

Produkt leczniczy Opdivo  
(niwolumab) w skojarzeniu  
z kabozantynibem  
w pierwszej linii leczenia  
zaawansowanego lub przerzutowego  
raka nerkowokomórkowego  
o pośrednim i niekorzystnym  
rokowaniu  
– analiza kliniczna

Institut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków

Kraków, październik 2023

© Copyright by Institut Arcana a CERTARA Company



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol-Myers Squibb	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Październik 2023 r.	

### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Metodyka</li><li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li><li>▪ Selekcja badań do analizy</li><li>▪ Ekstrakcja danych</li><li>▪ Analiza wyników</li><li>▪ Opublikowane przeglądy systematyczne</li><li>▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li><li>▪ Streszczenie i wnioski</li><li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li><li>▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li><li>▪ Selekcja badań do analizy</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Koncepcja analizy</li><li>▪ Kontrola merytoryczna</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych niezany.

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Bristol-Myers Squibb  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY.....	2
SPIS TREŚCI.....	3
Indeks skrótów.....	7
STRESZCZENIE .....	9
1. Metodyka.....	15
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	15
1.2. Pytanie kliniczne.....	16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	16
1.4. Metody identyfikacji badań.....	20
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	20
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	21
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	23
1.6. Ocena jakości danych.....	23
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzną.....	23
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzną.....	24
1.7. Analiza ilościowa.....	24
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	24
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	25
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	25
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. time-to-event).....	25
1.8. Metaanaliza statystyczna.....	26
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	26
1.8.2. Analiza heterogeniczności .....	26
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	27
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich .....	27
1.8.5. Porównanie pośrednie.....	27
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	29
3. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIVO+CABO WZGLĘDEM WYBRANYCH KOMPATORÓW (NIVO+IPI I CABO) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RCC O POŚREDNIM I NIEKORZYSTNYM ROKOWANIU – ANALIZA POŚREDNIA .....	43
3.1. Cel i podejście.....	43
3.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego .....	44
3.3. Wyniki analizy pośredniej (MTC).....	50
3.3.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS).....	50
3.3.2. Przeżycie całkowite (OS).....	53

3.3.3.	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie .....	54
3.3.4.	Zgony związane z leczeniem.....	63
3.3.5.	Utrata pacjentów z leczenia ogółem .....	65
3.3.6.	Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby .....	66
3.3.7.	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem .....	68
3.3.8.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) .....	70
3.3.9.	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) .....	73
3.3.9.1.	Biegunka .....	76
3.3.9.2.	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa .....	78
3.3.9.3.	Nadciśnienie .....	81
3.3.9.4.	Zmęczenie .....	83
3.3.9.5.	Niedoczynność tarczycy .....	85
3.3.9.6.	Mdłości .....	87
3.3.9.7.	Zapalenie jamy ustnej .....	88
3.3.9.8.	Zapalenie błony śluzowej .....	90
3.3.9.9.	Zaburzenia smaku .....	93
3.3.9.10.	Anemia .....	94
3.3.9.11.	Trombocytopenia .....	97
3.3.9.12.	Zmniejszenie apetytu .....	98
3.3.9.13.	Wysypka .....	101
4.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....	104
4.1.	Cel .....	104
4.1.1.	Charakterystyka działań niepożądanych ogółem .....	104
4.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa .....	104
4.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo® .....	105
4.3.1.	Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem .....	105
4.3.1.1.	Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego .....	107
4.3.1.2.	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych .....	109
4.3.1.3.	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych .....	109
4.3.1.4.	Zalecane modyfikacja leczenia dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu – immunologiczne działania niepożądane .....	110
4.3.1.5.	Środki ostrożności specyficzne dla raka nerkowokomórkowego .....	111
4.3.1.6.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji .....	112
4.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLWMIpB, WHO-UMC i MHRA .....	112
4.5.	Ocena bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem .....	118
4.6.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	119
4.7.	Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa .....	121
5.	Ograniczenia .....	122

6. Dyskusja.....	124
6.1. Wyszukiwanie.....	124
6.2. Wybór komparatora.....	125
6.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	125
6.4. Wiarygodność wewnętrzną.....	126
6.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami.....	126
7. Załączniki.....	127
7.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.....	127
7.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla NIVO+IPI.....	127
7.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla CABO.....	128
7.4. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA.....	130
7.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	133
7.5.1. Badanie główne.....	133
7.5.2. Badanie po stronie komparatora (NIVO+IPI vs SUN).....	140
7.5.3. Badanie po stronie komparatora (CABO vs SUN).....	145
7.5.4. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2).....	148
7.5.5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg (RoB2).....	152
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	161
7.7. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu z kabozantynibem względem sunitynibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu – analiza dodatkowa.....	167
7.7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	167
7.7.2. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania.....	168
7.7.3. Charakterystyka populacji docelowej – pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC.....	168
7.7.4. Analizowane interwencje.....	169
7.7.5. Sposób przedstawienia danych/wiarygodność badania.....	169
7.7.6. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej.....	170
7.7.7. Skuteczność kliniczna.....	170
7.7.7.1. Przeżycie bez progresji (PFS).....	171
7.7.7.2. Przeżycie całkowite (OS).....	174
7.7.7.3. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie.....	176
7.7.7.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).....	181
7.7.7.5. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).....	181
7.7.7.6. Ekspozycja na badane leczenie.....	182
7.7.8. Bezpieczeństwo.....	183
7.7.8.1. Zgony związane z leczeniem.....	197
7.7.8.2. Zgony ogółem.....	197
7.7.8.3. Utrata pacjentów z leczenia.....	197

7.7.8.4.	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)	198
7.7.8.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (STRAE)	198
7.7.8.6.	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	198
7.7.8.7.	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	200
7.7.9.	Podsumowanie wyników dla porównania (NIVO+CABO vs SUN) - analiza dodatkowa	201
7.7.10.	Wnioski końcowe dla porównania (NIVO+CABO vs SUN) – analiza dodatkowa	207
7.8.	Analiza wrażliwości dla PFS w krótszym okresie obserwacji	208
7.9.	Analiza wrażliwości dla PFS i OS dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji	209
7.9.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	209
7.9.2.	Przeżycie całkowite (OS)	210
7.10.	Dodatkowa analiza jakości życia wśród pacjentów z RCC bez względu na czynnik rokowniczy (ogólna populacja badania <i>CheckMate 9ER</i> )	213
7.10.1.	Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i> )	213
7.10.1.1.	Jakość życia wg FKSI-19	214
7.10.1.2.	Jakość życia wg EQ-5D-3L	216
7.10.1.3.	Czas do pogorszenia jakości życia wg FKSI-19 oraz EQ-5D-3L	217
7.10.1.4.	Uboczne skutki leczenia wpływające na jakość życia wg FKSI-19	221
8.	Piśmiennictwo	223
8.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	223
8.2.	Analiza główna – NIVO+CABO vs SUN	224
8.3.	Analiza główna – NIVO+IPI vs SUN (porównanie pośrednie)	224
8.4.	Analiza główna – CABO vs SUN (porównanie pośrednie)	225
8.5.	Przeglądy systematyczne	226
8.6.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	226
8.7.	Dodatkowa analiza jakości życia w ogólnej populacji badania <i>CheckMate 9ER</i>	227
8.8.	Badania wyłączone z analizy dla NIVO+CABO	227
8.9.	Badania wyłączone z analizy dla NIVO+IPI	230
8.10.	Badania wyłączone z analizy dla CABO	232
9.	Spis tabel	233
10.	Spis wykresów	237

