiST) of nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (SUN) in treatment-naïve, advanced/metastatic renal cell carcinoma (aRCC): A post-hoc analysis of CheckMate 9ER (CM 9ER) data. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021 39:15_suppl, 6567-6567.	Abstrakt w którym brak nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych.
Cella 2022	Cella D, Porta CG, Hamilton M, Ejzykowicz F, Blum SI, Ivanescu C, Suarez Rodriguez C, Choueiri TK, Motzer RJ. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in patients with advanced first-line (1L) renal cell carcinoma (aRCC): Exploratory analyses from CheckMate 9ER (CM 9ER). <i>Annals of Oncology</i> (2022) 33 Supplement 7 (S1211-S1212).	Abstrakt do badania CheckMate 9ER, w którym brak jest nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych. Ponadto w abstrakcie analizowano punkty końcowe (zależność między HRQoL a wynikami z zakresu OS i PFS), które nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy. Jakość życia pacjentów z badania CheckMate 9ER opracowano w ramach niniejszej analizy na podstawie publikacji do badania CheckMate9ER (Cella 2022) oraz abstraktów konferencyjnych Cella 2021 oraz Cella 2022b do badania CheckMate 9ER.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Chen 2018	Chen RC, Feuille M, Meng J, Lister J, Marteau F, Morris MJ, George DJ, Choueiri TK. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST): Analysis of cabozantinib (Cabo) vs sunitinib (Sun) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) of intermediate or poor risk (Alliance A031203). Journal of Clinical Oncology 2018 36:15 Supplement 1.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Chen 2020	Chen RC, Choueiri TK, Feuille M, Meng J, Lister J, Marteau F, Falchook AD, Morris MJ, George DJ, Feldman DR. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). Cancer. 2020 Dec 15;126(24):5311-5318.	Publikacja do badania CABOSUN dotycząca jakości, w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Choueiri 2016	Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, Hahn O, Michaelson MD, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George D, Morris MJ. PR Cabozantinib versus Sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor and intermediate risk groups: Results from ALLIANCE A031203 trial. Annals of Oncology 2016 27. Supplement 6.	Abstrakt, w którym brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Choueiri 2017b	Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Hahn O, Michaelson MD, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Scheffold C, George DJ, Morris MJ. Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABOSUN): Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Annals of Oncology 2017 28 Supplement 5 (v623-).	Abstrakt, w którym brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Choueiri 2020c	Choueiri T, Albiges L, Powles T, Mohamed N, Wang F, Motzer R. A phase 3 study (COSMIC-313) of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020 8:SUPPL 3 (A209-).	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Choueiri 2020d	Choueiri T, Albiges L, Powles T, Geng A, Mohamed N, Wang F, Motzer RJ. A phase 3 study (COSMIC-313) of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk. European Urology Open Science 2020 21 Supplement 3 (S188-).	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Choueiri 2023	Choueiri TK, Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Apolo AB, Escudier B, Tomita Y, McDermott DF, Braun DA, Han C, Lee G, Dwivedi B, Vemula SV, Li J, Fedorov V, Gupta S. Biomarker analysis from the phase 3 CheckMate 9ER trial of nivolumab + cabozantinib v sunitinib for advanced renal cell carcinoma (aRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2023 41:6_suppl, 608-608.	Abstrakt do badania CheckMate 9ER, w którym brak jest nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych. Ponadto w abstrakcie analizowano punkty końcowe (ocena potencjalnych biomarkerów prognostycznych pod kątem wpływu na skuteczności analizowanych interwencji), które nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.
Choueri 2020	Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juarez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suarez C. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. <i>Annals of Oncology</i> , 31, S1159.	Publikacja stanowi abstrakt do badania CheckMate 9ER zawierający pierwsze wyniki badania opublikowany w 2020 roku. Do analizy włączono pełną publikację do badania CheckMate 9ER opublikowaną w 2021 roku.
Choueri 2020b	Choueiri T, Albiges L, Powles T, Mohamed N, Wang F, Motzer R. A phase III study (COSMIC-313) of cabozantinib (C) in combination with nivolumab (N) and ipilimumab (I) in patients (pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) of intermediate or poor risk. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020 38:6_suppl, TPS767-TPS767.	Abstrakt do badania COSMIC-313, które ma status aktywnego (brak wyników). Ponadto, badanie dotyczy kabozantynibu podawanego z niwolumabem i ipilumabem.
Costello 2022	Costello BA, Bhavsar NA, Zakharia Y, Pal SK, Vaishampayan U, Jim H, Fishman MN, Molina AM, Kyriakopoulos CE, Tsao CK, Appleman LJ, Gartrell BA, Hussain A, Stadler WM, Agarwal N, Pachynski RK, Hutson TE, Hammers HJ, Ryan CW, Mardekian J, Borham A, George DJ, Harrison MR. A Prospective Multicenter Evaluation of Initial Treatment Choice in Metastatic Renal Cell Carcinoma Prior to the Immunotherapy Era: The MaRCC Registry Experience. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2022 Feb;20(1):1-10.	Brak zgodności tematu publikacji. Publikacja dotyczy oceny wstępnego wyboru leczenia przerzutowego raku nerkowokomórkowego przed erą immunoterapii.
CTgov NCT03793166	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03793166	Brak dostępnych wyników.
CTgov NCT03937219	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937219	Rekord w bazie ClinicalTrials w którym brak wyników badania.
De Giorgi 2020	De Giorgi U, Choueiri TK, Albiges L, Powles T, Scheffold C, Wang F, Motzer RJ. A phase 3 study (Cosmic-313) of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk. <i>AIOM abstracts</i> . (2020). <i>Tumori Journal</i> , 106(2_suppl), 1-215.	Abstrakt do badania COSMIC-313, które ma status aktywnego (brak wyników). Ponadto, badanie dotyczy kabozantynibu podawanego z niwolumabem i ipilumabem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Eichelberg 2015	Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. <i>Eur Urol.</i> 2015 Nov;68(5):837-47.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy sunitynibu porównywanego z sorafenibem.
Eisen 2015	Eisen T, Loembé AB, Shparyk Y, MacLeod N, Jones RJ, Mazurkiewicz M, Temple G, Dressler H, Bondarenko I. A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results. <i>Br J Cancer.</i> 2015 Oct 20;113(8):1140-7.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z nintedanibem (w przypadku innych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z nintedanibem).
Erratum 2019	Correction to <i>Lancet Oncol</i> 2019; 20: 1370-85. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Oct;20(10):e559.	Brak informacji do wykorzystania w niniejszej analizie.
Erratum 2020	Correction to <i>Lancet Oncol</i> 2019; 20: 1370-85. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Jun;21(6):e304.	Brak informacji do wykorzystania w niniejszej analizie.
Escudier 2007	Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. <i>Lancet.</i> 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy interferonu porównywanego z interferonem + bewacyzumabem.
Escudier 2010	Escudier B, Cella D, Gschwend J, Powles T, Sternberg C, Hodge R, Lau M, Neary M, Mehmud F, Eisen T. A randomized double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment-naive locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010 28:15_suppl, TPS237-TPS237.	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Escudier 2014	Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 May 10;32(14):1412-8.	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Escudier 2017	Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, Barthelemy P, George S, Neiman V, Porta C, Choueiri TK, Powles T, Donskov F, Salman P, Kollmannsberger CK, Rini B, Mekan S, McHenry MB, Hammers HJ, Motzer RJ. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab 1 ipilimumab (N1I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Annals of Oncology 2017 28 Supplement 5 (v621-v622).	Abstrakt w którym brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Escudier 2020	Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, McHenry MB, Rini BI. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):449-453.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
EUCTR2014-001750-42-NL	ICTRP Search Portal (who.int)	Brak wyników badania.
George 2018	George S, Betts K, Yang S, Du E, Johansen J, Rao S, Choueiri T. Nivolumab plus ipilimumab is associated with lower number needed to treat compared with sunitinib for preventing death in advanced renal cell carcinoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2018 6 Supplement 1.	Brak dodatkowych wyników dla punktów końcowych wykorzystywanych w niniejszej analizie.
Geynisman 2021	Geynisman D, McGregor B, Burotto M, Porta C, Suarez C, Bourlon MT, Stwalley B, Du EX, Gu C, Yang X, Betts KA, Huo S, Choueiri TK. PCN92 Temporal Trends in Grade 3/4 Adverse Events and Associated Costs of Nivolumab Plus Cabozantinib (N+C) Versus Sunitinib (S) for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). Value in Health 2021 24 Supplement 1 (S36-).	Abstrakt do badania CheckMate 9ER, w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Gruenwald 2020	Gruenwald V, Choueiri T, Rini B, Powles T, George S, Grimm MO, Mc Henry B, Maurer M, Motzer R, Hammers H, Tannir N, Albiges L. Association between depth of response and overall survival: Exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. Kidney Cancer 2020 4 Supplement 1 (S5-S6).	Brak wyników dla punktów końcowych wykorzystywanych w niniejszej analizie.
Grunwald 2018	Grunwald V, Cella D, Escudier BJ, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm M-O, Rini BI, Doan J, Ivanescu C. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. SO: Oncology research and treatment; 2018; 41; PG: 42-.	Abstrakt do badania CheckMate 214, w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Grunwald 2019	Grünwald V, Choueiri TK, Rini BI, Powles T, George S, Grimm MO, McHenry MB, Maurer M, Motzer RJ, Hammers HJ, Tannir NM, Albiges L. Association between depth of response and overall survival: Exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. <i>Annals of Oncology</i> 2019 30 Supplement 5 (v382-v383).	Brak wyników dla punktów końcowych wykorzystywanych w niniejszej analizie.
Grunwald 2019a	Grünwald V, Powles T, Choueiri TK, et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale. <i>Future Oncol.</i> 2019;15(9):929-941.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z lenwatinibem + ewerolimusem lub pembrolizumabem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z lenwatinibem + ewerolimusem lub pembrolizumabem).
Guo 2018	Guo J, Jin J, Oya M, Uemura H, Takahashi S, Tatsugami K, Rha SY, Lee JL, Chung J, Lim HY et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma: asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. <i>Journal of hematology & oncology</i> 2018 (11);1: 69.	Dodatkowa publikacja do badania COMPARZ, która nie wnosi dodatkowych wyników do niniejszej analizy.
Hainsworth 2016	Hainsworth JD, Reeves JA, Mace JR, Crane EJ, Hamid O, Stille JR, Flynt A, Roberson S, Polzer J, Arrowsmith ER. A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of the CXCR4 Inhibitor LY2510924 in Combination with Sunitinib Versus Sunitinib Alone in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). <i>Target Oncol.</i> 2016 Oct;11(5):643-653.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z sunitynibem + Inhibitorem LY (w przypadku innych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z sunitynibem + Inhibitorem LY).
Hammers 2014	Hammers H, Sternberg C, Mcdermott DF, Larkin J, Ravaud A, Rini B, Sharma P, Bhagavatheeswaran P, Gagnier P, Motzer R. A phase 3, randomized, openlabel study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. <i>BJU International</i> 2014 114 SUPPL. 4 (9-).	Abstrakt, w którym brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Hamuro 2022	Hamuro L, Hu Z, Passarell J, Barcomb H, Zhang J, Goldstein S, Bello A, Roy A, Zhu L. Exposure-Response Analysis to Support Nivolumab Once Every 4 Weeks Dosing in Combination with Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma. <i>Clinical Cancer Research</i> 28.8 (2022): 1603-613.	Brak dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Harmon 2014	Harmon CS, DePrimo SE, Figlin RA, Hudes GR, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Williams JA, Eisen T, Motzer RJ. Circulating proteins as potential biomarkers of sunitinib and interferon- α efficacy in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2014 Jan;73(1):151-61.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy (praca dotyczy potencjalnych biomarkerów sunitynibu i interferonu alfa).
Hsieh 2017	Hsieh JJ, Chen D, Wang PI, Marker M, Redzematovic A, Chen YB, Selcuklu SD, Weinhold N, Bouvier N, Huberman KH, Bhanot U, Chevinsky MS, Patel P, Pinciroli P, Won HH, You D, Viale A, Lee W, Hakimi AA, Berger MF, Socci ND, Cheng EH, Knox J, Voss MH, Voi M, Motzer RJ. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Eur Urol.</i> 2017 Mar;71(3):405-414.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z ewerolimusem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z ewerolimusem).
Hudes 2007	Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsyrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2007 May 31;356(22):2271-81.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania temsyrolimusu z interferonem alfa.
Hudes 2009	Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J. Clinical trial experience with temsyrolimus in patients with advanced renal cel carcinoma. <i>Semin Oncol.</i> 2009 Dec;36 Suppl 3:S26-36.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania temsyrolimusu z interferonem alfa.
Hutson 2010	Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottley S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Jan 20;28(3):475-80.	Badanie jednoramienne, brak komparatora (badanie dotyczące tylko pazopanibu).
Iacovelli 2022	Iacovelli R, Ciccarese C, Maruzzo M, Atzori F, Galli L, Scagliarini S, Massari F, Verzoni E, Cannella A, Maratta MG, Caserta C, Bimbatti D, Deppieri FM, Dessi M, Paolieri F, Riccardi F, Bracarda S, De Giorgi U, Basso U, Tortora G, Procopio G. Primary Tumor Shrinkage and the Effect on Metastatic Disease and Outcomes in Patients With Advanced Kidney Cancer With Intermediate or Poor Prognosis Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab or Cabozantinib. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2022 Oct;20(5):498.e1-498.e9.	Badanie retrospektywne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ishihara 2017	Ishihara H, Kondo T, Fukuda H, Yoshida K, Omae K, Takagi T, Iizuka J, Kobayashi H, Tanabe K. Evaluation of renal function change during first-line tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2017 Dec 1;47(12):1175-1181.	Badanie retrospektywne.
Kato 2022	Kato R, Matsuura T, Maekawa S, Kato Y, Kanehira M, Takata R, Obara W, Yahaba, Japan. Site-specific early response patterns in advanced RCC patients treated with Nivolumab and Ipilimumab compared with Sunitinib therapy. <i>The Journal of Urology.</i> Volume 207, Issue Supplement 5, May 2022 Page: e173.	Badanie retrospektywne. Odnaleziono pełną publikację do niniejszego abstraktu, która nie wyszła w ramach przeprowadzonych przeglądów (Kato 2022a), w której opisano, że badanie przedstawione w abstrakcie ma charakter retrospektywny.
Kwitkowski 2010	Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, Farrell AT, Justice R, Mitchell SS, Sridhara R, Pazdur R. FDA approval summary: temsyrolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. <i>Oncologist.</i> 2010;15(4):428-35.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy. Praca stanowi raport zawierający podsumowanie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w sprawie zatwierdzenia temsyrolimusu (Torisel) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
Lee 2015	Lee JL, Kim MK, Park I, Ahn JH, Lee DH, Ryou HM, Song C, Hong B, Hong JH, Ahn H. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type RENal cell carcinoma: RESTORE trial. <i>Ann Oncol.</i> 2015 Nov;26(11):2300-5.	Badanie jednoramienne, brak komparatora (badanie dotyczące tylko sunitynibu).
McDermott 2018	McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, Fong L, Joseph RW, Pal SK, Reeves JA et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. <i>Nature medicine</i> 2018 (24) 6: 749-757.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z atezolizumabem + bewacyzumabem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z atezolizumabem + bewacyzumabem).
McDermott 2018a	McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK, Hammers HJ, Porta C, George S, Donskov F, Gurney HP, Grimm MO, Harrison M, Hutson TE, Doan J, Yang S, Rao S, Mekan S, Ambavane A, Powles T. Treatment-free interval (TFI) following discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab (N1I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 214 analysis. <i>Annals of Oncology</i> 2018 29 Supplement 8 (viii309-).	Brak dodatkowych wyników dla punktów końcowych wykorzystywanych w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
McDermott 2019a	McDermott DF, Choueiri TK, Motzer RJ, Aren OR, George S, Powles T, Donskov F, Harrison MR, Cid JRRR, Ishii Y, McHenry MB, Mekan SF, Rini BI, Tannir NM. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. Journal of Clinical Oncology 2019 37 Supplement 15.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
McDermott 2019b	McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK, Hammers HJ, Porta C, George S, Donskov F, Gurney H, Grimm MO, Harrison MR, Hutson TE, Yang S, Johansen J, Rao S, Mekan SF, Rael M, Powles T. Treatment-free survival (TFS) after discontinuation of first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or sunitinib (SUN) in intention-to-treat (ITT) and IMDC favorable-risk patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from CheckMate 214. Journal of Clinical Oncology 2019 37 Supplement 7.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Mitchell 2015	Mitchell AP, Harrison MR, Walker MS, George DJ, Abernethy AP, Hirsch BR. Clinical Trial Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma Differ From Patients Treated in Real-World Practice. J Oncol Pract. 2015 Nov;11(6):491-7.	Badanie retrospektywne.
Motzer 2007	Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.
Motzer 2009	Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.
Motzer 2014	Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014 Sep 1;32(25):2765-72.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z ewerolimusem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z ewerolimusem).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Motzer 2017	Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, Barthelemy P, George S, Neiman V, Porta C, Choueiri TK, Powles T, Donskov F, Salman P, Kollmannsberger CK, Rini B, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Hammers HJ, Escudier B. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): Results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2017 5 Supplement 3.	Abstrakt, w którym brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Motzer 2020	Motzer RJ, Robbins PB, Powles T et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. Nat Med (2020).	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z awelumabem + aksytynibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z awelumabem + aksytynibem).
Motzer 2020b	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, Donskov F, Plimack ER, Barthélémy P, Hammers HJ, George S, Grünwald V, Porta C, Neiman V, Ravaud A, Choueiri TK, Rini BI, Salman P, Kollmannsberger CK, Tykodi SS, Grimm MO, Gurney H, Leibowitz-Amit R, Geertsens PF, Amin A, Tomita Y, McHenry MB, Saggi SS, Tannir NM. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. J Immunother Cancer. 2020 Jul;8(2):e000891.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Motzer 2021	Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Bourlon MT, Hsieh JJ, Maruzzo M, Shah AY, Suarez C, Barrios CH. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. Journal of Clinical Oncology 2021 39:6_suppl, 308-308.	Abstrakt do badania ChecMate 9ER, w którym raportowane są wyniki dla pacjentów w zależności od występowania w nowotworze cech mięsaka. W abstrakcie brak wyników dla subpopulacji w zależności od grupy ryzyka wykorzystywanych w niniejszej analizie (tj. dla pacjentów w grupie pośredniego oraz niekorzystnego ryzyka).