## INDEKS SKRÓTÓW

AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CABO	Kabozantynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
H2H	Porównanie bezpośrednie
HR	Hazard względny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
H2H	<i>Head-to-head</i>
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
kg	Kilogram
m	Metr
m <sup>2</sup>	Metr kwadratowy
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
min	Minuta
ml/mL	Mililitr
MTC	Analiza sieciowa
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NIVO+CABO	Niwolumab stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem
NIVO+IPI	Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	Prawdopodobieństwo
PL	Program Lekowy
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

RCC	Rak nerkowokomórkowy
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i> )
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i> )
SUN	Sunitynib
TRAE/TEAEs	Zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	Versus
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i> )



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów rokowniczych IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Zleceniodawca wnioskuję o dodanie powyższego wskazania dla produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) [18].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego oraz zgodna z proponowanym programem lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [13].

Komparatorem dla produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> (niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) będzie:

- Terapia skojarzona zawierająca niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI);
- Kabozantynib stosowany w monoterapii (CABO).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danych wskazaniach [17, 16], jak i zalecenia wytycznych AOTMT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Szczegółowe dane dotyczące uzasadnienia wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla niwolumabu [2].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb.

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup>, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

W przypadku porównania pośredniego przeprowadzono meta-analizę sieciową (ang. *Mixed Treatment Comparison, MTC*) umożliwiającą porównanie wielu interwencji poprzez jednoczesne wykorzystanie dowodów pośrednich i bezpośrednich. Modele MTC, zgodne z powszechnie akceptowanym podejściem [20, 21], zaimplementowano w programie R-4.1.3 z wykorzystaniem pakietu *gemtc* i symulacyjnego modułu *JAGS*.

## Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (OVID)*, *Embase (OVID)* i *Cochrane Library (OVID)* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Ostatnie wyszukiwanie w medycznych bazach danych dla interwencji ocenianej (NIVO+CABO) oraz komparatorów pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego (NIVO+IPI i CABO) przeprowadzono 25.09.2023r. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (NIVO+CABO) w rejestrach badań klinicznych przeprowadzono do dnia 26.09.2023 roku.

### Wyniki wyszukiwania – przeglądy systematyczne

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Założono, iż w ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2022 roku.

W pierwszej kolejności poszukiwano opracowań wtórnych, w których oprócz danych dla ogólnej populacji pacjentów z RCC, dostępne były również dane dla populacji wnioskowanej, czyli pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zaawansowanego lub przerzutowego RCC. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne w których uwzględniono dane dotyczące skuteczności klinicznej terapii, w zależności od czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami IMDC: *Aldin 2023* [47], *Bosma 2022* [49], *Lalani 2022* [52]. Należy zaznaczyć, iż tylko w jednym z przeglądów tj. *Aldin 2023* oprócz danych dla populacji ogółem, przedstawiono również dane dotyczące efektywności klinicznej m.in. NIVO+CABO z uwzględnieniem czynników rokowniczych RCC (pośrednie i niekorzystne rokowanie - populacja docelowa). Dodatkowo, przeanalizowano najnowsze przeglądy systematyczne (tj. od 2022 roku), analizujące efektywność kliniczną opcji terapeutycznych wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC, w których uwzględniono również wyniki badania *CheckMate 9ER*, w szerszej niż wnioskowana populacji chorych, tj. pacjenci z RCC bez względu na czynniki rokownicze (populacja ogółem): *Farrukh 2023* [48], *Nocera 2022* [50], *Zhang 2022* [51].

### Wyniki wyszukiwania – badania kliniczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone bez załączenia próby, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną NIVO+CABO vs SUN w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC – badanie *CheckMate 9ER* [23-30].

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w postaci schematu NIVO+CABO z komparatorami uznanymi za adekwatne dla NIVO+CABO – nivolumabem stosowanym w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz kabozantynibem stosowanym w monoterapii (CABO) w docelowej populacji chorych.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania publikacji dla NIVO+IPI oraz CABO, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej dla NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI oraz CABO) przez wspólną grupę referencyjną z zastosowaniem metody meta-analizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison, MTC*).

Poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogennych względem badania dla NIVO+CABO, zarówno pod względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego dla NIVO+CABO vs NIVO+IPI oraz NIVO+CABO vs CABO przez wspólną grupę referencyjną (SUN).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania kliniczne umożliwiającego przeprowadzenie analizy pośredniej dla NIVO+CABO vs NIVO+IPI oraz CABO z wykorzystaniem następujących prób klinicznych:

- W ramieniu NIVO+IPI (NIVO+IPI vs SUN): badania *CheckMate 214* [32, 38, 39];
- W ramieniu CABO (CABO vs SUN): badanie *Cabosun* [43, 44].

Zdaniem autorów niniejszego przeglądu zasadne było również uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa dla NIVO+CABO pochodzących z retrospektywnego badania obserwacyjnego *Hilsner 2023* [59], które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu, a poszerzało zakres dowodów na temat profilu bezpieczeństwa NIVO+CABO.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę działań/zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest możliwe podczas terapii niwolumabem na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo®. Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWiMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

## Wyniki analizy głównej

### PORÓWNANIE POŚREDNIE: NIVO+CABO względem wybranych komparatorów (NIVO+IPI oraz CABO)

W oparciu o szczegółową analizę odnalezionych dowodów naukowych pod kątem heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej zidentyfikowano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) względem wybranych komparatorów, czyli NIVO+IPI oraz CABO w monoterapii przez wspólną grupę referencyjną (sunitynib).

Dla każdego z badań zakwalifikowanych do analizy sieciowej dostępne były dane w kilku różnych okresach obserwacji.

[Redacted text block]

#### Podjęcie do przeprowadzenia analizy sieciowej

W pośredniej ocenie skuteczności klinicznej analizowanych interwencji (analiza MTC) uwzględniono dane dotyczące najbardziej zbliżonych pod kątem definicji oraz sposobu przedstawienia danych punktów końcowych, jak również okresów obserwacji, dla których dostępne były dane w populacji docelowej, tj. pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o rokowaniu od pośredniego do niekorzystnego zgodnie z klasyfikacją IMDC.

Ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniach włączonych do analizy pośredniej, w ocenie bezpieczeństwa terapii NIVO+CABO oraz NIVO+IPI, autorzy badania *CheckMate9ER* i *CheckMate 9ER* uwzględnili dane dla populacji ogółem, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W związku z powyższym, analizowana w ramach bezpieczeństwa populacja jest szersza względem populacji wnioskowanej, tj. pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na status rokowniczy wg IMDC. Natomiast populację ogólną badania Cabosun, włączonego do porównania pośredniego stanowią pacjenci z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC (zgodnie z populacją docelową).

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) ocena efektywności klinicznej dla porównania uwzględniającego wyniki dla NIVO+CABO vs wybrane komparatory, wskazuje, iż:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest niwolumab (produkt leczniczy Opdivo<sup>®</sup>) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, wykazała, że niwolumab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> w skojarzeniu z kabozantynibem należały biegunka, uczucie zmęczenia, zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia oraz nudności (>30% pacjentów);
- Na podstawie informacji przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego do działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagających podania dużych dawek kortykosteroidów należały: zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie/zaburzenie czynności nerek, endokrynopatie oraz zdarzenia w obrębie skóry;
- Wyniki krótkoterminowego (8,3 mies.) retrospektywnego badania obserwacyjnego *Hilser 2023r.* wskazują iż 29,9% pacjentów leczonych NIVO+CABO z zaawansowanym lub przerzutowym RCC wymagało zmiany lub redukcji dawkowania, natomiast zdarzenia niepożądane obserwowano u 82,1% pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zwiększenie poziomu aminotransferaz wątrobowych (40,3%), biegunka (22,4%) oraz zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej (20,9%);
- W wyniku przeszkania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup>, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.
- Na stronie MHRA odnaleziono informacje, iż do najczęściej stosowanych zdarzeń niepożądanych w związku z leczeniem Opdivo<sup>®</sup> należała biegunka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Opdivo<sup>®</sup> w ramach WHO *Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia.
- Na stronach FDA oraz URPLWMPB nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup>.

Dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Opdivo<sup>®</sup> stosowanym w skojarzeniu z kabozantynibem skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożdanymi. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że niwolumab (Opdivo<sup>®</sup>) stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z przebiegiem choroby.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [16, 17].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P – *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C – *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) w porównaniu do terapii skojarzonej zawierającej niwolumab i ipilimumab (NIVO+IPI) oraz monoterapii kabozantynibem (CABO) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów rokowniczych IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego oraz zgodna z proponowanym programem lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem nerki nerki (ICD-10: C64)” [13].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb.

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.



Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia				
Populacja	<p>Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC) z komponentą jasnokomórkową (ang. <i>clear cell component</i>) o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [13].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia				
Interwencja	<p>Dawkowanie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [11].</p> <p><b>Dawkowanie ocenianych interwencji (NIVO+CABO):</b></p> <p>Zalecana dawka niwolumabu wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie w skojarzeniu z 40 mg kabozantynibu podawanego doustnie raz na dobę.</p> <table border="1"> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut</td> </tr> <tr> <td>Kabozantynib</td> <td>40 mg raz na dobę</td> </tr> </table>	Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut	Kabozantynib	40 mg raz na dobę	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut					
Kabozantynib	40 mg raz na dobę					
Komparatory	<p>Dawkowanie zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL).</p> <p>♦ <b>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI):</b></p> <p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek.</p> <p>Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub</li> <li>▪ 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC) [11].</li> </ul> <p>▪ <b>Kabozantynib (CABO):</b></p> <p>Zalecana dawka produktu wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności [12].</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia				
Punkty końcowe+±	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie bez progresji (PFS);</li> <li>▪ Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>▪ Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>▪ Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony związane z leczeniem;</li> <li>▪ Utrata pacjentów z leczenia ogółem;</li> <li>▪ Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby;</li> <li>▪ Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [TRAE];</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia				

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz <math>\geq 3</math> stopnia) [TRAE].</li> <li>▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT);</li> <li>▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne. W ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2022 roku;</li> <li>▪ W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeśli dostępne).</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>▪ Badania opublikowane wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdy te prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań<sup>4</sup></li> </ul>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

<sup>4</sup>W przypadku braku danych dotyczących efektywności stosowania niwolumabu z kabozantynibem w analizowanej populacji pacjentów, dopuszczono możliwość włączenia danych naukowych dla populacji szerszej niż wnioskowana (populacja ogółem, bez względu na czynniki rokownicze – jeśli zasadne); <sup>5</sup> Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim; <sup>6</sup> Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Dane z zakresu efektywności klinicznej dla niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** - opublikowane przeglądy systematyczne, w pierwszej kolejności spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanej interwencji. Dodatkowo uwzględniono przeglądy systematyczne dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów (populacja ogółem - bez względu na czynniki rokownicze). Założono, iż w ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2022 roku.
- **Efektywność praktyczna niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO)** - dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne).
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
  - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo<sup>®</sup>;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
  - dane pochodzące z dodatkowych badań (randomizowanych lub nierandomizowanych) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w analizowanym wskazaniu terapeutycznym – jeśli są dostępne;

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania oraz biorąc pod uwagę powyższe kryteria zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte, równoległe, wieloośrodkowe badanie kliniczne – *CheckMate 9ER*, porównujące efektywność kliniczną NIVO+CABO vs sunitynib (SUN) wśród dorosłych pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową, w tym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną NIVO+IPI oraz CABO w monoterapii w analizowanej populacji docelowej. Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań<sup>1</sup> [16], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanej interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne).

Badanie *ChekMate 9ER* stanowi jedyne źródło danych dla wnioskowanej populacji docelowej, w którym komparatorem dla NIVO+CABO jest monoterapia sunitynibem. W związku z powyższym, w ramach wyszukiwania publikacji pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego poszukiwano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne czyli sunitynib.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS) – porównanie pośrednie

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC) z komponentą jasnokomórkową (ang. <i>clear cell component</i> ) o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.  Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [11].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Dawkowanie zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL).  ♦ <b>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI):</b> Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub</li> <li>▪ 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC) [11].</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kabozantynib (CABO):</b> Zalecana dawka produktu wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

<sup>1</sup> tj. w celu przedstawienia porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	toksyczności. [12]	
Komparator	Sunitynib - w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe*	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie bez progresji (PFS);</li> <li>Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony związane z leczeniem;</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia ogółem;</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby;</li> <li>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [TRAE];</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz <math>\geq 3</math> stopnia) [TRAE].</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w języku polskim lub angielskim</li> <li>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdy te prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań dla poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

\*W ramach analizy pośredniej w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji uwzględnione zostaną punkty końcowe zbieżne pod kątem definicji, sposobu przedstawienia danych oraz okresu obserwacji względem punktów końcowych analizowanych w ramach porównania H2H (NIVO+CABO vs SUN).

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Opdivo<sup>®</sup> (niwolumab) stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerki komórkowego z komponentą jasnokomórkową. W pierwszej kolejności poszukiwano doniesień naukowych analizujących efektywność terapii RCC w populacji docelowej czyli wśród pacjentów z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem zgodnie z kryteriami IMDC.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:

- Medline (przez OVID);
- EMBASE (przez OVID);
- The Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers of Systematic Review, Cochrane Clinical Answers (OVID).

Strategię wyszukiwania publikacji zamieszczono w załączniku (Rozdział 7.1, 7.2.).