Negrier 2011	Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsyrolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):673-80.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem + bewacyzumabem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Nemoto 2022a	Nemoto Y, Ishihara H, Nakamura K, Tachibana H, Fukuda H, Yoshida K, Kobayashi H, Iizuka J, Shimmura H, Hashimoto Y, Tanabe K, Kondo T, Takagi T. Efficacy and Safety of Immunotherapy-Based Combinations as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Who Do Not Meet Trial Eligibility Criteria. <i>Target Oncol.</i> 2022 Jul 5.	Badanie retrospektywne.
Nemoto 2022b	Nemoto Y, Japan S, Ishihara H, Nakamura K, Tachibana H, Fukuda H, Yoshida K, Kobayashi H, Iizuka J, Shimmura H, Hashimoto Y, Tanabe K, Kondo T, Takagi T. Effects of first-line immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma not meeting trial eligibility criteria. <i>Journal of Urology</i> 2022 207:SUPPL 5 (e173-e174)	Abstrakt dotyczący badania retrospektywnego.
Oing 2021	Oing C, Bokemeyer C. Erweiterung der Kombinationsmöglichkeiten in der Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab plus Cabozantinib: Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie [Increasing combination possibilities for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma with nivolumab plus cabozantinib]. <i>Onkologe (Berl).</i> 2021 Jan 5:1-4.	Publikacja w języku niemieckim.
Oudard 2011	Oudard S, Beuselink B, Decoene J, Albers P. Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2011 May;37(3):178-84.	Opracowanie wtórne (praca stanowi przegląd dotyczący leczenia sunitynibem).
Paly 2022	Paly V, George S, Youn JH, Borrill J, Ejzykowicz F, May JR, Kurt M. POSC321 Estimating Long-Term Survivorship Rates for Previously Untreated Intermediate or Poor (I/P) Risk Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) Patients Treated with Nivolumab Plus Ipilimumab (NIVO+IPI): Analyses from the CheckMate 214 Trial. <i>Value in Health</i> 2022 25:1 Supplement (S210-)	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Park 2012	Park SJ, Lee JL, Park I, Park K, Ahn Y, Ahn JH, Lee DH, Ahn S, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Comparative efficacy of sunitinib versus sorafenib as first-line treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Chemotherapy.</i> 2012;58(6):468-74.	Badanie retrospektywne.
Patil 2011	Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Ann Oncol.</i> 2011 Feb;22(2):295-300.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Patil 2012	Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . Br J Cancer. 2012 May 8;106(10):1587-90.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.
Pook 2021	Pook D, Powles T, Burotto M, Bourlon MT, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suarez C, Porta C, Barrios C. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. Asia-Pacific journal of clinical oncology (2021;17, SUPPL 9; p. 131-).	Abstrakt w którym brak nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych.
Powles 2022	Powles T, Choueiri TK, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Shah AY, Suarez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking C. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2022 40:6_suppl, 350-350.	Abstrakt w którym brak wyników dla poszczególnych grup rokowniczych.
Qendri 2020	Qendri V, May J, Malcolm B, Ejzykowicz F, Kurt M, Cakar E, Klijn S. PDG5 Updated Lifetime Survival Estimates for Nivolumab+ipilimumab in Previously Untreated Advanced/Metastatic Intermediate- or Poor-Risk Renal Cell Carcinoma (1L aRCC) Value in Health 2020 23 Supplement 2 (S521-).	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Qendri 2022	Qendri V, May JR, Ejzykowicz F, Kurt M, Cakar E, Klijn S. POSA35 Lifetime Survival Estimates for Nivolumab+ipilimumab and Sunitinib in Previously Untreated Patients with Advanced/Metastatic Intermediate- or Poor (I/P)-Risk Renal Cell Carcinoma (1L ARCC) Based on 5-Year Minimum Follow-up Data from CheckMate 214 .Value in Health 2022 25:1 Supplement (S24-)	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Qin 2018	Qin S, Cheng A-L, Ducreux MP, Galle PR, Zhu A, Kim T-Y, Xu D-Z, Verret W, Liu J, Finn RS. IMbrave150: a randomised phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. Annals of oncology.2018 (29).	Brak wyników (badanie nie jest zakończone). Szacowana data zakończenia badania jest na czerwiec 2022 roku.
Reddy 2006	Reddy K. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2006 Jun;5(1):23-5.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania sunitynibu z interferonem alfa.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Regan 2019	Regan MM, Atkins MB, Powles T, Werner L, Mantia C, Yang S, Johansen JL, Rao S, Gooden KM, McDermott DF. Treatment-free survival, with and without toxicity, as a novel outcome applied to immuno-oncology agents in advanced renal cell carcinoma <i>Annals of Oncology</i> 2019 30 Supplement 5 (v393-v394).	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Regan 2020	Regan M, Jegede OA, Mantia C, Powles T, Werner L, Huo S, Del Tejo V, Stwalley B, Atkins MB, McDermott DF. Treatment-free survival, with and without toxicity, after immuno-oncology vs targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (aRCC): 42-month results of CheckMate 214. <i>Annals of Oncology</i> 2020 31 Supplement 4 (S561-).	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Regan 2021	Regan MM, Jegede OA, Mantia CM, Powles T, Werner L, Motzer RJ, Tannir NM, Lee CH, Tomita Y, Voss MH, Plimack ER, Choueiri TK, Rini BI, Hammers HJ, Escudier B, Albiges L, Huo S, Del Tejo V, Stwalley B, Atkins MB, McDermott DF. Treatment-free Survival after Immune Checkpoint Inhibitor Therapy versus Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: 42-Month Results of the CheckMate 214 Trial. <i>Clin Cancer Res</i> (2021) 27 (24): 6687-6695.	Publikacja do badania CheckMate 214 w której raportowane są wyniki dla TFS (brak punktu końcowego w niniejszej analizie).
Retz 2019	Retz M, Bedke J, Bögemann M, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). <i>European Journal of Cancer</i> (Oxford, England : 1990). 2019 Jan;107:37-45.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania pazopanibu z sorafenibem.
Rexer 2014	Rexer H; AUO. First-line therapy of advanced or metastasized renal cel carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 - AN 33/11). <i>Urologe A</i> . 2014 May;53(5):735-8.	Brak wyników.
Rini 2008	Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Nov 20;26(33):5422-8.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy interferonu porównywanego z interferonem + bewacyzumabem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Rini 2016	Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S, Weikert S, Bracarda S, Crabb SJ, Bedke J, Ludwig J, Maurer D, Mendrzyk R, Wagner C, Mahr A, Fritsche J, Weinschenk T, Walter S, Kirner A, Singh-Jasuja H, Reinhardt C, Eisen T. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Nov;17(11):1599-1611.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z multi-peptydową szczepionką + sinitinibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z multi-peptydową szczepionką + sinitinibem).
Rini 2018	Rini BI, Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, Grimm MO, Porta C, Powles T, Kollmannsberger CK, Gurney HP, Tykodi SS, Harrison M, Heng DY, Grünwald V, Choueiri TK, Mekan S, McHenry MB, Hammers HJ, Motzer RJ, George S. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N1I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214. <i>Annals of Oncology</i> 2018 29 Supplement 8 (viii309-viii310).	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Rini 2019	Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2019;393(10189):2404-2415.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z atezolizumabem + bewacyzumabem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z atezolizumabem + bewacyzumabem).
Rini 2019b	Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z apembrolizumabem + aksytynibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z apembrolizumabem + aksytynibem).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Rini 2022	Rini BI, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, George S, Powles T, Donskov F, Tykodi SS, Pal SK, Gupta S, Lee CW, Jiang R, Tannir NM. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. <i>J Immunother Cancer</i> . 2022 Dec;10(12):e005445.	Dodatkowa publikacja do badania CheckMate 214 (badanie uwzględnione w ramach niniejszej analizy), w której analizowano podgrupę pacjentów z mięsakerakiem nerki. Brak dodatkowych wyników dla ogólnej populacji, w publikacji uwzględniony wyniki dla daty odcięcia: 02.2021, wyniki dla ogólnej populacji z taką datą odcięcia przedstawiono w publikacji Motzer 2022 (dane uwzględnione w ramach niniejszej analizy).
Schmidinger 2021	Schmidinger M, Shariat SF, Fajkovic H. Dual immune checkpoint inhibition in metastatic renal cell carcinoma: Editorial re.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced RCC: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. <i>ESMO Open</i> . 2021 Feb;6(1):100035.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Shao 2019	Shao N, Wan F, Zhu Y, Ye D. Conditional Survival in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab. <i>Med Sci Monit</i> . 2019 Aug 30;25:6518-6522.	Publikacja w której przedstawiono łączne wyniki z badań CheckMate 214 i CheckMate 025.
Sternberg 2010	Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Feb 20;28(6):1061-8.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy pazopanibu porównywanego z placebo.
Sternberg 2013	Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. <i>Eur J Cancer</i> . 2013 Apr;49(6):1287-96.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy pazopanibu porównywanego z placebo.
Sternberg 2019	Sternberg CN, Motzer RJ, Hutson TE, Choueiri TK, Kollmannsberger C, Bjarnason GA, Paul Nathan, Porta C, Grünwald V, Dezzani L, Han J, Tannir NM. COMPARZ Post Hoc Analysis: Characterizing Pazopanib Responders With Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2019 Dec;17(6):425-435.e4.	Analiza post-hoc do badania COMPARZ, w której brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sternberg 2023	Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2023 Apr 10;41(11):1957-1964.	Brak dostępu do tekstu publikacji. W 2010 roku została opublikowana praca z tak samo brzmiącym abstraktem, tj. te same wyniki (praca Sternberg 2010), która została odrzucona w ramach niniejszej analizy, ze względu na niewłaściwe ramiona badania, tj. porównanie pazopanibu z placebo.
Suarez 2022	Suárez C, Choueiri TK, Burotto M, Powles T, Bourlon MT, Shah AY, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Escudier B, Motzer R.J, Apolo AB. Association between depth of response (DepOR) and clinical outcomes: Exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in Check Mate 9ER. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2022) 40:16 Supplement 1.	Abstrakt do badania CheckMate 9ER, w którym brak jest nowszych danych z zakresu uwzględnionych w analizie punktów końcowych. W abstrakcie przedstawiono wyniki dla mediany obserwacji również 32,9 miesięcy, taki sam horyzont uwzględniono w pełnej publikacji Motzer 2002 (publikacja włączona do niniejszej analizy). Ponadto w abstrakcie analizowano punkty końcowe [wpływ odpowiedzi na leczenie na uzyskiwane na wyniki kliniczne (ang. <i>depth of response</i>)], które nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy. W ramach niniejszej analizy, dane z zakresu odpowiedzi na leczenie przyjęto na podstawie publikacji Motzer 2022.
Tannir 2016	Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, Wang X, Qiao W, Dubauskas Lim Z, Tamboli P, Rao P, Sircar K, Karam JA, McDermott DF, Wood CG, Choueiri TK. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. <i>Eur Urol.</i> 2016 May;69(5):866-74.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z ewerolimusem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z ewerolimusem).
Tannir 2018	Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm MO, Rini BI, Mekan S, Brent McHenry M, Kollmannsberger CK. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:6 Supplement 1.	Abstrakt, w którym brak jest dodatkowych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tannir 2018a	Tannir NM, Ross JA, Devine CE, Chandramohan A, Wang X, Lim ZD, Wang J, Corn PG, Zurita AJ. A randomized phase II trial of pazopanib (PAZ) versus temsyrolimus (TEM) in patients (PTS) with advanced clear-cell renal cell carcinoma (aCCRCC) of intermediate and poor-risk (the TemPa trial). <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:6 Supplement 1.	Suplement, w którym brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Tannir 2018b	Tannir NM, Porta C, Grunwald V, Choueiri TK, Ahmad QI, Carrasco-Alfonso MJ, Dezzani L, Han J, Sternberg CN. Long-term response and time to response to pazopanib (PAZ) and sunitinib (SUN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): COMPARZ subanalysis SO: Kidney cancer. Conference: 16th international kidney cancer symposium. United states 2018 (2). Supplement 1: 25-26.	Analiza post-hoc do badania COMPARZ, w której brak dodatkowych wyników do wykorzystania w analizie.
Tannir 2019	Tannir NM, Motzer RJ, Plimack ER, McDermott DF, Barthelemy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Kollmannsberger CK. Outcomes in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who discontinued (DC) first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) due to treatment-related adverse events (TRAEs) in CheckMate 214. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019 37:7_suppl, 581-581.	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Tannir 2019b	Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, McDermott DF, Salman P, Escudier B, Beuselinck B, Amin A, Porta C, George S, Bracarda S, Tykodi SS, Powles T, Rini BI, Tomita Y, McHenry MB, Mekan SF, Motzer RJ. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019 37. Supplement 7.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Tannir 2020	Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, Pignon JC, Ficial M, Arén Frontera O, George S, Donskov F, Harrison MR, Powles T, Barthélémy P, Tykodi SS, Kocsis J, Ravaud A, Rodriguez-Cid JR, Pal SK, Murad AM, Ishii Y, Saggi SS, McHenry MB, Rini BI. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-Line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Cancer Res.</i> 2020 Sep 1:clincanres.2063.2020.CCR-20-2063.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tannir 2020a	Tannir NM, Agarwal N, Pal SK, Cho DC, Formiga M, Guo J, George DJ, Tagliaferri MA, Singel SM, O'Keefe BA et al. PIVOT-09: a phase III randomized open-label study of bempegaldesleukin (NKTR-214) plus nivolumab versus sunitinib or cabozantinib (investigator's choice) in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>Journal of clinical oncology</i> (2020);38.	Brak wyników (badanie nie jest zakończone). Szacowana data zakończenia badania jest na czerwiec 2024 roku.
Tannir 2020b	Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, Hammers HJ, Aren OR, Plimack ER, Barthelemy P, Neiman V, George S, Porta C, Powles T, Donskov F, Grimm MO, Amin A, Tykodi SS, Tomita Y, Rini BI, McHenry MB, Saggi SS, Motzer RJ. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020 38:6 Supplement.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Tannir 2021	Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, Pignon JC, Ficial M, Frontera OA, George S, Powles T, Donskov F, Harrison MR, Barthélémy P, Tykodi SS, Kocsis J, Ravaud A, Rodriguez-Cid JR, Pal SK, Murad AM, Ishii Y, Saggi SS, McHenry MB, Rini BI. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Cancer Res.</i> 2021 Jan 1;27(1):78-86.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Tannir 2022	Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, George S, Powles T, Donskov F, Tykodi SS, Pal SK, Gupta S, Lee CW, McHenry MB., Rini BI. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) for first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma (sRCC) in the phase 3 CheckMate 214 trial with extended 5-year minimum follow-up. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022 40:6 SUPPL.	Publikacja w której brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (krótszy horyzont względem publikacji uwzględnionej w niniejszej analizie).
Tomita 2010	Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Uemura H, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2010 Dec;40(12):1166-72.	Badanie jednoramienne, brak komparatora (badanie dotyczące tylko sunitynibu).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tomita 2020	Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, Sugiyama T, Oya M, Fujii Y, Obara W, Motzer RJ, Uemura H. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. Jpn J Clin Oncol. 2020 Jan 24;50(1):12-19.	Publikacja do badania CheckMate 214 dotycząca pacjentów z Japonii.
Tomita 2020a	Tomita Y, Naito S, Sassa N, Takahashi A, Kondo T, Koie T, Obara W, Kobayashi Y, Teishima J, Takahashi M, Matsuyama H, Ueda T, Yamaguchi K, Kishida T, Shiroki R, Saika T, Shinohara N, Oya M, Kanayama HO. Sunitinib Versus Sorafenib as Initial Targeted Therapy for mCC-RCC With Favorable/Intermediate Risk: Multicenter Randomized Trial CROSS-J-RCC. Clin Genitourin Cancer. 2020 Aug;18(4):e374-e385.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy sunitynibu porównywanego z sorafenibem.
Tran 2023	Tran BD, Li J, Ly N, Faggioni R, Roskos L. Cabozantinib exposure-response analysis for the phase 3 CheckMate 9ER trial of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line advanced renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2023 Feb;91(2):179-189.	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie, analiza farmakokinetyczna dotycząca wpływu dawkowania kabozantynibu na uzyskiwane wyniki. W publikacji analizowano jedynie ramię pacjentów stosujących kabozantynib + niwolumab.
Tykodi 2022	Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I, Singal R, Van Veldhuizen P, George DJ, Hutson T, Zhang J, Zoco J, Johansen JL, Rezaadeh Kalebasty A. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. J Immunother Cancer. 2022 Feb;10(2):e003844.	Badanie jednoramienne dotyczące niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Vano 2022	Vano YA, Elaidi R, Bennamoun M, Chevreau C, Borchiellini D, Pannier D, Maillet D, Gross-Goupil M, Tournigand C, Laguerre B, Barthélémy P, Coquan E, Gravis G, Houede N, Cancel M, Huillard O, Beuzeboc P, Fournier L, Méjean A, Cathelineau X, Doumerc N, Paparel P, Bernhard JC, de la Taille A, Bensalah K, Tricard T, Waeckel T, Pignot G, Braychenko E, Caruso S, Sun CM, Verkarre V, Lacroix G, Moreira M, Meylan M, Bougouin A, Phan L, Thibault-Carpentier C, Zucman-Rossi J, Fridman WH, Sautès-Fridman C, Oudard S. Nivolumab, nivolumab-ipilimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONIKK): a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022 May;23(5):612-624.	Niewłaściwy projekt badania (badanie oparte na biomarkerach). W badaniu wydzielono 4 subpopulacje pacjentów ze względu na cztery biologicznie odrębne grupy nowotworów jasnokomórkowego raka nerki (ccrcc1 do ccrcc4) i wyniki analizowano dla tak wydzielonych podgrup. Tak wyodrębnione podgrupy pacjentów nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy. Ponadto niewłaściwy komparator, porównanie niwolumabu + ipilimumabu z niwolumabem i inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), t. pazopanibem i sunitynibem, przy czym nie wyodrębniono oddzielnych wyników dla pazopanibu i sunitynibu, wyniki przedstawiono łącznie dla obu TKI.
Vyas 2018	Vyas C, Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, Barthelemy P, George S, Neiman V. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from checkmate 214, including overall survival by subgroups. <i>Journal of oncology pharmacy practice</i> ; 2018; 24; 5; PG: 17-18.	Abstrakt do badania CheckMate 214 w którym brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Yang 2010	Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsyrolimus or interferon-alpha. <i>Br J Cancer.</i> 2010 May 11;102(10):1456-60.	Niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy porównania temsyrolimusu z interferonem alfa.
Zhou 2019	Zhou AP, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib Versus Sunitinib as First-Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomized Phase II Clinical Trial. <i>Oncologist.</i> 2019;24(8):e702-e708.	Niewłaściwy komparator (porównanie sunitynibu z anlotynibem (w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano badań porównujących je z anlotynibem).

Badania efektywności praktycznej

Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Barthelemy 2023	Barthelemy P, Dutailly P, Qvick B, Perrot V, Verzoni E. CaboCombo: A prospective international non-interventional study of first-line cabozantinib plus nivolumab for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2023) 41:6 Supplement (TPS740). Date of Publication: 2023.	Abstrakt z opisem badania, które jest w toku.
Barthelemy 2023b	Barthélémy P, Dutailly P, Qvick B, Perrot V, Verzoni E. CaboCombo: a prospective, phase IV study of first-line cabozantinib + nivolumab for advanced renal cell carcinoma. <i>Future Oncol.</i> 2023 Jul 5.	Opis badania, brak raportowanych wyników.
Dri 2022	Dri A, Garattini SK, Cinausero M, Macerelli M, Fanelli M, Puglisi F, Fasola G, Ermacora P. Rare and Insidious Toxicities from New Combination Therapies in Metastatic Renal Cell Cancer: Lessons Learned from Real-Practice. <i>Curr Oncol.</i> 2022 Sep 22;29(10):6776-6786.	Opis przypadku.
Ernst 2023	Ernst MS, Navani V, Wells JC, Donskov F, Basappa N, Labaki C, Pal SK, Meza L, Wood LA, Ernst DS, Szabados B, McKay RR, Parnis F, Suarez C, Yuasa T, Lalani AK, Alva A, Bjarnason GA, Choueiri TK, Heng DY. Outcomes for International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Groups in Contemporary First-line Combination Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Eur Urol.</i> 2023 Jul;84(1):109-116.	Brak wyszczególnionych wyników dla pacjentów stosujących kabozantinib + niwolumab w I linii leczenia raka nerki. W publikacji przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów stosujących immunoterapię z TKI.
Escudier 2022	Escudier B, de Zélicourt M, Bourouina R, Nevoret C, Thiery-Vuillemin A. Management and Health Resource Use of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma treated With Systemic Therapy Over 2014-2017 in France: A National Real-World Study. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2022 Dec;20(6):533-542.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.
Fitzgerald 2023	Fitzgerald KN, Duzgol C, Knezevic A, Shapnik N, Kotecha R, Aggen DH, Carlo MI, Shah NJ, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Lee CH. Progression-free Survival After Second Line of Therapy for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Patients Treated with First-line Immunotherapy Combinations. <i>Eur Urol.</i> 2023 Mar;83(3):195-199.	Brak wyszczególnionych wyników dla pacjentów stosujących kabozantinib + niwolumab w I linii leczenia raka nerki. W publikacji przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów stosujących immunoterapię z TKI.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Gajra 2021	Gajra A, Smith Y, Rupard S, Vaishampayan U. Factors driving treatment choices in first line (1L) treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) with PD/L-1 inhibitors (IOS) and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the real world. <i>Journal of Managed Care and Speciality Pharmacy</i> 2021 27:10-B SUPPL (S30-S31).	Brak dostępu do tekstu publikacji.
Gan 2021a	Gan CL, Dudani S, Wells JC, Donskov F, Pal SK, Dizman N, Rathi N, Beuselinck B, Yan F, Lalani AA, Hansen A, Szabados B, de Velasco G, Tran B, Lee JL, Vaishampayan UN, Bjarnason GA, Subasri M, Choueiri TK, Heng DYC. Cabozantinib real-world effectiveness in the first-through fourth-line settings for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. <i>Cancer Med.</i> 2021 Feb;10(4):1212-1221.	Kabozantynib w poszczególnych liniach leczenia - brak danych dla leczenia skojarzonego.
Gan 2021b	Gan CL, Dudani S, Wells JC, Schmidt AL, Bakouny Z, Szabados B, Parnis F, Wong S, Lee J-L, De Velasco G, Pal SK, Davis ID, Kanesvaran R, Wood L, Kollmannsberger CK, McKay RR, Beuselinck B, Donskov F, Choueiri TK, Heng DYC. Outcomes of first-line (1L) immuno-oncology (IO) combination therapies in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium (IMDC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:6 SUPPL.	Kabozantynib w poszczególnych liniach leczenia - brak danych dla leczenia skojarzonego - abstrakt konferencyjny do publikacji Gan 2021a.
Grande 2022	Grande E, Alonso-Gordoa T, Reig O, Esteban E, Castellano D, Garcia-Del-Muro X, Mendez MJ, García-Donas J, González Rodríguez M, Arranz-Arija JA, Lopez-Criado P, Molina-Cerrillo J, Mellado B, Alvarez-Fernandez C, De Velasco G, Cuéllar-Rivas MA, Rodríguez-Alonso RM, Rodríguez-Moreno JF, Suarez-Rodriguez C. Results from the INMUNOSUN-SOGUG trial: a prospective phase II study of sunitinib as a second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint-based combination therapy. <i>ESMO Open.</i> 2022 Apr;7(2):100463.	Praca stanowi badanie otwarte 2 fazy.
Hall 2020	Hall JP, Zanotti G, Kim R, Krulewicz SP, Leith A, Bailey A, Liu FX, Kearney M. Treatment patterns, outcomes and clinical characteristics in advanced renal cell carcinoma: A real-world US study. <i>Future Oncology</i> 2020 16:36 (3045-3060).	Brak danych dla skojarzenia kabozantynibu z niwolumabem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ishihara 2022	Ishihara H, Nemoto Y, Nakamura K, Tachibana H, Fukuda H, Yoshida K, Kobayashi H, Iizuka J, Shimmura H, Hashimoto Y, Tanabe K, Kondo T, Takagi T. Changes in Real-World Outcomes in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma from the Molecular-Targeted Therapy Era to the Immune Checkpoint Inhibitor Era. <i>Target Oncol.</i> 2022 May;17(3):307-319.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.
Ishihara 2023	Ishihara H, Nemoto Y, Nakamura K, Tachibana H, Ikeda T, Fukuda H, Yoshida K, Kobayashi H, Iizuka J, Shimmura H, Hashimoto Y, Kondo T, Takagi T. Comparison of Outcomes Between Therapeutic Combinations Based on Immune Checkpoint Inhibitors or Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy for First-Line Therapy of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Outside of Clinical Trials: A Real-World Retrospective Multi-Institutional Study. <i>Target Oncol.</i> 2023 Mar;18(2):209-220.	Brak wyszczególnionych wyników dla pacjentów stosujących kabozantynib + niwolumab w I linii leczenia raka nerki. W publikacji przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów stosujących immunoterapię z TKI.
Ishihara 2023a	Ishihara H, Ishiyama Y, Nemoto Y, Nakamura K, Tachibana H, Fukuda H, Yoshida K, Kobayashi H, Iizuka J, Shimmura H, Hashimoto Y, Tanabe K, Kondo T, Takagi T. Impact of Body Mass Index on Outcomes in an Asian population of Advanced Renal Cell Carcinoma and Urothelial Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2023 Feb;21(1):136-145. doi: 10.1016/j.clgc.2022.08.001. Epub 2022 Aug 6. PMID: 36031535.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.
Laar 2022	van Laar SA, Gombert-Handoko KB, Groenwold RHH, van der Hulle T, Visser LE, Houtsma D, Guchelaar HJ, Zwaveling J. Real-World Metastatic Renal Cell Carcinoma Treatment Patterns and Clinical Outcomes in The Netherlands. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Mar 23;13:803935.	Praca nie obejmuje badanej interwencji.
Maruzzo 2021	Maruzzo M, Bortolami A, Palleschi D, Zivi A, Nicodemo M, Sartori D, De Vivo R, Zustovich F, Bimbatti D, Pastorelli D, Vultaggio GD, Soraru M, Ballestrin M, Zanchetta G, Modonesi C, Randisi P, Barile C, Perri G, Basso U, Zagonel V. Use of nivolumab (N) and cabozantinib (C) for treatment of the metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the Veneto region: Results of AMOUR study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:6 SUPPL.	Druga i trzecia linia leczenia - brak danych dla zastosowania w pierwszej linii.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Navani 2022	Navani V, Ernst MS, Wells C, Yuasa T, Takemura K, Donskov F, Basappa NS, Schmidt AL, Pal SK, Meza LA, Wood L, Ernst DS, Szabados B, McKay RR, Weickhardt AJ, Suárez C, Kapoor A, Lee JL, Choueiri TK, Heng DYC. Predictors of objective response to first-line immuno-oncology combination therapies in metastatic renal cell carcinoma: Results from the international metastatic renal cell database consortium (IMDC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022 40:6_suppl, 310-310.	Abstrakt, w którym nie wyszczególniono wyników dla pacjentów stosujących kabozantynib + niwolumab w I linii leczenia.
Parikh 2021	Parikh AB, Psutka SP, Yang Y, Collier K, Miah A, Li M, Mori-Vogt S, Hinkley M, Orcutt D, Trott E, Gross E, Hussey D, Kramer J, Oliva K, Mortazavi A, Monk P, Folefac E, Clinton SK, Yin M. Salvage immune checkpoint inhibitor (ICI) plus tyrosine kinase inhibitor (TKI) combination therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, e16567-e16567.	Abstrakt, w którym nie wyszczególniono wyników dla pacjentów stosujących kabozantynib + niwolumab w I linii leczenia.
Ramos 2022	Guzman Ramos M, Barriga Rodríguez P, Alvarado Fernández M, et al5PSQ-063. Persistence of tyrosine kinase inhibitors in advanced renal cell carcinoma <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> 2022;29:A139-A140.	Abstrakt do badania, w którym pacjenci nie stosowali kabozantynibu + niwolumabu.
Rauthan 2021	Rauthan A, Patil P, Murthy NY, Somashekhar SP, Zaveri S, Aswath R, V P. Combination of immunotherapy and tyrosine kinase inhibitor in first-line metastatic renal cell carcinoma: A real-world Indian experience. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, e16576-e16576	Abstrakt do badania, w którym pacjenci nie stosowali kabozantynibu + niwolumabu.
Ravindranathan 2021	Ravindranathan D, Liu Y, Martini DJ, Nazha B, Brown JT, Russler G, Yantorni LB, Caulfield S, Master VA, Carthon BC, Kucuk O, Bilen MA. Clinical outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with combination of nivolumab and cabozantinib (nivo-cabo) in the salvage setting. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, e16570-e16570	Abstrakt do badania, w którym pacjenci stosowali kabozantynib + niwolumab w kolejnej linii leczenia.
Santoni 2022	Santoni M, Aurilio G, Massari F, Grande E, Matrana MR, Rizzo M, Giorgi UD, Incorvaia L, Martignetti A, Molina-Cerrillo J, Zabalza IO, Mollica V, Rizzo A, Battelli N, Porta C. Nivolumab VERSUS Cabozantinib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: A Real-World Comparison, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , Volume 20, Issue 3, 2022, Pages 285-295.	Badanie dotyczy porównania kabozantynib vs niwolumab (brak uwzględnienia skojarzenia kabozantynibu z niwolumabem).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Santoni 2022	Santoni M, Molina-Cerrillo J, Myint ZW, Massari F, Buchler T, Buti S, Matrana MR, De Giorgi U, Rizzo M, Zabalza IO, Galli L, Zucali PA, Aurilio G, Incorvaia L, Bassanelli M, Mammone G, Salfi A, Isella L, Mollica V, Grande E, Porta C, Battelli N. Concomitant Use of Statins, Metformin, or Proton Pump Inhibitors in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with First-Line Combination Therapies. <i>Target Oncol.</i> 2022 Sep;17(5):571-581.	Brak wyszczególnionych wyników dla pacjentów stosujących kabozantinib + niwolumab w I linii leczenia raka nerki. W publikacji przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów stosujących immunoterapię z TKI.
Shah 2021	Shah AY, Motzer RJ, Apolo AB, Powles T, Escudier B, Zhang J, Scheffold C, Karumanchi S, Nguyen LT, Choueiri TK. Cabozantinib (C) exposure-response (ER) analysis for the phase 3 CheckMate 9ER (CM 9ER) trial of nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) in first-line advanced renal cell carcinoma (1L aRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, 4561-4561.	Abstrakt do badania RCT.
Shah 2022	Shah NJ, Sura S, Shinde R, Shi J, Perini RF, Puneet S, Robert NJ, Vogelzang NJ, Motzer RJ. Real-world assessment of changing treatment patterns and sequence for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the first-line (1L) setting. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022 40:6_suppl, 302-302.	Abstrakt, w którym nie wyszczególniono wyników dla pacjentów stosujących kabozantinib + niwolumab w I linii leczenia.
Stukalin 2019	Stukalin I, Wells JC, Graham J, Yuasa T, Beuselinck B, Kollmansberger C, Ernst DS, Agarwal N, Le T, Donskov F, Hansen AR, Bjarnason GA, Srinivas S, Wood LA, Alva AS, Kanesvaran R, Fu SYF, Davis ID, Choueiri TK, Heng DY. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. <i>Curr Oncol.</i> 2019 Apr;26(2):e175-e179.	Badanie dotyczy porównania kabozantinib vs niwolumab (brak uwzględnienia skojarzenia kabozantinibu z niwolumabem).
Takemoto 2023	Takemoto K, Sekino Y, Kitano H, Ikeda K, Goto K, Hieda K, Hayashi T, Hasegawa Y, Kato M, Kadonishi Y, Kajiwara M, Teishima J, Mita K, Maruyama S, Shigeta M, Hinata N. Impact of low and high body mass index on predicting therapeutic efficacy and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line tyrosine kinase inhibitors. <i>Int J Urol.</i> 2023 Mar;30(3):319-327.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.
Ueda 2022	Ueda K, Suekane S, Kurose H, Ito N, Ogasawara N, Hiroshige T, Chikui K, Ejima K, Uemura K, Nakiri M, Nishihara K, Matsuo M, Igawa T. Improved Survival of Real-world Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Immuno-oncology Combination Therapy. <i>Anticancer Res.</i> 2022 Sep;42(9):4573-4580.	Brak dostępu do tekstu publikacji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Vano 2022	Vano YA, Phan L, Gravis G, Korakis I, Schlürmann F, Maillet D, Bennamoun M, Houede N, Topart D, Borchiellini D, Barthelemy P, Ratta R, Ryckewaert T, Hasbini A, Hans S, Emambux S, Cournier S, Braychenko E, Elaidi RT, Oudard S. Cabozantinib-nivolumab sequence in metastatic renal cell carcinoma: The CABIR study. <i>Int J Cancer</i> . 2022 May 23.	Leczenie kabozantynibem i niwolumabem odbywało się w kolejnych po sobie liniach leczenia, a nie w skojarzeniu.
Yang 2022	Yang Y, Psutka SP, Parikh AB, Li M, Collier K, Miah A, Mori SV, Hinkley M, Tykodi SS, Hall E, Thompson JA, Yin M. Combining immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition as first and subsequent treatments for metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Med</i> . 2022 Aug;11(16):3106-3114.	Brak wyszczególnionych wyników dla pacjentów stosujących kabozantynib + niwolumab w I linii leczenia raka nerki. Ponadto kabozantynib + niwolumab w I linii leczenia stosował tylko 1 pacjent.
Zimmer 2021	Zimmer P, Bach C, Hesler S, Wunderlich H. CABOCARE, a real-world study of first-line treatment with cabozantinib in patients with advanced Renal cell carcinoma and a focus on physical activity: updated study design to include cabozantinib-nivolumab combination therapy. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2021 44:SUPPL 2 (273-).	Brak dostępu do tekstu publikacji.