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (nivolumab plus kabozantynib) przeprowadzono w dniu: 25 września 2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR], którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR]. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez OVID;
  - Cochrane Library przez Ovid
  - EMBASE przez Ovid;
- b) rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR], a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: [REDAKTOR]).

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (NIVO+CABO) oraz komparatorów (NIVO+IPI i CABO) przeprowadzono w dniu 25 września 2023 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 7.1, 7.2).

#### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMIt).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (nivolumab w skojarzeniu z kabozantynibem) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *(renal cell carcinoma) AND (nivolumab and cabozantinib)* lub *(nivolumab and cabozantinib) AND (RCC)*, uzyskując odpowiednio 20 i 7 rekordów.

Zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu, które scharakteryzowano poniżej.

Tabela 3. Badanie dla NIVO+CABO zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 26.09.2023r.)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT 03141177 EudraCT Number: 2017-000759-20	RCT, bez zaślepienia III fazy/ Trwające	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym RCC (N=571)	NIVO+CABO vs SUN	Badanie <i>CheckMate 9ER</i> (badanie opublikowane). Włączone do analizy głównej raportu
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000759-20/PL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000759-20/PL</a> <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03141177?cond=Renal%20Cell%20Carcinoma&amp;intr=nivolumab%20and%20cabozantinib&amp;page=1&amp;rank=7">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03141177?cond=Renal%20Cell%20Carcinoma&amp;intr=nivolumab%20and%20cabozantinib&amp;page=1&amp;rank=7</a>				

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (RoB-2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [2].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [7].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku.

## 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].



### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH – number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

### 1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane „z poziomu pacjenta”, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochrane oraz  $I^2$  [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 10].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

### 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1). W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ ;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

### 1.8.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego.

Meta-analiza sieciowa (*Mixed Treatment Comparison, MTC*) umożliwia porównanie wielu interwencji poprzez jednoczesne wykorzystanie dowodów pośrednich i bezpośrednich. Metoda ta pozwala na uwzględnienie w analizie większej liczby danych niż w przypadku zwykłego porównania pośredniego, co może zmniejszyć niepewności oszacowań. Kluczowym założeniem metaanalizy sieciowej jest spójność dowodów bezpośrednich i pośrednich [19]. Niespełnienie tego założenia może wpłynąć na wyniki analizy i podważać ich wiarygodność. Modele MTC, zgodne z powszechnie akceptowanym podejściem [20, 21], zaimplementowano w programie R-4.1.3 z wykorzystaniem pakietu gemtc i symulacyjnego modułu JAGS.

Rozkłady a priori dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu tzn. oszacowania parametrów (rozkłady a posteriori) dopasowywały się do informacji zawartej w zbiorze danych wejściowych. Dla każdej sieci wygenerowano cztery niezależne łańcuchy o długości 300 000 iteracji, z czego odrzucano początkowe 100 000 (faza osiągania zbieżności) i zachowywano co 10. Tym samym dla każdego parametru rozkład a posteriori był wynikiem realizacji 80 000 iteracji (4 x 20 000).

Dla każdego porównania włączono do sieci tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące daną parę leków. Dlatego ze względu na rzadkie dane dla każdego punktu końcowego przeprowadzono analizę według modelu efektów stałych (*fixed effect*). Model efektów losowych (*random-effects*) generował oszacowania znacznie mniej precyzyjne niż oszacowania z badań bezpośrednich, więc zgodnie z zaleceniami Cochrane, opieranie decyzji na tych wynikach nie jest właściwe i w takim wypadku zaleca się wybór modelu efektów stałych [22].

Danymi wejściowymi do modelu były oszacowane w poszczególnych badaniach miary efektu (HR lub OR) przyjęte w skali logarymicznej wraz z ich błędami standardowymi obliczonymi na podstawie przedziałów ufności. W modelu założyliśmy rozkład normalny dla logarytmu efektu i wykorzystaliśmy identycznościową funkcją wiążącą. Dane wyjściowe modelu to oszacowane HR lub OR wraz z 95% przedziałami wiarygodności, wykresy forest plot wizualizujące te wyniki, a także wykresy SUCRA porównujące zabiegi poprzez ich rankingowanie.

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Medline (via OVID)*;
- *Embase (via OVID)*;
- *Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers of Systematic Review, Cochrane Clinical Answers (OVID))*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniu 25 września 2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

### Wyszukiwanie przeglądów systematycznych

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

Założono, iż w ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2022 roku.

W pierwszej kolejności poszukiwano opracowań wtórnych, w których oprócz danych dla ogólnej populacji pacjentów z RCC, dostępne były również dane dla populacji wnioskowanej, czyli pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zaawansowanego lub przerzutowego RCC.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne w których uwzględniono dane dotyczące skuteczności klinicznej terapii, w zależności od czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami IMDC:

- *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 metaanalysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 5. Art. No.: CD013798. [47]*
- *Bosma 2022: Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, Karim S, Heng DYC, 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 [49].*
- *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 [52].*

Należy zaznaczyć, iż w jednym z przeglądów tj. *Aldin 2023* przedstawiono również dane dotyczące efektywności klinicznej m.in. NIVO+CABO z uwzględnieniem czynników rokowniczych RCC (pośrednie i niekorzystne rokowanie - populacja docelowa).

Dodatkowo, przeanalizowano najnowsze przeglądy systematyczne opublikowane od 2022 roku, analizujące efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC, w których uwzględniono również wyniki badania *CheckMate 9ER* w szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, tj. pacjenci z RCC bez względu na czynniki rokownicze (populacja ogółem):

- **Farrukh 2023:** Farrukh M, Ali MA, Naveed M, Habib R, Khan H, Kashif T, Zubair H, Saeed M, Butt SK, Niaz R, Garg I, Fatima A, Aiman W. Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Trials. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2023 Apr 4;16(3):170-185. [48]
- **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. *J Urol.* 2022 Jan;207(1):16-24. [50]
- **Zhang 2022:** Zhang, S., Xu, X., Chen, J., Zhang, Z. and Liu, F. Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology.* 2022. 2022 [51]

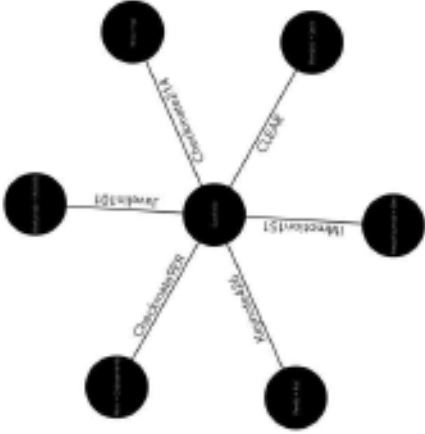
W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. Przegląd systematyczny *Aldin 2023* charakteryzował się wysoką jakością metodologiczną w skali AMSTAR. Pozostałe przeglądy charakteryzowały się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 7.6).