Opracowania wtórne

Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bedke 2021	Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, Ljungberg B, Marconi L, Klatte T, Volpe A, Abu-Ghanem Y, Dabestani S, Pello SF, Hofmann F, Kuusk T, Tahbaz R, Powles T, Bex A. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naive Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. <i>Eur Urol</i> . 2021 Oct;80(4):393-397.	Publikacja do wytycznych dotyczących leczenia (niewłaściwa forma publikacji, tj. praca nie stanowi przeglądu systematycznego).
Borchiellini 2022	Borchiellini D, Maillet D. Clinical activity of immunotherapy-based combination first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma: the right treatment for the right patient. <i>Bull Cancer</i> . 2022 May;109(2S):2S4-2S18.	Brak dostępu do tekstu publikacji.
Brown 2022	Brown JR, Cakaway A, Castle E, Garcia J, Barata PC. Systematic Review of Treatment of Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. 1 Jan. 2022 : 53 - 68.	Niejasna metodyka przeglądu (brak przeszukanych 2 baz wymienionych w kryteriach włączenia do niniejszej analizy).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Buti 2021	Buti S, Bersanelli M, Mazzaschi G, Cattrini C, Brunelli M, Maio MD. Can we identify a preferred first-line strategy for sarcomatoid renal cell carcinoma? A network meta-analysis. <i>Immunotherapy</i> . 2022 Feb;14(2):145-153.	Brak dostępu do tekstu publikacji.
Chen 2022	Chen YW, Rini BI. Approaches to First-Line Therapy for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. <i>Curr Oncol Rep</i> . 2022 Jun;24(6):695-702.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych oraz liczby badaczy).
Dabkara 2022	Dabkara D.; Biswas B. Recent Advances in First-Line Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology (2022) 43:2 (195-200)</i> . Date of Publication: 1 Apr 2022.	Brak znamion systematyczności.
Ernst 2022	Ernst MS, Navani V, Wells JC, Donskov F, Basappa NS, Labaki C, Pal SK, Meza LA, Wood L, Ernst DS, Szabados B, McKay RB, Parnis F, Suárez C, Yuasa T, Kapoor A, Alva AS, Bjarnason GA, Choueiri TK, and Heng DYC. <i>Journal of Clinical Oncology 2022 40:6_suppl, 308-308</i> .	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Fiorentino 2023	Fiorentino V, Tralongo P, Larocca LM, Pizzimenti C, Martini M, Pierconti F. First-line ICIs in renal cell carcinoma. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2023 Aug 1;19(2):2225386. d	Brak znamion systematyczności.
Flippot 2022	Flippot R, Gorgeu V, Pujalte M, Colomba E, Alves C, Cerbone L, Carril L, Derosa L, Escudier B, Albigès L. Therapeutic sequencing in the era of first-line immune checkpoint inhibitor combinations, a novel challenge in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. <i>Bull Cancer</i> . 2022 May;109(25):2531-2538.	Brak dostępu do tekstu publikacji.
Fujiwara 2023	Fujiwara Y, Miyashita H, Liaw BC. First-line therapy for elderly patients with advanced renal cell carcinoma in the immuno-oncology era: a network meta-analysis. <i>Cancer Immunol Immunother</i> . 2023 Jun;72(6):1355-1364.	Niewłaściwa populacja. Przegląd dotyczył wyników uzyskiwanych w subpopulacji starszych pacjentów, tj. > 65 roku życia. Brak wyników dla populacji ogólnej.
Fujiwara 2023a	Fujiwara Y.; Miyashita H.; Liaw B.C.-H. First-line therapy for elderly patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): A systemic review and network meta-analysis. <i>Journal of Clinical Oncology (2022) 40:16 Supplement 1</i> . Date of Publication: 1 Jun 2022.	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Gebrael 2023	Gebrael G, Sahu KK, Agarwal N, Maughan BL. Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2023 Dec 31;19(1):2193528.	Brak znamion systematyczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
George 2021	George DJ, Lee CH, Heng D. New approaches to first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2021 Sep 11;13:17588359211034708.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych oraz liczby badaczy).
Gittfried 2022	Gittfried AMV, Lambton M, Nickel K, May JR, Branchoux S, Kroep S. Multidimensional Treatment Effect Network Meta-Analysis to Estimate Survival of Therapies for Patients with First-Line (1L) Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (ARCC) in France. <i>ISPOR Abstract</i> .	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Goldkuhle 2021	Goldkuhle M, Aldin A, Jakob T, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Dahm P, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; 2020; 12, John Wiley & Sons, Ltd; 1465-1858 [Urology].	Protokół do nieopublikowanego jeszcze przeglądu Cochrane - brak danych wyników.
Gulati 2022	Shuchi Gulati, Chris Labaki, Georgia Sofia Karachaliou, Toni K Choueiri, Tian Zhang, First-Line Treatments for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Ever-Enlarging Landscape, <i>The Oncologist</i> , Volume 27, Issue 2, February 2022, Pages 125-134.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych oraz liczby badaczy).
Hahn 2021	"Andrew W. Hahn, Amishi Y. Shah and Matthew T. Campbell. First-Line Immuno-Oncology Combinations for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (mRCC): A Systematic Review of Phase III Clinical Trials.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych oraz liczby badaczy).
Harada 2022	Harada KI, Miyake H, Furukawa J, Fujimoto N, Fujisawa M. Comprehensive assessments of immuno-oncology drug-based combination therapies as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. <i>Int J Urol</i> . 2022 Aug;29(8):816-822.	Brak znamion systematyczności.
Heo 2021	Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2021 Feb;46(1):35-49.	Nie uwzględniono połączenia kabozantynibu z niwolumabem.
Jahangir 2022	Jahangir M, Yazdani O, Kahrizi MS, Soltanzadeh S, Javididashtbayaz H, Mivefroshan A, Ilkhani S, Esbati R. Clinical potential of PD-1/PD-L1 blockade therapy for renal cell carcinoma (RCC): a rapidly evolving strategy. <i>Cancer Cell Int</i> . 2022 Dec 12;22(1):401.	Brak znamion systematyczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kroi 2023	Kroi F, Depalma S, El Alili H, Verhoek A, van Beekhuizen S, Heeg B. MSR50 Comparing Survival Extrapolation Outcomes Using Different Network Meta-Analyses (NMA) Methods: An Application in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (MRCC) Treated With Immunotherapy (IO) Based Combinations Value in Health (2022) 25:12 Supplement (S359). Date of Publication: 1 Dec 2022. ISPOR Europe 2022 Abstracts, Book Series Title.	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Lalani 2022	Lalani AA, Heng DYC, Basappa NS, Wood L, Iqbal N, McLeod D, Soulières D, Kollmannsberger C. Evolving landscape of first-line combination therapy in advanced renal cancer: a systematic review. Ther Adv Med Oncol. 2022 Jun 28;14:17588359221108685.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych oraz liczby badaczy).
Larroquette 2023	Larroquette M, Lefort F, Heraudet L, Bernhard JC, Ravaud A, Domblides C, Gross-Goupil M. Therapeutic Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Revolution in Every Decade. Cancers (Basel). 2022 Dec 17;14(24):6230.	Brak znamion systematyczności.
Lemelin 2023	Lemelin A, Takemura K, Heng DYC, Ernst MS. Prognostic Models in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2023 Oct;37(5):925-935.	Brak dostępu do tekstu publikacji.
Lombardi 2022	Lombardi P, Filetti M, Falcone R, Di Bidino R, Iacovelli R, Ciccacese C, Bria E, Tortora G, Scambia G, Daniele G. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Cancer Treatment Reviews, Volume 106, 2022, 102377, ISSN 0305-7372.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych).
Marciniak 2022	A Marciniak, G Orbzut, E Dlotko, S Fu, P Mollon, JF Wallace. Comparison of Network Meta-Analysis Methodologies Used to Assess First-Line Treatments in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. Value in Health, Volume 25, Issue 7, Supplement, 2022, Pages S605-S606, ISSN 1098-3015.	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Markham 2022	Markham A. Cabozantinib plus Nivolumab: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. 2022 Mar;17(2):193-201.	Niejasna metodyka przeglądu (przełgądu dokonywał jeden badacz).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Naqvi 2023	Naqvi SAA, He H, Siddiqi R, Ijaz Khan, Khakwani KZR, Ayaz A, Singh P, Ho TH, Bryce AH, McGregor BA, Xu W, Riaz IB. Real-time evidence synthesis for first line (1L) treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A living, interactive systematic review and Bayesian network metaanalysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2023) 41:6 Supplement (695). Date of Publication: 2023.	Abstrakt z aktualizacją przeglądu systematycznego Riaz 2021 (przegląd uwzględniony w ramach niniejszej analizy). W abstrakcie nie raportowano wyników dla porównania wnioskowanej interwencji z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. Numerycznie przedstawiono jedynie wyniki dla porównania lenwatinibu + pembrolizumabu z różnymi terapiami, pozostałe wyniki przedstawiono w formie opisowej.
Navani 2022	Navani V, Heng DYC. Treatment Selection in First-line Metastatic Renal Cell Carcinoma-The Contemporary Treatment Paradigm in the Age of Combination Therapy: A Review. <i>JAMA Oncol.</i> 2022 Feb 1;8(2):292-299.	Niejasna metodyka przeglądu (brak przeszukanych 2 baz wymienionych w kryteriach włączenia do niniejszej analizy).
Nocera 2021	Nocera L, Karakiewicz P, Wenzel M, Shariat S, Saad F, Chun F, Briganti A, Kapoor A, Lalani A-K, Martini A, Larcher A, Candela L, Pellegrino A, Fallara G, Baiamonte G, Giancristofaro C, Bertini R, Necchi A, Montorsi F, Capitanio U. View Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>THE JOURNAL OF UROLOGY</i> , Vol. 206, No. 3S, Supplement, Sunday, September 12, 2022.	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Nocera 2022	Nocera L, Karakiewicz PI, Wenzel M, Tian Z, Shariat SF, Saad F, Chun FKH, Briganti A, Kapoor A, Lalani AK. Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Urol.</i> 2022 Jan;207(1):16-24.	Niejasna metodyka przeglądu (przegląd obejmował jedną bazę danych).
Nolla 2023	Nolla K, Benjamin DJ, Cella D. Patient-reported outcomes in metastatic renal cell carcinoma trials using combinations versus sunitinib as first-line treatment. <i>Nat Rev Urol.</i> 2023 Jul;20(7):420-433.	Brak dostępu do tekstu publikacji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Quhal 2022a	Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Pradere B, Mostafaei H, Rajwa P, Shariat S, Schmidinger M. (2022). Immunotherapy-based combinations in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features: a systematic review and network meta-analysis. <i>The Journal of Urology</i> , 207 (Supplement 5), e174.	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Quhal 2022b	Quhal F, Mori K, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. Immunotherapy-based combinations in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features: a systematic review and network meta-analysis. <i>Curr Opin Urol</i> . 2022 Jan 1;32(1):61-68.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych).
Petersohn 2023	Petersohn S, McGregor B, Klijn SL, May JR, Ejzykowicz F, Kurt M, Dyer M, Malcolm B, Branchoux S, Nickel K, George S, Kroep S. Challenges in conducting fractional polynomial and standard parametric network meta-analyses of immune checkpoint inhibitors for first-line advanced renal cell carcinoma. <i>J Comp Eff Res</i> . 2023 Aug;12(8):e230004.	Brak znamion systematyczności.
Rosellini 2023	Rosellini M, Tassinari E, Marchetti A, Tateo V, Nuvola G, Rizzo A, Massari F, Mollica V. An update on safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2023 Apr;22(4):279-291.	Brak dostępu do tekstu publikacji.
Sarzan 2021	Serzan MT, Atkins MB. Current and emerging therapies for first line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. <i>J Cancer Metastasis Treat</i> . 2021;7:39.	Brak znamion systematyczności.
Schmidinger 2021	Schmidinger M, Resch I, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Bedke J. Dual immune check point blockade or immune check point-tyrosine kinase inhibitor combination: as a first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma? <i>Curr Opin Urol</i> . 2021 May 1;31(3):270-275.	Brak znamion systematyczności.
Shay 2021	Shay RC, Nicklawsky A, Lam ET. Comparative effectiveness of combination first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, e16549-e16549.	Praca stanowi abstrakt (brak opublikowanej pełnej publikacji).
Thouvenin 2023	Thouvenin J, Masson C, Boudier P, Maillet D, Kuchler-Bopp S, Barthélémy P, Massfelder T. Complete Response in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors: Remission or Healing? How to Improve Patients' Outcomes? <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Jan 27;15(3):793.	Brak znamion systematyczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Vano 2021	Vano YA, Ladoire S, Elaidi R, Dermeche S, Eymard JC, Falkowski S, Gross-Goupil M, Malouf G, Narciso B, Sajous C, Tartas S, Voog E, Ravaud A. First-Line Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: What Are the Most Appropriate Combination Therapies? <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Nov 5;13(21):5548.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych oraz liczby badaczy).
Velasco 2019	De Velasco G, Bex A, Albiges L, Powles T, Rini BI, Motzer RJ, Heng DYC, Escudier B. Sequencing and Combination of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2019 Sep;2(5):505-514.	Brak znamion systematyczności.
Wenzel 2021	Wenzel M, Deuker M, Nocera L, Collà Ruvolo C, Würnschimmel C, Tian Z, Shariat SF, Saad F, Briganti A, Tilki D, Graefen M, Kluth LA, Becker A, Roos FC, Chun FKH, Karakiewicz PI. Median time to progression with TKI-based therapy after failure of immuno-oncology therapy in metastatic kidney cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> . 2021 Sep;155:245-255.	Niejasna metodyka przeglądu (brak spełnienia kryteriów do niniejszej analizy w zakresie liczby przeszukanych baz danych).

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 47. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00720941	COMPARZ	Pazopanib	Sunitynib	Tak	Sheng 2020 Sternberg 2019 Guo 2018 Grünwald 2018 Beaumont 2016 Goldstein 2015 Sorich 2016 Lai 2015 Motzer 2013	Ukończone
NCT01064310	PISCES	Pazopanib	Sunitynib	Tak	Oudard 2021 Lai 2015 Escudier 2014	Ukończone
NCT03141177	CheckMate 9ER	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	Tak	Apolo 2022 Motzer 2022 Cella 2022 Hamuro 2022 Choueiri 2021 Hofmann 2020	Aktywny, nie rekrutujący
NCT02231749	CheckMate 214	Niwolumab + ipilimumab	Sunitynib	Tak	Motzer 2022 Labriola 2022 Albiges 2022 Albiges 2020 Motzer 2019 Cella 2019 Motzer 2018	Aktywny, nie rekrutujący
NCT01835158	CABOSUN	Kabozantynib	Sunitinib	Tak	George 2019 Flaifel 2019 Choueiri 2018 Choueiri 2017	Ukończone
NCT01392183	TemPa	Temsirolimus	Pazopanib	Tak	Brak	Ukończone

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 48. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
VEG108844	COMPARZ	Pazopanib	Sunitynib	Tak	Brak	Ukończone
VEG113046	VEG113046	Pazopanib	Sunitynib	Tak	Brak	Ukończone
CA209-9ER	CheckMate 9ER	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	Brak	Brak	Aktywne
CA209-214	CheckMate 214	Niwolumab + ipilimumab	Sunitynib	Brak	Brak	Aktywne

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

Tab. 49. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CheckMate 9ER	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym • Jakikolwiek prognostyczny wynik ryzyka wg International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) • Wynik stanu sprawności Karnofsky'ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100, z niższymi wynikami wskazującymi na większą niepełnosprawność) • Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1, według oceny badacza • Zaawansowany rak nerkowokomórkowy (niepodatny na leczenie chirurgiczne lub radioterapię) albo rak nerkowokomórkowy z przerzutami (American Joint Committee na IV stadium raka) • Brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku raka nerkowokomórkowego (dozwolono jedno wcześniejsze leczenie uzupełniające lub neoadiuwantowe w przypadku całkowicie resekcyjnego raka nerkowokomórkowego) oraz dostępnej tkanki nowotworowej do analizy 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego • Aktywna choroba autoimmunologiczna • Ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami (>10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją
CheckMate 214	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego • Choroba autoimmunologiczna • Stosowanie glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasnokomórkowym • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 i wynikiem stanu sprawności Karnofsky-ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie systemowe terapią celowaną na receptor VEGF lub VEGF • Wcześniejsze leczenie przeciwciałem przeciwko programowanej śmierci (PD)-1 lub antycytotoksycznym antygenem limfocytów T4 lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontrolnych
CABOSUN	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasnokomórkowym • Grupa pośredniego lub słabego ryzyka według kryteriów IMDC • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie wartości od 0 do 2 oraz prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego (brak niekontrolowanej poważnej choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak 3-miesięcznego stanu stabilnej choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu
COMPARZ	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym • Brak wcześniejszego leczenia systemowego • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST • Stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów do mózgu • Słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz choroby sercowo-naczyniowe występujące ciągu 6 miesięcy przed badaniem
TemPa	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie terapią celowaną/chemioterapią (z wyjątkiem immunoterapii (cytokiny lub szczepionki)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST • Stan sprawności ≥ 60 w skali Karnofsky'ego • Prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek • Brak wcześniejszego leczenia terapią celowaną/chemioterapią, z wyjątkiem immunoterapii (cytokiny lub szczepionki) 	

IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, zakres od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, 1 wskazuje na łagodne objawy, natomiast wyższe numery wskazują na rosnący stopień niepełnosprawności; RECIST - kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); Skala Karnofsky'ego - skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii (100 oznacza stan idealny, a 0 - zgon); ULN - górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*); AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; ALP - fosfataza alkaliczna; MSKCC - kategoria rokownicza Memorial Sloan Kettering Cancer Center określona na podstawie trzech czynników (niedokrwistość, hiperkalcemia, stopień sprawności wg ECOG).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 50. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]			Grupa ryzyka wg skali IMDC/MSKCC			Pacjenci po wykonanym zabiegu nefrektomii [n (%)]
				0	1	2	Korzystne	Pośrednie	Niekorzystne	
CheckMate 9ER	Kabozantynib + niwolumab N = 323	62 (29-90)	249 (77,1)	b.d.	b.d.	b.d.	74 (22,9)	188 (58,2)	61 (18,9)	222 (68,7)
	Sunitynib N = 328	61 (28-86)	232 (70,7)	b.d.	b.d.	b.d.	72 (22,0)	188 (57,3)	68 (20,7)	233 (71,0)
CheckMate214	Intermediate and poor-risk Niwolumab + ipilimumab N = 425	62 (26 - 85)	314 (74)	b.d.	b.d.	b.d.	0	334 (79)	91 (21)	341 (80)
	Intermediate and poor-risk Sunitynib N = 422	61 (21 - 85)	301 (71)	b.d.	b.d.	b.d.	0	333 (79)	89 (21)	319 (76)
	ITT Niwolumab + ipilimumab N = 550	62 (26 - 85)	413 (75)	b.d.	b.d.	b.d.	125 (23,0)	334 (61)	91 (17)	453 (82)
	ITT Sunitynib N = 546	62 (21 - 85)	395 (72)	b.d.	b.d.	b.d.	124 (23,0)	333 (61)	89 (16)	437 (80)
CABOSUN	Kabozantynib N = 79	63 (40 - 82)	66 (83,5)	36 (45,6)	33 (41,8)	10 (12,7)	–	64 (81) ††	15 (19) ††	57 (72,2)
	Sunitynib N = 78	64 (31 - 87)	57 (73,1)	36 (46,2)	32 (41)	10 (12,8)	–	63 (80,8) ††	15 (19,2) ††	60 (76,9)
COMPARZ	Sunitynib N = 553	61,2 (10,98)*	415 (75)	b.d.	b.d.	b.d.	152 (27)	328 (59)	52 (9)	465 (84)

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]			Grupa ryzyka wg skali IMDC/MSKCC			Pacjenci po wykonanym zabiegu nefrektomii [n (%)]
				0	1	2	Korzystne	Pośrednie	Niekorzystne	
	Pazopanib N = 557	60,9 (10,89)*	398 (71,5)	b.d.	b.d.	b.d.	151 (27)	322 (58)	67 (12)	459 (82)
TemPa	Temsyrolimus N = 35	61 (42-80)	24 (69)	1 (3)	14 (40)	20 (57)	b.d.	11 (31)	24 (67)	15 (43)
	Pazopanib N = 34	61 (37-74)	28 (82)	1 (3)	12 (35)	21 (62)	b.d.	8 (24)	26 (77)	15 (44)

ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, zakres od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, 1 wskazuje na łagodne objawy, natomiast wyższe numery wskazują na rosnący stopień niepełnosprawności; MSKCC - kategoria rokownicza Memorial Sloan Kettering Cancer Center określona na podstawie trzech czynników (niedokrwistość, hiperkalcemia, stopień sprawności wg ECOG); b.d. - brak danych; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

* średnia (odchylenie standardowe).

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 51. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
CheckMate 9ER	CAB + NIVO	323	320	323	320	142	89 (63)	–	13 (9)	4 (3)	4 (3)	–	32 (23)
	SUN	328	320	328	320	228	154 (68)	–	16 (7)	3 (1)	8 (4)	–	47 (21)
CheckMate 214	NIVO + IPI	550	547	425	547	422	229 (42)	–	32 (6)	1 (0)	8 (1)	1 (0)	0 (0)
	SUN	546	535	422	535	449	297 (54)	–	31 (6)	1 (0)	15 (3)	2 (0)	8 (1)
CABOSUN	CAB	79	78	79	78	65	42 (53)	–	16 (20)	2(3)	2(3)	–	3(4)
	SUN	78	72	78	72	70	40 (51)	–	16 (21)	3 (4)	7 (9)	–	3 (5)
COMAPARZ	PAZ	557	554	557	554	486	288 (52)	4 (1)	128 (23)	–	37 (25)	1 (0,2)	28 (5)
	SUN	553	548	553	548	483	302 (55)	6 (1)	102 (18)	–	37 (7)	–	36 (7)
TemPa	TEM	35	35	35	35	35	29 (83)	–	3 (8)	1 (3)	2 (6)	–	–
	PAZ	34	34	34	34	34	31 (91)	–	2 (6)	0 (0)	1 (3)	–	–

CAB - kabozantynib; NIVO - niwolumab; PAZ - pazopanib; SUN - sunitynib; IPI - ipilimumab; PAZ - pazopanib; TEM - temsylotimus.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 52. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność	
PFS – przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do potwierdzenia progresji (ocenianej przez niezależny komitet do spraw radiologicznych) bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
OS – przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Odpowiedź na leczenie	W analizie uwzględniono następujące odpowiedzi: OR – obiektywna odpowiedź na leczenie [odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej (PR) na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet do spraw radiologicznych (przy użyciu kryteriów RECIST v1.1)]; CR – odpowiedź całkowita (zniknięcie wszystkich docelowych zmian chorobowych); PR – odpowiedź częściowa ($\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian chorobowych); SD – choroba stabilna (odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby); PD – choroba postępująca (odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby).
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem w przypadku której do oceny wykorzystani kwestionariusz FKSI-19 (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19</i>) oraz EQ-5D-3L.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń w pracach oceniane przez badaczy na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń w pracach oceniane przez badaczy na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).

Kwestionariusz FKSI-19

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

Tab. 53. Kwestionariusz FKSI-19.*

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

*tłumaczenie własne.

Kwestionariusz EQ-5D-3L

Idea ED-5D jest analiza stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii [Kłak 2012]:

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

Sklada się on z dwóch części. Pierwsza opiera się na wyżej wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQ Index), natomiast druga zawiera skalę VAS, na której respondent ocenia swój stan zdrowia (EQ-VAS). EQ Index zawiera wartości w przedziale od 0 do 1, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. W przypadku kwestionariusza EQ-5D-3L, respondent może oceniać każdy z analizowanych wymiarów na jednym z trzech poziomów.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 54. Metodyka badań.

Badanie	CheckMate 9ER	CheckMate 214	CABOSUN	COMPARZ	TemPa
Metoda badania	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	125 ośrodków w 18 krajach.	b.d.	490 ośrodków w USA	227 Ośrodki w krajach w Północnej Ameryce, Europie, Australii, Azji	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	Kabozantynib + niwolumab – 323/323/320 Sunitynib – 328/328/320	Niwolumab + ipilimumab – 550/550/547 Sunitynib – 546/546/535	Kabozantynib – 79/79/78 Sunitynib – 78/78/72	Pazopanib – 557/557/554 Sunitynib – 553/553/548	Temsirolimus – 35/35/35 Pazopanib – 34/34/34
Czas obserwacji	Mediana czasu obserwacji 44 miesiące	Mediana czasu obserwacji wynosiła 67,7 miesiące	Data odcięcia danych dla PFS: 15 wrzesień 2016 r. z medianą czasu obserwacji: 25 miesięcy Data odcięcia danych dla OS: 1 czerwiec 2017 r. z medianą czasu obserwacji: 35,4 miesiące	Data odcięcia danych dla OS: wrzesień 2013 r., w przypadku PFS: maj 2012	Mediana czasu obserwacji wynosiła 9,6 miesiąca
Populacja	Pacjenci z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o przewadze charakteru jasnokomórkowego	Pacjenci z nieleczonym jasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	Pacjenci z nieleczonym jasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	Pacjenci z nieleczonym jasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym
Porównywane interwencje	Kabozantynib doustnie 60 mg/dzień jednorazowo i niwolumab 240 mg co 2 tygodnie Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tygodnie przerwy	Niwolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) dożylnie co 3 tygodnie w 4 dawkach, a następnie niwolumab co 2 tygodnie lub sunitynib (50 mg) doustnie raz na dobę przez 4 tygodnie (cykl 6-tygodniowy)	Kabozantynib doustnie 60 mg/dzień jednorazowo; Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg. przyjmowania i 2 tygodnie przerwy	Pazopanib doustnie 800 mg jednorazowo dziennie; Sunitynib doustnie 50 mg/dzień w cyklu 4 tyg. przyjmowania – 2 tyg. przerwy	Temsirolimus dożylnie 25 mg tygodniowo Pazopanib doustnie 800 mg dziennie
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