Tabela 4. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Aldin 2023)

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Aldin 2022 [47]</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Brak finansowania ze względu na podtyp badania: IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena i porównanie korzyści i ryzyka związanego z terapiami pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym RCC oraz stworzenie klinicznie istotnego rankingu terapii.</p> <p><b>Intencje:</b> Terapia celowana lub immunoterapia (m.in. NIVO+CABO, NIVO+ipi, awelumab +aktylenib, pembrolizumab+aktylenib, atezolizumab +bevacyzumab, pembrolizumab+lenwatinib, CABO lub pazopanib)</p> <p><b>Komparatory:</b> Głównie sunitynib</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <b>Skuteczność:</b> przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, jakość życia, czas do kolejnej terapii.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), wyczerpanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ badania: Badania RCT</li> <li>• Przeszukiwane bazy: Medline, Central, EMBASE, abstrakty konferencyjne</li> <li>• Język: Bez ograniczeń</li> <li>• Kryteria wyłączenia: Podano.</li> </ul> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 9 lutego 2022r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> Wysoka</p>	<p><b>Populacja:</b> Pierwsza linia leczenia zaawansowanego RCC. Ocena przeprowadzona z uwzględnieniem czynników rokowniczych (tam gdzie było to możliwe).</p> <p><b>Intencje:</b> Terapia celowana lub immunoterapia (m.in. NIVO+CABO, NIVO+ipi, awelumab +aktylenib, pembrolizumab+aktylenib, atezolizumab +bevacyzumab, pembrolizumab+lenwatinib, CABO lub pazopanib)</p> <p><b>Komparatory:</b> Głównie sunitynib</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <b>Skuteczność:</b> przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, jakość życia, czas do kolejnej terapii.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), wyczerpanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ badania: Badania RCT</li> <li>• Przeszukiwane bazy: Medline, Central, EMBASE, abstrakty konferencyjne</li> <li>• Język: Bez ograniczeń</li> <li>• Kryteria wyłączenia: Podano.</li> </ul> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 9 lutego 2022r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> Wysoka</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Spośród 55 zidentyfikowanych badań, do analizy włączono 36 badań RCT obejmujących łącznie 15 177 pacjentów.</p> <p>Do przeglądu zakwalifikowano badanie CheckMate 9ER prezentujące wyniki dla mediany obserwacji wynoszącej 23,5 miesiąca i 18,1 mies (dane dot. bezpieczeństwa).</p> <p>Analizowano efektywność kliniczną 22 leków stosowanych w 17 różnych kombinacjach.</p> <p><b>Wyniki – Skuteczność kliniczna</b></p> <p><b>OS:</b> Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO wyniki dotyczące poprawy OS wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem są niepewne. Natomiast w przypadku pośredniego i niekorzystnego rokowania RCC obserwowano znaczącą poprawę względem SUN.</p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wg rankingu SUCRA w populacji ogółem uzyskało porównanie LEN+PEM (83%).</p> <p>W populacji pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC najwyższe w rankingu znalazło się porównanie NIVO+CABO (82%), następnie LEN+PEM.</p> <p><b>PFS:</b> W przypadku korzystnej grupy ryzyka wg IMDC, NIVO+CABO poprawia PFS. W przypadku pośredniego i niekorzystnego rokowania prawdopodobnie poprawia PFS względem SUN w monoterapii.</p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wg rankingu SUCRA w populacji ogółem uzyskało porównanie LEN+PEM (98%), następnie CABO (92%), LEN+EVE (87%) i PEM+AXI (86%).</p> <p>CABO, LEN+PEM, AVE+AXI i NIVO+CABO.</p> <p><b>Wyniki – Bezpieczeństwo</b></p> <p>Odnotowano zbliżone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramionach NIVO+CABO, AVE+AXI i PAZ względem SUN. Brak danych dla porównania PEM+AXI i NIVO+ipi. LEN+PEM zwiększa nieznacznie ryzyko zdarzeń niepożądanych względem SUN. Brak pewności co do efektu terapii CABO w zakresie zdarzeń niepożądanych.</p>

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
			<p>Prawdopodobieństwo bycia najęszą terapią w rankingu w zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia dla NIVO+CABO wynosi 2,9%.</p> <p>Figure 24. Forest plot for atezizumab (Figure 24: atezizumab group combined). Subnet 1: Different treatment combinations (IC0). Treatments are ordered by P-value (ascending).</p> <table border="1"> <caption>Approximate data from Figure 24 forest plot</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Combination</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>AVE</td><td>0.27 (0.45, 0.74)</td></tr> <tr><td>AVE+BEZ</td><td>6.08 (2.87, 12.87)</td></tr> <tr><td>AVE+AXI</td><td>3.22 (1.92, 5.35)</td></tr> <tr><td>AVE+AXI+LBN</td><td>1.06 (0.82, 1.36)</td></tr> <tr><td>AVE+LBN</td><td>1.06 (0.82, 1.36)</td></tr> <tr><td>AVE+AXI+LBN+VE</td><td>1.04 (0.82, 1.31)</td></tr> <tr><td>AVE+LBN+VE</td><td>1.07 (0.87, 1.31)</td></tr> <tr><td>AVE+AXI+LBN+VE</td><td>1.18 (0.97, 1.40)</td></tr> </tbody> </table>	Treatment Combination	OR (95% CI)	AVE	0.27 (0.45, 0.74)	AVE+BEZ	6.08 (2.87, 12.87)	AVE+AXI	3.22 (1.92, 5.35)	AVE+AXI+LBN	1.06 (0.82, 1.36)	AVE+LBN	1.06 (0.82, 1.36)	AVE+AXI+LBN+VE	1.04 (0.82, 1.31)	AVE+LBN+VE	1.07 (0.87, 1.31)	AVE+AXI+LBN+VE	1.18 (0.97, 1.40)
Treatment Combination	OR (95% CI)																				
AVE	0.27 (0.45, 0.74)																				
AVE+BEZ	6.08 (2.87, 12.87)																				
AVE+AXI	3.22 (1.92, 5.35)																				
AVE+AXI+LBN	1.06 (0.82, 1.36)																				
AVE+LBN	1.06 (0.82, 1.36)																				
AVE+AXI+LBN+VE	1.04 (0.82, 1.31)																				
AVE+LBN+VE	1.07 (0.87, 1.31)																				
AVE+AXI+LBN+VE	1.18 (0.97, 1.40)																				
Konkluzje			<p>Przeprowadzona przez autorów przeglądu Aldin 2023 analiza wskazuje, iż skojarzenie NIVO+CABO stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji leczenia w zakresie przeżycia całkowitego w ogólnej populacji pacjentów, oraz najęszą opcję terapeutyczną wśród osób z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC. W przypadku PFS, skojarzenie NIVO+CABO podobnie jak CABO, LBN+PEM, AVE+AXI stanowi skuteczniejszą względem SUN opcję terapeutyczną wśród pacjentów z zaawansowanym RCC.</p> <p>AVE - awelumab; AXI - aksytynib; LBN - lenwatinib; PEM - pemtr olumab; NIVO - nivolumab; CABO - kabozantinib; IPI - ipilimumab</p>																		
Tabela 5. Tabela kryteria zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Bosma 2022)																					
Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
Bosma 2022 [49]	<p>Cel: Przegląd systematyczny z analizą ścieżową w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC</p> <p>Synteza wyników: Ilściowa, przegląd systematyczny z statystyczną agregacją danych;</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do czerwca 2021r.</p>	<p>Populacja: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC</p> <p>Intencje: Terapie skojarzone z wykorzystaniem immunoterapii (NIVA-CABO, NIVO+IPI, awelumab + aksytynib, pemtr olumab+aksytynib, atezolizumab +bevacyzumab, pemtr oli zumab+lenwatinib)</p> <p>Komparatorzy: Sunitynib</p> <p>Punkty końcowe:</p>	<p>Włączone badania: Włączono 6 badań RCT obejmujących łącznie 5121 pacjentów.</p>																		



Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Skuteczność: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie, jakość życia</p> <p>Krytycznie niska</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane (AEs), wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepołączonych</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ badania: Badania RCT</li> <li>• Przeszukwane bazy: Medline (Ovid), EMBASE, Cochrane library, Web of Science, abstrakty konferencyjne</li> <li>• Języki: Nie podano</li> <li>• Kryteria wyłączenia: Podano.</li> </ul>		<p><b>Wyniki – Skuteczność kliniczna</b></p> <p>Skojarzenie NIVO+CABO to terapia która uzyskała najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą w zakresie OS w populacji ITT wg rankingu SURIA (prawdopodobieństwo wynosi 82%). Skojarzenie AVEL+AXI uzyskało najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wg SUCRA w populacji z RCC z korzystnym rokowaniem, terapia PEMBRO+AXI w populacji z umiarkowanym ryzykiem, natomiast PEMBRO+LENV wśród pacjentów z niekorzystnym rokowaniem RCC.</p> <p>Skojarzenie PEMBRO+LENV uzyskało najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS) w populacji ogółem oraz w zakresie ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR).</p> <p>Skojarzenie NIVO+CABO okazało się jedną z najskuteczniejszych terapii (66-75%) względem PEMBRO+LENV (44-85%) i NIVO+IP1 (65%-93%) w zakresie jakości życia względem innych ocenianych terapii.</p>

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																																																																																											
			<p><b>Wyniki – Bezpieczeństwo</b></p> <p>Najwyższy wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia obserwowano w ramieniu PEMBRO+LENV (95%) oraz NIVO+CABO (83%). Niemniej jednak w grupie NIVO+CABO odnotowano niższy wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (2%).</p>																																																																																																																																																																											
			<p><b>Kluczowe dane dotyczące efektywności klinicznej</b></p> <p><b>Przebieg całkowity (OS), przetrwanie bez progresji choroby (PFS), wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), jakość życia, zdarzenia niepożądane</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>ITT (n)</th> <th>Survival Benefit (p-value)</th> <th>Median OS (months)</th> <th>Median PFS (months)</th> <th>Median CR (months)</th> <th>Median OS (months)</th> <th>Median PFS (months)</th> <th>Median CR (months)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>CAPOHEB 214 (N=233)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivo+Lenv + P</td> <td>100</td> <td>128 (22)</td> <td>338 (83)</td> <td>61 (18)</td> <td>75</td> <td>62 (24.9)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Lenv+P</td> <td>133</td> <td>124 (22)</td> <td>333 (82)</td> <td>80 (18)</td> <td>72</td> <td>62 (21.4)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td><b>CAPOHEB 214 (N=233)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivo+Lenv + CABO</td> <td>642</td> <td>642 (21)</td> <td>271 (84)</td> <td>72 (18)</td> <td>72</td> <td>62 (24.9)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Lenv+CABO</td> <td>644</td> <td>644 (21)</td> <td>270 (82)</td> <td>71 (18)</td> <td>78</td> <td>61 (27.9)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td><b>CAPOHEB 214 (N=233)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivo+Lenv + CABO</td> <td>323</td> <td>14 (21)</td> <td>180 (80)</td> <td>61 (18)</td> <td>77</td> <td>52 (24.9)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Lenv+CABO</td> <td>321</td> <td>12 (21)</td> <td>180 (80)</td> <td>68 (21)</td> <td>71</td> <td>61 (24.9)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td><b>CAPOHEB 214 (N=233)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivo+Lenv + CABO</td> <td>632</td> <td>128 (22)</td> <td>236 (80)</td> <td>60 (13)</td> <td>71</td> <td>62 (30.8)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Lenv+CABO</td> <td>630</td> <td>131 (21)</td> <td>240 (87)</td> <td>62 (21)</td> <td>75</td> <td>61 (24.9)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td><b>CAPOHEB 214 (N=233)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivo+Lenv + CABO</td> <td>644</td> <td>644 (21)</td> <td>311 (88)</td> <td>64 (21)</td> <td>73</td> <td>62 (34.8)</td> <td>3.4</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Lenv+CABO</td> <td>641</td> <td>641 (21)</td> <td>310 (88)</td> <td>61 (21)</td> <td>78</td> <td>60 (34.8)</td> <td>3.4</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td><b>CAPOHEB 214 (N=233)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivo+Lenv + CABO</td> <td>325</td> <td>146 (21)</td> <td>180 (80)</td> <td>33 (19)</td> <td>72</td> <td>54 (34.8)</td> <td>2.9</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Lenv+CABO</td> <td>317</td> <td>124 (21)</td> <td>180 (80)</td> <td>37 (18)</td> <td>77</td> <td>61 (24.8)</td> <td>3.5</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	ITT (n)	Survival Benefit (p-value)	Median OS (months)	Median PFS (months)	Median CR (months)	Median OS (months)	Median PFS (months)	Median CR (months)	<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>									Nivo+Lenv + P	100	128 (22)	338 (83)	61 (18)	75	62 (24.9)	3.5	58	Lenv+P	133	124 (22)	333 (82)	80 (18)	72	62 (21.4)	3.5	58	<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>									Nivo+Lenv + CABO	642	642 (21)	271 (84)	72 (18)	72	62 (24.9)	3.5	58	Lenv+CABO	644	644 (21)	270 (82)	71 (18)	78	61 (27.9)	3.5	58	<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>									Nivo+Lenv + CABO	323	14 (21)	180 (80)	61 (18)	77	52 (24.9)	3.5	58	Lenv+CABO	321	12 (21)	180 (80)	68 (21)	71	61 (24.9)	3.5	58	<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>									Nivo+Lenv + CABO	632	128 (22)	236 (80)	60 (13)	71	62 (30.8)	3.5	58	Lenv+CABO	630	131 (21)	240 (87)	62 (21)	75	61 (24.9)	3.5	58	<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>									Nivo+Lenv + CABO	644	644 (21)	311 (88)	64 (21)	73	62 (34.8)	3.4	58	Lenv+CABO	641	641 (21)	310 (88)	61 (21)	78	60 (34.8)	3.4	58	<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>									Nivo+Lenv + CABO	325	146 (21)	180 (80)	33 (19)	72	54 (34.8)	2.9	58	Lenv+CABO	317	124 (21)	180 (80)	37 (18)	77	61 (24.8)	3.5	58
Treatment	ITT (n)	Survival Benefit (p-value)	Median OS (months)	Median PFS (months)	Median CR (months)	Median OS (months)	Median PFS (months)	Median CR (months)																																																																																																																																																																						
<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>																																																																																																																																																																														
Nivo+Lenv + P	100	128 (22)	338 (83)	61 (18)	75	62 (24.9)	3.5	58																																																																																																																																																																						
Lenv+P	133	124 (22)	333 (82)	80 (18)	72	62 (21.4)	3.5	58																																																																																																																																																																						
<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>																																																																																																																																																																														
Nivo+Lenv + CABO	642	642 (21)	271 (84)	72 (18)	72	62 (24.9)	3.5	58																																																																																																																																																																						
Lenv+CABO	644	644 (21)	270 (82)	71 (18)	78	61 (27.9)	3.5	58																																																																																																																																																																						
<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>																																																																																																																																																																														
Nivo+Lenv + CABO	323	14 (21)	180 (80)	61 (18)	77	52 (24.9)	3.5	58																																																																																																																																																																						
Lenv+CABO	321	12 (21)	180 (80)	68 (21)	71	61 (24.9)	3.5	58																																																																																																																																																																						
<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>																																																																																																																																																																														
Nivo+Lenv + CABO	632	128 (22)	236 (80)	60 (13)	71	62 (30.8)	3.5	58																																																																																																																																																																						
Lenv+CABO	630	131 (21)	240 (87)	62 (21)	75	61 (24.9)	3.5	58																																																																																																																																																																						
<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>																																																																																																																																																																														
Nivo+Lenv + CABO	644	644 (21)	311 (88)	64 (21)	73	62 (34.8)	3.4	58																																																																																																																																																																						
Lenv+CABO	641	641 (21)	310 (88)	61 (21)	78	60 (34.8)	3.4	58																																																																																																																																																																						
<b>CAPOHEB 214 (N=233)</b>																																																																																																																																																																														
Nivo+Lenv + CABO	325	146 (21)	180 (80)	33 (19)	72	54 (34.8)	2.9	58																																																																																																																																																																						
Lenv+CABO	317	124 (21)	180 (80)	37 (18)	77	61 (24.8)	3.5	58																																																																																																																																																																						