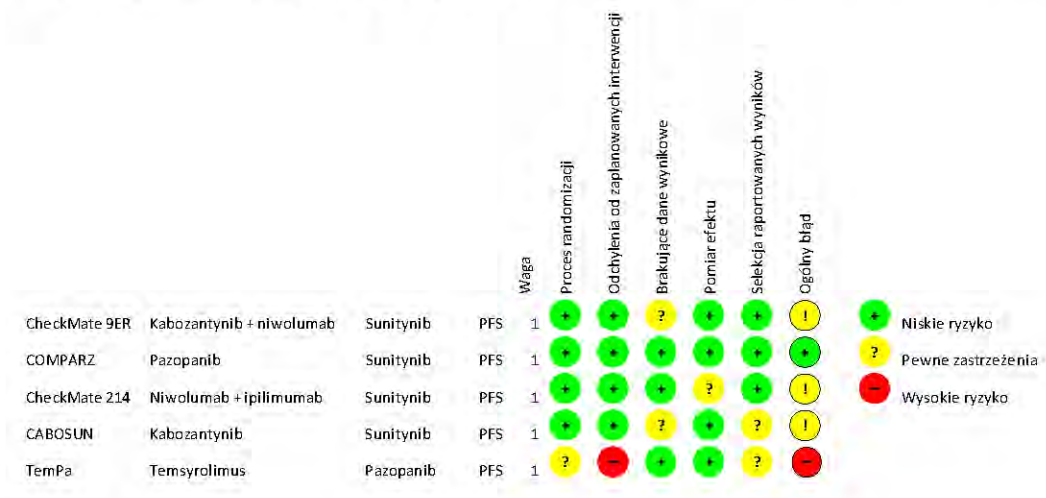
Badanie	CheckMate 9ER	CheckMate 214	CABOSUN	COMPARZ	TemPa
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie wspierane przez Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, Exelixis, Ipsen Pharma i Takeda Pharmaceutical	Opisany. Badanie wspierane przez Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical	Opisany. Grant nr. U10CA180821 i U10CA180882. Exelixis zapewnił kabozantynib	Opisany. Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline	Opisany. Badanie sponsorowane przez Novartis Pharmaceuticals i CCSG (Cancer Center Support)
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority	Superiority H0 = HR progresji jest równe 1.0 H1= HR równe 0,67 na korzyść kabozantynibu	Non-inferiority study H0 = pazopanib posiada zwiększone HR progresji	B. d.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

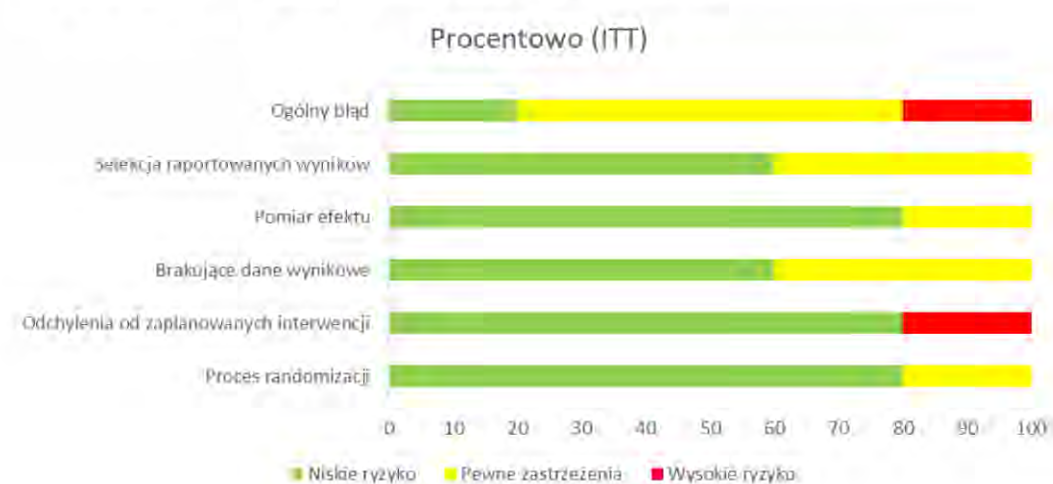
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej, na Rys. 14, Rys. 15, Rys. 16 i Rys. 17 przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 – w rozbiciu na poszczególne punkty końcowe, domeny oraz sumarycznie.

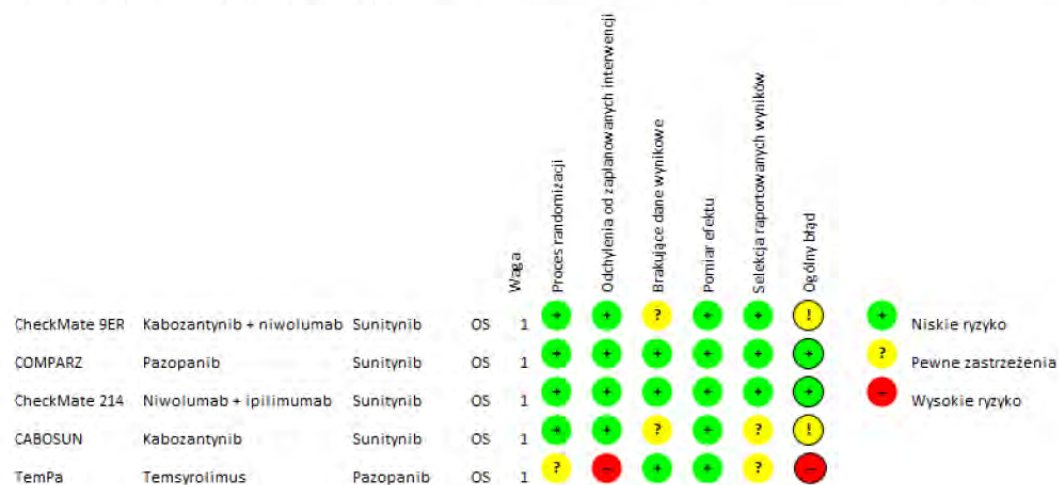
Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie wolne od progresji (PFS).



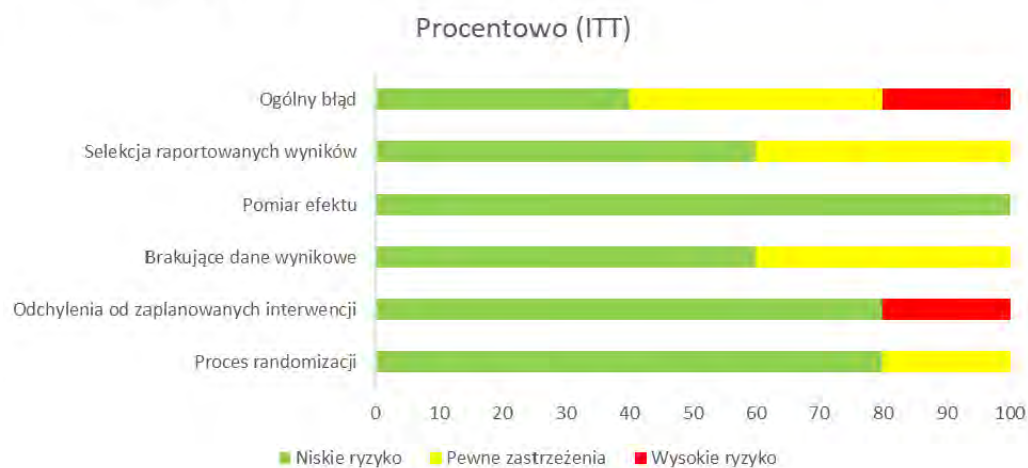
Rys. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo – przeżycie wolne od progresji (PFS).



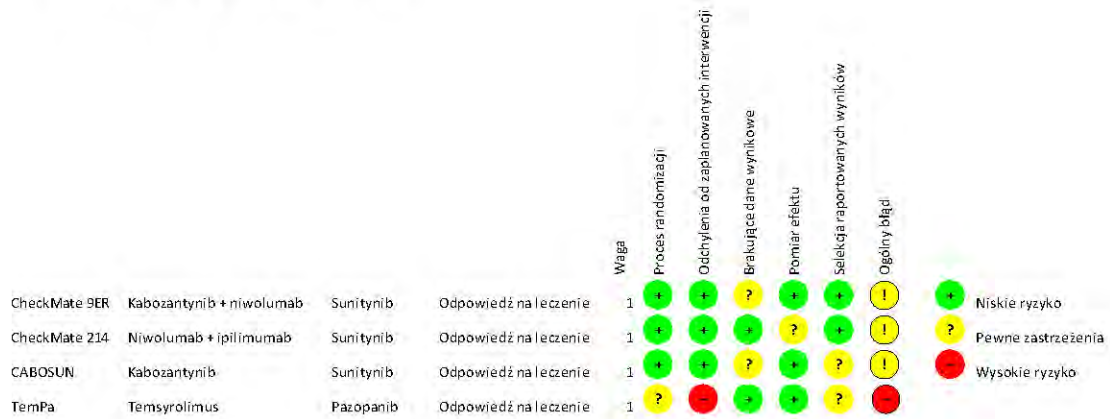
Rys. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie całkowite (OS).



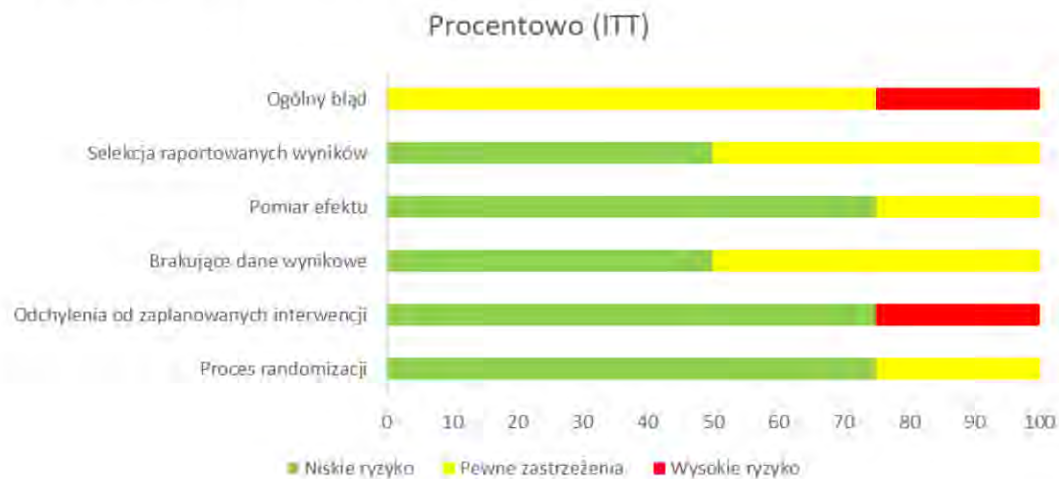
Rys. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo – przeżycie całkowite (OS).



Rys. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – odpowiedź na leczenie.



Rys. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo – odpowiedź na leczenie.



Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 55. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczy k 2023
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). 	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wylączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, 	Częściow o tak	Częściow o tak	Nie	Częściow o tak	Nie	Tak	Tak	Częściow o tak	Nie	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczy k 2023
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu. 										
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. 	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania. 	Częściow o tak	Częściow o tak	Nie	Częściow o tak	Częściow o tak	Częściow o tak	Tak	Tak	Częściow o tak	Częściow o tak

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczy k 2023
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza. 	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza. 	Brak danych (ekstrakcja wspierana przez zautomatyzowany system)	Tak	Brak danych	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p>	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	SHPilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczy k 2023
<ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up). 										
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p>	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Częściow o tak	Nie	Częściow o tak

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczy k 2023
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 										
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczyk 2023
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie. 										
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku. 	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub 	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczyk 2023
<ul style="list-style-type: none"> jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki. 										
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu. 	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. 	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Interpretacja wyniku:	Umiarkowana	Umiarkowana	Niska	Umiarkowana	Niska	Umiarkowana	Niska	Niska	Krytycznie niska	Wysoka

Ocena jakości badań wtórnych	Riaz 2021	Quhal 2021	Shpilsky 2021	Bosma 2022	Cattrini 2012	Mo 2021	Aldin 2023	Niewada 2023	Ossato 2023	Krawczy k 2023
<p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) • Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>										

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 56. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (PFS i OS).

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

Tab. 57. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (odpowiedź na leczenie).

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

Tab. 58. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 59. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2023 r.

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

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania leku kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii.

Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)

Zidentyfikowano specjalne ostrzeżenia załączone do charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Cabometyx®].

Ponieważ większość działań niepożądanych występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Działania niepożądane, które na ogół występują wcześniej, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stop), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). Postępowanie w przypadku podejrzenia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu:

W grupie pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych lekiem kabozantynib w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni.

U nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły, odpowiednio, u 46% i 73% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CABOSUN). Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu 1. Linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem kabozantynib z powodu działań niepożądanych było konieczne u 54,1% i 73,4% pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 106 dni, a do pierwszego przerwania podawania leku - 68 dni.

W badaniu klinicznym (CELESTIAL) z udziałem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

uprzednio leczonych systemowo dawkę zmniejszono u 62% osób otrzymujących kabozantynib, a u 84% stosowano przerwy w dawkowaniu. Dwukrotne zmniejszenie dawki było konieczne u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podania produktu 28 dni. Zaleca się uważniejsze monitorowanie stanu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

W badaniu klinicznym (COSMIC-311) z udziałem pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy zmniejszono dawkę lub przerwano leczenie u odpowiednio 56% i 72% pacjentów leczonych kabozantynibem. Dwukrotne zmniejszenie dawki było wymagane u 22% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 57 dni, a do pierwszego przerwania leczenia - 30 dni.

Hepatotoksyczność

Wśród pacjentów leczonych lekiem kabozantynib często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [ALAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (ALAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia lekiem kabozantynib (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania.

Gdy lek kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z lekiem niwolumab, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT 3. i 4. stopnia u pacjentów z zaawansowanym RCC odnotowywano częściej niż gdy kabozantynib był stosowany w monoterapii.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania w przypadku obu leków. Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), leczonych lekiem kabozantynib, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania produktu Cabometyx® u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Encefalopatia wątrobowa

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie leku kabozantynib jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej.

Perforacje i przetoki

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib obserwowano przypadki poważnych perforacji przewodu pokarmowego (GI) i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem.

Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia lekiem kabozantynib, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie lekiem kabozantynib u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib zaobserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie lekiem kabozantynib u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku.

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynnikiem ryzyka

predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej/zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przetyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przetyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu.

Z badania oceniającego stosowanie leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu 1. linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) wyłączono pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

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

Małopłytkowość

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) i w badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości.

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia lekiem kabozantynib po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia.

Podczas leczenia lekiem kabozantynib wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy zmniejszyć dawkę leku. Należy przerwać leczenie, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki leku kabozantynib. Należy przerwać leczenie lekiem kabozantynib w przypadku wystąpienia przelomu nadciśnieniowego.

Martwica kości

Podczas stosowania leku kabozantynib obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania leku i okresowo podczas leczenia. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie lekiem kabozantynib należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie lekiem kabozantynib w przypadku wystąpienia ONJ.

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopą). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia lekiem kabozantynib. Leczenie lekiem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1.

Białkomocz

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie lekiem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych lekiem kabozantynib obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie.

Wydłużenie odcinka QT

Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania leku kabozantynib należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez).

Zaburzenia czynności tarczycy

U wszystkich pacjentów zaleca się początkową ocenę czynności tarczycy w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką lekarską przed rozpoczęciem leczenia lekiem kabozantynib. W czasie leczenia wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Czynność tarczycy należy okresowo monitorować przez cały okres leczenia lekiem kabozantynib. Pacjentów, u których rozwiną się zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką lekarską.

Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych

Stosowanie leku kabozantynib powiązane ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemią, hipokalcemią, hiponatremią). Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia lekiem kabozantynib i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia.

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

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

Lareb

Na dzień 26 października 2023 r. na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono następujące zgłoszenia działań niepożądanych:

- Zaburzenia kardiologiczne: 1;
- Zaburzenia układu hormonalnego: 1;
- Zaburzenia układu pokarmowego: 9;
- Zaburzenia ogólne: 4;
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 1;
- Badania: 2;
- Zaburzenia w tkance mięśniowo-szkieletowej i łącznej: 2;
- Zaburzenia układu nerwowego: 7;
- Zaburzenia psychiatryczne: 3;
- Zaburzenia nerki i dróg moczowych: 1;
- Zaburzenia układu oddechowego i piersiowego: 5;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 5.
- Układ naczyniowy: 1

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

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

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

Zastrzeżenia TGA są tożsame z zastrzeżeniami EMA [FDA, Highlights of Prescribing Informations].

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Badanie CheckMate 9ER

Tab. 60. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania CheckMate 9ER dla porównania kabozantynib + niwolumab vs sunitynib.

Punkt końcowy	Populacja	Pazopanib			Sunitynib			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	P
PFS*	Grupa pośredniego ryzyka	188	16,6	11,9; 20,0	188	8,7	7,0; 10,4	0,63 (0,49; 0,80)	b.d.
OS*	Grupa pośredniego ryzyka	188	49,5	37,6; NE	188	36,2	25,7; 46,0	0,75 (0,56; 1,00)	b.d.
PFS*	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka	249	15,6	11,2; 19,2	256	7,1	5,7; 8,9	0,56 (0,46; 0,69)	b.d.
OS*	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka	249	49,5	34,9; NE	256	29,2	23,7; 36,0	0,65 (0,51; 0,83)	b.d.
PFS*	Grupa niekorzystnego ryzyka	61	9,9	5,9; 17,7	68	4,2	2,9; 5,6	0,37 (0,24; 0,57)	b.d.
OS*	Grupa niekorzystnego ryzyka	61	34,8	21,4; NE	68	10,5	6,8; 20,7	0,46 (0,30; 0,72)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. – brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival); OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); NE - nie do oszacowania (ang. not estimable).

* Dane z abstraktu Burotto 2023.

Tab. 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania CheckMate 9ER dla porównania kabozantynib + niwolumabu vs sunitynib.

Punkt końcowy*	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Ipilimumab + niwolumab	Sunitynib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Pośrednie rokowanie – dane z Burotto 2023							
ORR	106*/188 (56,4%)	53*/188 (28,2%)	3,29 (2,14; 5,06)	<0,001	0,28 (0,19; 0,38)	<0,001	3,55 NNTB (2,65; 5,37) NNTB
CR	29*/188 (15,4%)	8*/188 (4,3%)	4,10 (1,82; 9,24)	0,001	0,11 (0,05; 0,17)	<0,001	8,95 NNTB (5,85; 19,03) NNTB
Pośrednie rokowanie – dane z suplementu Motzer 2022							
ORR	108*/188 (57,4%)	55*/188 (29,3%)	3,26 (2,13; 5,00)	<0,001	0,28 (0,19; 0,38)	<0,001	3,55 NNTB (2,65; 5,38) NNTB
CR	27/188 (14,4%)	8/188 (4,3%)	3,77 (1,67; 8,54)	0,001	0,10 (0,04; 0,16)	0,001	9,89 NNTB (6,29; 23,14) NNTB
PR	81/188 (43,1%)	46/188 (24,5%)	2,34 (1,50; 3,63)	<0,001	0,19 (0,09; 0,28)	<0,001	5,37 NNTB (3,57; 10,82) NNTB
SD	55/188 (29,3%)	78/188 (41,5%)	0,58 (0,38; 0,89)	0,013	-0,12 (-0,22; -0,03)	0,012	8,17 NNTB (4,58; 37,77) NNTB
PD	14/188 (7,4%)	28/188 (14,9%)	0,46 (0,23; 0,90)	0,024	-0,07 (-0,14; -0,01)	0,021	13,43 NNTH (7,26; 89,01) NNTH

Punkt końcowy*	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Ipilimumab + niwolumab	Sunitynib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
Pośrednie/niekorzystne rokowanie – dane z Burotto 2023							
ORR	132/249 (53,0%)	60/256 (23,4%)	3,69 (2,52; 5,40)	<0,001	0,30 (0,21; 0,38)	<0,001	3,38 NNTB (2,66; 4,65) NNTB
CR	33/249 (13,3%)	9/256 (3,5%)	4,19 (1,96; 8,96)	<0,001	0,10 (0,05; 0,15)	<0,001	10,27 NNTB (6,89; 20,16) NNTB
Pośrednie/niekorzystne rokowanie – dane z suplementu Motzer 2022**							
ORR	132/249 (53,0%)	62/256 (24,2%)	3,53 (2,42; 5,16)	<0,001	0,29 (0,21; 0,37)	<0,001	3,47 NNTB (2,71; 4,84) NNTB
CR	30/249 (12,0%)	9/256 (3,5%)	3,76 (1,75; 8,09)	0,001	0,09 (0,04; 0,13)	<0,001	11,72 NNTB (7,60; 25,63) NNTB
PR	101/249 (40,6%)	52/256 (20,3%)	2,68 (1,80; 3,98)	<0,001	0,20 (0,12; 0,28)	<0,001	4,94 NNTB (3,56; 8,06) NNTB
SD	82/249 (32,9%)	105/256 (41,0%)	0,71 (0,49; 1,02)	0,060	-0,08 (-0,16; 0,00)	0,059	12,37 NNTB (6,07 NNTB; 327,46 NNTB)
PD	18/249 (7,2%)	43/256 (16,8%)	0,39 (0,22; 0,69)	0,001	-0,10 (-0,15; -0,04)	0,001	10,45 NNTH (6,59; 25,18) NNTH
Niekorzystne rokowanie – dane z Burotto 2023							
ORR	26*/61 (42,6%)	7*/68 (10,3%)	6,47 (2,55; 16,45)	<0,001	0,32 (0,18; 0,47)	<0,001	3,09 NNTB (2,14; 5,56) NNTB
CR	4*/61 (6,6%)	1*/68 (1,5%)	4,70 (0,51; 43,27)	0,172	0,05 (-0,02; 0,12)	0,145	-
Niekorzystne rokowanie – dane z suplementu Motzer 2022							
ORR	24*/61 (39,3%)	7*/68 (10,3%)	5,65 (2,22; 14,41)	<0,001	0,29 (0,15; 0,43)	<0,001	3,44 NNTB (2,31; 6,75) NNTB
CR	3/61 (4,9%)	1/68 (1,5%)	3,47 (0,35; 34,23)	0,288	0,03 (-0,03; 0,10)	0,271	-
PR	20/61 (32,8%)	6/68 (8,8%)	5,04 (1,87; 13,62)	0,001	0,24 (0,10; 0,38)	0,001	4,17 NNTB (2,66; 9,62) NNTB
SD	27/61 (44,3%)	27/68 (39,7%)	1,21 (0,60; 2,43)	0,601	0,05 (-0,12; 0,22)	0,600	-
PD	4/61 (6,6%)	15/68 (22,1%)	0,25 (0,08; 0,79)	0,019	-0,16 (-0,27; -0,04)	0,009	6,45 NNTH (3,68; 25,96) NNTH

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

* Dane oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w suplementcie; ** Wartości n i N obliczono poprzez zsumowanie danych dla pacjentów z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka.

Badanie COMPARZ

Tab. 62. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania COMPARZ dla porównania pazopanib vs sunitynib.

Punkt końcowy	Populacja	Pazopanib			Sunitynib			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	P
PFS*	Grupa pośredniego ryzyka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,98 (0,80; 1,20)	b.d.
OS**	Grupa pośredniego ryzyka	322	26,9	23,1; 35,6	328	26,1	20,7; 31,6	0,90 (0,74; 1,09)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

* Dane odczytane z wykresu zamieszczonego w suplemencie dołączonym do publikacji Motzer 2013; ** Dane z publikacji Motzer 2014.

Badanie CheckMate 214

Tab. 63. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania CheckMate 214 dla porównania niwolumabu + ipilimumabu vs sunitynib.

Punkt końcowy	Populacja	Ipilimumab + niwolumab			Sunitynib			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	P
PFS*	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka	425	11,6	8,4; 16,5	442	8,3	7,0; 10,4	0,73 (0,61; 0,87)	0,0004
OS*	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka	425	47,0	35,4; 57,4	422	26,6	22,1; 33,5	0,68 (0,58; 0,81)	<0,0001

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

* Dane z publikacji Motzer 2022.

Tab. 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania CheckMate 214 dla porównania niwolumabu + ipilimumabu vs sunitynib.

Punkt końcowy*	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Ipilimumab + niwolumab	Sunitynib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
ORR	179**/425 (42,1%)	114**/422 (27,0%)	1,97 (1,47; 2,62)	<0,001	0,15 (0,09; 0,21)	<0,001	6,62 NNTB (4,67; 11,39) NNTB
CR	48/425 (11,3%)	9/422 (2,1%)	5,84 (2,83; 12,07)	<0,001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,001	10,92 NNTB (8,02; 17,09) NNTB
PR	131/425 (30,8%)	104/422 (24,6%)	1,36 (1,01; 1,84)	0,045	0,06 (0,00; 0,12)	0,044	16,18 NNTB (8,20; 609,59) NNTB
SD	131/425 (30,8%)	187/422 (44,3%)	0,56 (0,42; 0,74)	<0,001	-0,13 (-0,20; -0,07)	<0,001	7,41 NNTB (5,01; 14,23) NNTB
PD	82/425 (19,3%)	71/422 (16,8%)	1,18 (0,83; 1,68)	0,351	0,02 (-0,03; 0,08)	0,350	-

Punkt końcowy*	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Ipilimumab + niwolumab	Sunitynib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

* Dane z suplementu do publikacji Motzer 2022. Dane dla pacjentów z grupy pośredniego/niekorzystnego ryzyka; ** Dane oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w suplementcie.

Badanie CABOSUN

Tab. 65. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania CABOSUN dla porównania kabozantynib vs sunitynib.

Punkt końcowy	Populacja	Kabozantynib			Sunitynib			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	P
PFS*	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka	79	8,6	6,8; 14,0	78	5,3	3,0; 8,2	0,48 (0,31; 0,74)	0,0008
OS*	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka	79	26,6	14,6; NE	78	21,2	16,3; 27,4	0,80 (0,53; 1,21)	b. d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b. d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

* Dane z publikacji Chouier 2018. Dane dla populacji ITT, która obejmowała pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem.

Tab. 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania CABOSUN dla porównania kabozantynib vs sunitynib.

Punkt końcowy*	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Kabozantynib	Sunitynib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
ORR	16**/79 (20,3%)	8**/78 (10,3%)	2,22 (0,89; 5,55)	0,087	0,10 (-0,01; 0,21)	0,078	-
CR	0**/79 (0,0%)	1**/78 (1,3%)	0,32 (0,01; 8,10)	0,493	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,469	-
PR	16/79 (20,3%)	7/78 (9,0%)	2,58 (1,00; 6,67)	0,051	0,11 (0,00; 0,22)	0,043	8,87 NNTB (4,51; 262,82) NNTB
SD	43/79 (54,4%)	30/78 (38,5%)	1,91 (1,01; 3,61)	0,046	0,16 (0,01; 0,31)	0,042	6,26 NNTB (3,19; 176,06) NNTB
PD	14/79 (17,7%)	23/78 (29,5%)	0,52 (0,24; 1,10)	0,085	-0,12 (-0,25; 0,01)	0,080	-

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

* Dane z publikacji Chouier 2018; ** Dane oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w suplementcie; *** Dane oszacowane samodzielnie poprzez odjęcie od liczby pacjentów uzyskujących odpowiedź obiektywną, liczby pacjentów z odpowiedzią częściową.

Badanie TemPa

Tab. 67. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania TemPa dla porównania temsyrolimus vs pazopanib.

Punkt końcowy*	Populacja	Temsyrolimus			Pazopanib			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	P
PFS	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka – dane raportowane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu**	35	2,7	b.d.	34	5,2	b.d.	1,36 (0,84; 2,22)	0,210
OS	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka – dane raportowane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu**	35	7,1	b.d.	34	11,9	b.d.	1,16 (0,70; 1,93)	0,558

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

* Dane z publikacji Tannir 2020; ** W Tannir 2020 nie raportowano wyników z wyszczególnieniem kategorii rokowniczej, w związku z czym w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane podane dla całej populacji. W suplemencie do Tannir 2020 przedstawiono jedynie dane z zakresu mediany PFS i OS uzyskanej w poszczególnych grupach rokowniczych, nie podano wartości HR.

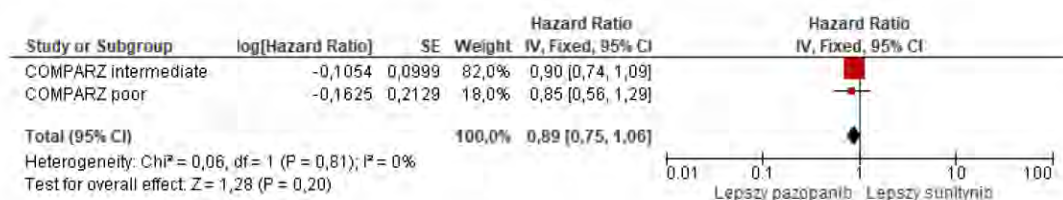
Tab. 68. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek porównania pośredniego temsyrolimus vs sunitynib.

Punkt końcowy	Populacja	Pazopanib			Sunitynib			Różnica efektu	
		N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	P
PFS*	Ogólna populacja z badania COMPARZ, wszystkie grupy rokownicze (korzystne, pośrednie, niekorzystne ryzyko)	557	8,4	8,3; 10,9	553	9,5	8,3; 11,1	1,05 (0,90; 1,22)	b.d.
OS**	Grupa pośredniego ryzyka	322	26,9	23,1; 35,6	328	26,1	20,7; 31,6	0,90 (0,74; 1,09)	b.d.
	Grupa niekorzystnego ryzyka	67	9,9	7,3; 12,3	52	7,7	5,4; 11,9	0,85 (0,56; 1,28)	b.d.
	Grupa pośredniego/niekorzystnego ryzyka – wartość uzyskana w wyniku metaanalizy							0,89 (0,75; 1,06)	0,20

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

* Dane z publikacji Motzer 2013; ** Dane z publikacji Motzer 2014.

Rys. 20. Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego z badania COMPARZ dla populacji pośredniego ryzyka oraz niekorzystnego ryzyka – metaanaliza w celu otrzymania wyników dla populacji pośredniego/niekorzystnego ryzyka.



Tab. 69. Przeżycie wolne od progresji – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Temsyrolimus vs pazopanib						
TemPa					1,36 (0,84; 2,22)	0,210
Pazopanib vs sunitynib						
COMPARZ					1,05 (0,90; 1,22)	b. d.
Odwrócone porównanie pośrednie					1,43 (0,86; 2,38)	b. d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b. d. - brak danych.

* Wynik uzyskany z wykorzystaniem odwróconego porównania pośredniego z uwzględnieniem danych z badania COMPARZ. W powyższej tabeli wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem (dane z badania CheckMate 9ER i TemPa), wyjątek stanowią dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek odwróconego porównania pośredniego, które wyekstrahowano dla ogólnej populacji.

Tab. 70. Przeżycie całkowite – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Temsyrolimus vs pazopanib						
TemPa					1,16 (0,70; 1,93)	0,558
Pazopanib vs sunitynib						
COMPARZ					0,89 (0,75; 1,06)	0,20
Odwrócone porównanie pośrednie					1,03 (0,60; 1,76)	b. d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b. d. - brak danych.

* Wynik uzyskany z wykorzystaniem odwróconego porównania pośredniego z uwzględnieniem danych z badania COMPARZ. W powyższej tabeli wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem (dane z badania CheckMate 9ER i TemPa), wyjątek stanowią dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek odwróconego porównania pośredniego, które wyekstrahowano dla ogólnej populacji.

Tab. 71. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania TemPa dla porównania temsyrolimus vs pazopanib.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Temsyrolimus	Pazopanib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
PR*	1/23 (4,3%)	6/25 (24,0%)	0,14 (0,02; 1,30)	0,085	-0,20 (-0,38; -0,01)	0,039	5,09 NNTB (2,61; 105,19) NNTB

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

* Dane dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem opracowane na podstawie danych zawartych w suplemencie do publikacji Tannir 2020.

Tab. 72. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek porównania pośredniego temsyrolimus vs sunitynib.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	Sunitynib	Pazopanib	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	P	
PR*	134/553 (24,2%)	170/557 (30,5%)	0,73 (0,56; 0,95)	0,019	-0,06 (-0,12; -0,01)	0,018	15,90 NNTB (8,68; 94,64) NNTB

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PD – choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

* Dane dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem opracowane na podstawie danych zawartych w suplemencie do publikacji Tannir 2020.

Tab. 73. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie dla OR.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Temsyrolimus vs pazopanib	Sunitynib vs pazopanib	OR (95% CI)	p
	OR (95% CI)	OR (95% CI)		
PR	0,14 (0,02; 1,30)	0,73 (0,56; 0,95)	0,19 (0,02; 1,57)	0,1239

NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*).