Przebieg terapeutyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><b>(A)</b> OER (steroidalna)</p> <p><b>(B)</b> OER (niesteroidalna)</p> <p><b>(C)</b> OER (niesteroidalna)</p>	<p><b>(D)</b> PRO EQ-SD</p> <p><b>(E)</b> PRO EQ-SD</p> <p><b>(F)</b> PRO EQ-SD</p>
		<p><b>(G)</b> PRO EQ-SD</p> <p><b>(H)</b> PRO EQ-SD</p> <p><b>(I)</b> PRO EQ-SD</p>	<p><b>(J)</b> PRO EQ-SD</p> <p><b>(K)</b> PRO EQ-SD</p> <p><b>(L)</b> PRO EQ-SD</p>

Fig. 4 – Skośno danych dotyczących wyników testów immunologicznych i testów laboratoryjnych dla każdej populacji: (A) OER dla populacji bez przerzutów, (B) OER dla populacji z przerzutami, (C) OER dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego; (D) OER dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego i z przerzutami w innych częściach ciała; (E) OER dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego i z przerzutami w innych częściach ciała; (F) OER dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego i z przerzutami w innych częściach ciała

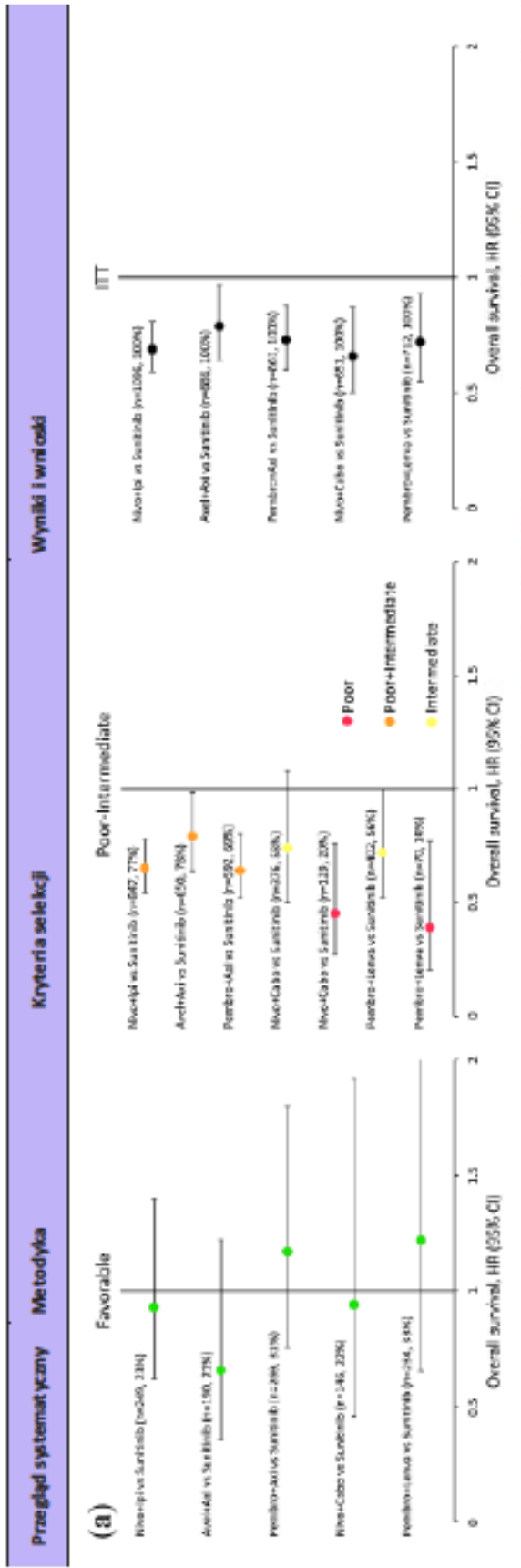
Jakobów, błąd wiarygodny: 0,18

Fig. 5 – Skośno danych dotyczących jakości życia i wskaźnika jakości życia dla każdej populacji: (A) PRO EQ-SD dla populacji bez przerzutów, (B) PRO EQ-SD dla populacji z przerzutami, (C) PRO EQ-SD dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego; (D) PRO EQ-SD dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego i z przerzutami w innych częściach ciała; (E) PRO EQ-SD dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego i z przerzutami w innych częściach ciała; (F) PRO EQ-SD dla populacji z przerzutami w regionie pęcherza moczowego i z przerzutami w innych częściach ciała