Tab. 74. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie dla RD.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Temsyrolimus vs sunitynib	RD (95% CI)	p
	RD (95% CI)	RD (95% CI)		
PR	-0,20 (-0,38; -0,01)	-0,06 (-0,12; -0,01)	-0,14 (-0,33; 0,05)	0,1551

NNTB – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA [Moher 2009].	21
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	23
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	25
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie wolne od progresji (PFS).	39
Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie całkowite (OS).	40
Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – kategorie dotyczące odpowiedzi na leczenie.	40
Rys. 7. Ukończenie oceny za pomocą kwestionariuszy FSKI-19 (A) oraz EQ-5D-3L (B).	58
Rys. 8. Zmiana względem wartości początkowej całkowitego wyniku w FKSI-19 (A) oraz objawów związanych z chorobą w FKSI-19 wersji 1 (B).	59
Rys. 9. Zmiana względem wartości początkowej całkowitego wyniku w EQ-5D-3L VAS (C) oraz jako wskaźnik użyteczności EQ-5D-3L (D).	60
Rys. 10. Wykres Kaplana-Meiera czasu do pierwszego pogorszenia według całkowitego wyniku FKSI-19 (A) oraz według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą (B).	61
Rys. 11. Wykres Kaplana-Meiera czasu do potwierdzonego pogorszenia według całkowitego wyniku FKSI-19 (A) oraz według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą (B).	62
Rys. 12. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4 niezależnie od przyczyny.	69
Rys. 13. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4 związanymi z leczeniem.	69
Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie wolne od progresji (PFS).	161
Rys. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo – przeżycie wolne od progresji (PFS).	161
Rys. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – przeżycie całkowite (OS).	162
Rys. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo – przeżycie całkowite (OS).	162
Rys. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – odpowiedź na leczenie.	163
Rys. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo – odpowiedź na leczenie.	163
Rys. 20. Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego z badania COMPARZ dla populacji pośredniego ryzyka oraz niekorzystnego ryzyka – metaanaliza w celu otrzymania wyników dla populacji pośredniego/niekorzystnego ryzyka.	185

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	16
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	26
Tab. 6. Opracowania wtórne.	28
Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.	46
Tab. 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – kabozantynib + niwolumab vs sunitynib – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.....	47
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs pazopanib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.	48
Tab. 10. Przeżycie całkowite – kabozantynib + niwolumab vs pazopanib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka.....	48
Tab. 11. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.	50
Tab. 12. Przeżycie całkowite - kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.....	50
Tab. 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie dla OR –subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.	50
Tab. 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab – porównanie pośrednie dla RD –subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.	51
Tab. 15. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.....	52
Tab. 16. Przeżycie całkowite - kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.	52
Tab. 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie dla OR – subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.	53
Tab. 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib – porównanie pośrednie dla RD –subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka.....	53
Tab. 19. Przeżycie wolne od progresji – kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie.	55

Tab. 20. Przeżycie całkowite - kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie.	55
Tab. 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie dla OR – subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka.	56
Tab. 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus – porównanie pośrednie dla RD –subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka.	56
Tab. 23. Wyniki pod względem punktów końcowych z zakresu jakości życia.	57
Tab. 24. Zdarzenia niepożądane.	64
Tab. 25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Cabometyx (dane na dzień 25.10.2023) [<i>adrreports.eu</i>].	70
Tab. 26. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Opdivo (dane na dzień 25.10.2023) [<i>adrreports.eu</i>].	71
Tab. 27. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparat Cabometyx (dane na dzień 25.10.2023) [<i>vigiaccess.org</i>].	72
Tab. 28. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparaty zawierające substancję aktywną - niwolumab (dane na dzień 25.10.2023) [<i>vigiaccess.org</i>].	73
Tab. 29. Wyniki z zakresu skuteczności leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem leku sunitynib, pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus – dane z zakresu OS i PFS.	77
Tab. 30. Wyniki z zakresu skuteczności leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem leku sunitynib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus – dane z zakresu odpowiedzi na leczenie – OR.	78
Tab. 31. Wyniki z zakresu skuteczności leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab względem leku sunitynib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab i temsyrolimus – dane z zakresu odpowiedzi na leczenie – RD.	79
Tab. 32. Wyniki pod względem punktów końcowych z zakresu jakości życia.	79
Tab. 33. Podsumowanie wyników innych analiz.	84
Tab. 34. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	90
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.10.2023.	97
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.10.2023.	99
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.10.2023.	102
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.10.2023.	102
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.10.2023.	104
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.10.2023.	105

Tab. 41. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 25.10.2023.....	105
Tab. 42. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.10.2023.....	106
Tab. 43. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 25.10.2023.	108
Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.	114
Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.....	137
Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	142
Tab. 47. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i>	149
Tab. 48. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrialsregister.eu</i>	150
Tab. 49. Kryteria włączenia i wykluczenia.	151
Tab. 50. Wyjściowe dane demograficzne.....	154
Tab. 51. Przyczyny nieukończenia badania.	156
Tab. 52. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	157
Tab. 53. Kwestionariusz FKSI-19.*	158
Tab. 54. Metodyka badań.	159
Tab. 55. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	164
Tab. 56. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (PFS i OS).	172
Tab. 57. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (odpowiedź na leczenie). .	172
Tab. 58. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	172
Tab. 59. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	172
Tab. 60. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania CheckMate 9ER dla porównania kabozantynib + niwolumab vs sunitynib.	180
Tab. 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania CheckMate 9ER dla porównania kabozantynib + niwolumabu vs sunitynib.....	180
Tab. 62. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania COMPARZ dla porównania pazopanib vs sunitynib.	182
Tab. 63. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania CheckMate 214 dla porównania niwolumabu + ipilimumabu vs sunitynib.	182
Tab. 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania CheckMate 214 dla porównania niwolumab + ipilimumabu vs sunitynib.	182
Tab. 65. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania CABOSUN dla porównania kabozantynib vs sunitynib.	183
Tab. 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania CABOSUN dla porównania kabozantynib vs sunitynib.....	183

Tab. 67. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania TemPa dla porównania temsyrolimus vs pazopanib.	184
Tab. 68. Wyniki z zakresu PFS i OS – dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek porównania pośredniego temsyrolimus vs sunitynib.	184
Tab. 69. Przeżycie wolne od progresji – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie.....	185
Tab. 70. Przeżycie całkowite – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie.	185
Tab. 71. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania TemPa dla porównania temsyrolimus vs pazopanib.	186
Tab. 72. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – dane z badania COMPARZ wykorzystane na użytek porównania pośredniego temsyrolimus vs sunitynib.....	186
Tab. 73. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie dla OR.	186
Tab. 74. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – temsyrolimus vs sunitynib – porównanie pośrednie dla RD.	186

Bibliografia

- Aldin 2023** Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 May 4;5(5):CD013798.
- Adrreports** <http://www.adrreports.eu> [dostęp: 2023.10.25].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Bosma 2022** Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, Karim S, Heng DY, Brenner DR, Lee-Ying RM. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Jan 22;37:14-26.
- Cao 2020** Cao G, Wu X, Wang Z, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(8):e034626. Published 2020 Aug 27.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Cattrini 2021** Cattrini C, Messina C, Airoldi C, Buti S, Roviello G, Mennitto A, Caffo O, Gennari A, Bersanelli M. Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Ther Adv Urol.* 2021 Oct 29;13:17562872211053189.
- Cella 2008** Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa : results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
- Cella 2009** Cella D, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. *J Oncol Pract.* 2009 Mar;5(2):66-70.
- Cella 2010** Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer.* 2010 Feb 16;102(4):658-64.
- Cella 2014** Cella D, Davis MP, Négrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Sandin R, Korytowsky B, Charbonneau C, Matczak E, Motzer RJ. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2014 Jun 15;120(12):1871-80.
- Cella 2019** Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):297-310.
- Cella 2020** Cella D., Escudier B., Ivanescu C., Mauer M., Lord-Bessen J., Gooden K. Quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: Updated results. *Annals of Oncology* 2019 30 Supplement 5 (v383-v384).

Cella 2022	Cella D, Motzer RJ, Suarez C, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Wallace JF, Simsek B, Zhang J, Ivanescu C, Apolo AB, Choueiri TK. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022 Feb;23(2):292-303.
Cella 2022b	Cella D, Motzer RJ, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Wallace J, Zhang J, Simsek B, Ivanescu C, Choueiri TK. Health-related quality of life (HRQoL) in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 9ER updated results. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022 40:6_suppl, 323-323.
CheckMate 9ER	Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żolnierek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Mar 4;384(9):829-841.
Choueiri 2015	Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
Choueiri 2017	Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Feb 20;35(6):591-597.
Choueiri 2018	Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. <i>Eur J Cancer.</i> 2018 May;94:115-125.
ChPL Cabometyx	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Cabometyx#product-information-section [dostęp: 2023.10.25].
Clinicaltrials	http://www.clinicaltrials.gov [dostęp: 2023.10.25].
Clinicaltrialsregister	http://www.clinicaltrialsregister.eu [dostęp: 2023.10.25].
Cochrane Handbook v 6.3	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
COMPARZ	Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 22;369(8):722-31. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. <i>N Engl J Med</i> 2014; 370;18: 1769 - 1770.

- Eichelberg 2015** Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol.* 2015 Nov;68(5):837-47.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- Escudier 2007** Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
- Escudier 2009** Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1280-9.
- Escudier 2010** Escudier B, Cella D, Gschwend J, Powles T, Sternberg C, Hodge R, Lau M, Neary M, Mehmud F, Eisen T. A randomized double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment-naive locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:15_suppl, TPS237-TPS237.
- Escudier 2014** Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized , controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1412-8.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- George 2019** George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, Morris MJ, Choueiri TK. Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist.* 2019 Nov;24(11):1497-1501.
- Geynisman 2022** Geynisman DM, Burotto M, Porta C, Suarez C, Bourlon MT, Huo S, Del Tejo V, Du EX, Yang X, Betts KA, Choueiri TK, McGregor B. Temporal Trends in Grade 3/4 Adverse Events and Associated Costs of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Sunitinib for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Drug Investig.* 2022 Jul;42(7):611-622.
- Hahn 2019** Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(6):708-715.
- Hilser 2023** Hilser T, Darr C, Niegisch G, Schnabel M.J, Foller S, Haeuser L, Zschaebitz S, Lewerich J, Anders-Meyn M, Ivanyi P, Schlack K, Grünwald V. Cabozantinib + nivolumab in adult patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: A retrospective, non-interventional study in a real-world cohort. *Journal of Clinical Oncology* (2023) 41:6 Supplement (628). Date of Publication: 2023

- Hudes 2007** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsyrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
- Hudes 2009** Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J. Clinical trial experience with temsyrolimus in patients with advanced renal cel carcinoma. *Semin Oncol.* 2009 Dec;36 Suppl 3:S26-36.
- Kato 2022a** Kato R, Matsuura T, Maekawa S, Kato Y, Kanehira M, Takata R, Obara W. Site-specific patterns of early response to nivolumab plus ipilimumab therapy in advanced renal cell carcinoma patients compared with tyrosine-kinase inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec;113(Pt B):109443.
- Kłak 2012** Klak A., Mińko M., Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(4): 632-638.
- Krawczyk 2023** Krawczyk K, Śladowska K, Holko P, Kawalec P. Comparative safety of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 7;14:1223929.
- Lalani 2019** Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *Eur Urol.* 2019;75(1):100-110.
- LAREB** <https://www.lareb.nl/> [dostęp: 2023.06.27].
- Manz 2020** Manz KM, Fenchel K, Eilers A, Morgan J, Wittling K, Dempke WCM. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(2):730-744.
- Mo 2021** Mo DC, Huang JF, Luo PH, Huang SX, Wang HL. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Immunol.* 2021 Nov;232:108876.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *The BMJ.* 2009;339:b2535.
- Motzer 2007** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- Motzer 2009** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- Motzer 2013** Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, CrescenzoR, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722-31.
- Motzer 2013b** Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3791-3799.

- Motzer 2018** Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.
- Motzer 2019** Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, Salman P, Escudier B, Beuselinck B, Amin A, Porta C, George S, Neiman V, Bracarda S, Tykodi SS, Barthélémy P, Leibowitz-Amit R, Plimack ER, Oosting SF, Redman B, Melichar B, Powles T, Nathan P, Oudard S, Pook D, Choueiri TK, Donskov F, Grimm MO, Gurney H, Heng DY, Kollmannsberger CK, Harrison MR, Tomita Y, Duran I, Grünwald V, McHenry MB, Mekan S, Tannir NM; CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1370-1385.
- Motzer 2022** Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking CM, Kessler ER, Gurney H, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Apolo AB, Choueiri TK. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):888-898.
- Motzer 2022b** Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, Barthélémy P, Plimack ER, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Gurney H, Kollmannsberger CK, Grimm MO, Barrios C, Tomita Y, Castellano D, Grünwald V, Rini BI, McHenry MB, Lee CW, McCarthy J, Ejzykowicz F, Tannir NM. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 2022 Jun 1;128(11):2085-2097.
- Negrier 2010** Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, Anderson S, Cihon F, Lewis J, Escudier B, Bukowski R. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol.* 2010 Sep;27(3):899-906.
- Negrier 2011** Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsyrolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):673-80.
- Niewada 2023** Niewada M, Macioch T, Konarska M, Mela A, Goszczyński A, Przekopińska B, Rajkiewicz K, Wysocki P, Krzakowski M. Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 3;13:1063178.
- Ossato 2023** Ossato A, Mengato D, Chiumente M, Messori A, Damuzzo V. Progression-Free and Overall Survival of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison of Six Combination Regimens. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 29;15(7):2029.
- Patil 2011** Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in

- patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):295-300.
- Patil 2012** Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . *Br J Cancer*. 2012 May 8;106(10):1587-90.
- Quhal 2021** Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, Schuettfort VM, Laukhtina E, Egawa S, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2021 Mar 20:S2588-9311(21)00045-6.
- Reddy 2006** Reddy K. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2006 Jun;5(1):23-5.
- Retz 2019** Retz M, Bedke J, Bögemann M, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019 Jan;107:37-45.
- Riaz 2021** Riaz IB, He H, Ryu AJ, Siddiqi R, Naqvi SAA, Yao Y, Husnain M, Narasimhulu DM, Mathew J, Sipra QUAR, Vandvik PO, Joseph RW, Liu H, Wang Z, Herasevich V, Singh P, Hussain SA, Ho TH, Bryce AH, Pagliaro LC, Murad MH, Costello BA. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2021 Apr 3:S0302-2838(21)00214-1.
- Rini 2008** Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
- Schmidt 2018** Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, Sostar J, Huang S, Marteau F. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2018 Apr;13(2):205-216.
- Sternberg 2010** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- Sternberg 2013** Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287-96.
- Tannir 2020** Tannir NM, Msaouel P, Ross JA, Devine CE, Chandramohan A, Gonzalez GMN, Wang X, Wang J, Corn PG, Lim ZD, Pruitt L, Karam JA, Wood CG, Zurita AJ. Temsyrolimus versus Pazopanib (TemPa) in Patients with Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma and Poor-risk Features: A Randomized Phase II Trial. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct;3(5):687-694.
- Tomita 2020** Tomita Y, Naito S, Sassa N, Takahashi A, Kondo T, Koie T, Obara W, Kobayashi Y, Teishima J, Takahashi M, Matsuyama H, Ueda T, Yamaguchi K, Kishida T, Shiroki R, Saika T, Shinohara N, Oya M, Kanayama HO. Sunitinib

Versus Sorafenib as Initial Targeted Therapy for mCC-RCC With Favorable/Intermediate Risk: Multicenter Randomized Trial CROSS-J-RCC. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):e374-e385.

VigiAccess

<http://www.vigiaccess.org> [dostęp: 2023.10.25].

Wallis 2018

Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulkarni GS, Shah PS, Bjarnason GA, Heng DY, Satkunasivam R, Finelli A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018 Sep;74(3):309-321.

Wang 2019

Wang J, Li X, Wu X, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine*. 2019;47:78-88.

Yang 2010

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