Przebieg diagnostyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Konkluzje	Przeprowadzona przez autorów przeglądu Boz mo 2022 metaanaliza wykazała, iż terapia skojarzona zawierająca lek biologiczny w skojarzeniu z kinazą tyrozynową w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC jest wysoce skuteczną terapią względem monoterapii kinazą tyrozynową. Niższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią skojarzoną w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w rankingu SCURA posiada terapia NIVO+CABO (82%). Ponadto, schemat NIVO+CABO jest jedną z najskuteczniejszych terapii w zaktualizowanej klasyfikacji skuteczności leczenia (CSCO) z RCC. Dotychczasowe dane kliniczne z RCC wskazują na korzyści z zastosowaniem terapii z kinazą tyrozynową w porównaniu z terapiami z kinazą tyrozynową.	AMEL -nivolumab; AXI -aksytynib; LEMV -lemwetynib; PEMBRO -pembrolizumab; NIVO -nivolumab; CABO -kabozantinib; IPI -ipilimumab; EQ-5D-3L -kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Quality of Life questionnaire - 5 dimensions - 3 levels); FKS1 -kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Functional Assessment Symptom Index)	

Tabela 6. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Laloni 2022)

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wniośki
Laloni 2022 [52]	<p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>Tak</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC</li> </ul> <p><b>Interwencje:</b></p> <p>Immunoterapia (NIVO+CABO, NIVO+IPI, atezolizumab+bevacyzumab, awelumab+aktywny, pembrolizumab+aktywny, pembrolizumab+inwazyjny, ewerolizumab+inwazyjny)</p> <p><b>Komparatorzy:</b></p> <p>Sunitynib</p> <p><b>Punkty końcowe</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, odpowiedź na leczenie</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Typ badania: Badania RCT</li> <li>Przeszukwane bazy: PubMed, ASCO</li> <li>Język: Angielski</li> <li>Kryteria wyłączenia: Nie podano.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Do przeglądu włączono 6 randomizowane badania kliniczne, w tym badanie CheckMate 9ER prezentujące wyniki dla NIVO+CABO vs SUN podczas mediany obserwacji wynoszącej 32,9 mies.</p> <p>– co najmniej 2 linia leczenia (NIVO vs ewerolimus).</p> <p><b>Wyniki – Skuteczność kliniczna</b></p> <p>Przeprowadzona metaanaliza danych wykazała, iż zastosowanie leczenia z NIVO w monoterapii oraz skojarzeniu z CABO lub IPI stanowi skuteczną opcję leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym RCC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby.</p> <p><b>Wyniki – Bezpieczeństwo</b></p> <p>Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p>



**Konkluzje**  
 Terapia niwolumabem zarówno w postaci monoterapii, jak również terapii skojarzonej z CABO lub IP1 istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, bez względu na linię leczenia.

Tabela 7. Tabełaryczne zestawienie metodyk, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Farrukh 2023)

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Farrukh 2023 [48] Źródło finansowania: Brak finansowania zewnątrznego Podtyp badania: IB	<p><b>Populacja:</b> Pierwsza lub kolejne linie leczenia zaawansowanego RCC.</p> <p><b>Intencje:</b> Immunoterapia (m.in. NIVO+CABO, NIVO+ipi, awelumab +aktytenib, pembrolizumab+aktytenib, atezolizumab +bevacyzumab, pembrolizumab+lenwatinib, CABO NIVO)</p> <p><b>Cell:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, bez względu na linie leczenia (pierwsza lub kolejne linie terapii)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych.</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 15 czerwca 2021 r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> Krytycznie niska</p>	<p><b>Wiązione badania:</b> Spóród 5927 zidentyfikowanych artykułów, do analizy włączono 10 badań RCT oraz 10 badań nie RCT. Do przeglądu włączono badanie CheckMate 9ER prezentujące wyniki dla mediany obserwacji wynoszącej 18,1 mies.</p> <p><b>Wyniki – Skuteczność kliniczna</b> ORR: Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO+CABO wyniósł 55,7%, 42% w grupie NIVO+ipi, 9-25% w ramieniu NIVO, 56% w ramieniu NIVO+tiwoszanib vs 5% w grupie ewrolimusu. ORR w ramieniu AVE+AXI wyniósł 51,5-58% w grupie AVE+AXI vs 25,5% w ramieniu SUN, 59,3-73% w grupie PEM+ kinaza tyrozynowa vs 25,7% vs SUN. ORR dla porównania atezolizumabu+bevacyzumab wynosił 32-36% vs 29-33% w grupie SUN.</p> <p><b>Wyniki – Bezpieczeństwo</b> Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla kombinacji dwóch leków immunologicznych w tym NIVO wyniósł 46% vs 73,5-80% w przypadku skojarzenia NIVO z kinazą tyrozynową.</p>	
Konkluzje	<p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Typ badania: Badania RCT i nierandomizowane</li> <li>Przeszukwane bazy: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane oraz <i>clinicaltrials.gov</i></li> <li>Język: Bez informacji</li> <li>Kryteria wyłączenia: Podano.</li> </ul>	<p>Nivolumab stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w skojarzeniu z kabozantinylem i ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC. Nivolumab stanowi skuteczną oraz bezpieczniejszą opcję terapeutyczną względem leku ewrolimus (pacjenci wczesniej leczenia).</p>	

AVE -awelumab; AXI- aktytenib; LBN –lenwatinib; PEM- pembrolizumab; NIVO – nivolumab; CABO – kabozantinib, ipi - ipilimumab

Tabela 8. Tabela kryteria zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Mocera 2022)

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Mocera 2022 [50]</b></p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p><b>Populacja:</b> Pierwsza linia leczenia zaawansowanego RCC.</p> <p><b>Interwencje:</b> Immunoterapia (m.in. NIVO+CABO, NIVO+IPI, pembrolizumab+aktywny, pembrolizumab+lenwatinib)</p> <p><b>Porównania:</b> Kombinacje immunoterapii z innymi lekami w pierwszej linii zaawansowanego RCC</p> <p><b>Cel:</b> Ocena korzyści z zastosowania leków immunologicznych w pierwszej linii zaawansowanego RCC</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Iluściowa, przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyselekcjonowaniem:</b> od 1 stycznia 2016r. do 6 marca 2021r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> Krytycznie niska</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono 4 randomizowane badania kliniczne. Do przeglądu włączono badanie CheckMate 9ER prezentujące wyniki dla mediany obserwacji wynoszące 18,1 mies.</p> <p><b>Wyniki – Skuteczność kliniczna</b></p> <p><b>PFS:</b> Najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wg rankingu NMA w populacji ogółem uzyskało porównanie NIVO+CABO (77%), następnie LEN+PEM (63%), pembrolizumab+aktywny (50%), NIVO+IPI (24%) oraz SUN (2%).</p> <p><b>OS:</b> Najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wg rankingu NMA w populacji ogółem uzyskało porównanie LEN+PEM (99%), następnie NIVO+CABO (76%), pembrolizumab+aktywny (57%), NIVO+IPI (53%) oraz SUN (0%).</p> <p><b>Wyniki – Bezpieczeństwo</b> Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 2 i 3 stopnia: Najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wg rankingu NMA w populacji ogółem uzyskało porównanie NIVO+IPI (100%), następnie SUN (74%), pembrolizumab+aktywny (47%), NIVO+CABO (22%) oraz SUN (0%) oraz 6% w grupie LEN+PEM</p>	



Przebieg systematyczny      Metodyka      Kryteria selekcji      Wyniki i wnioski

Network Meta-Analysis of Progression Free Survival

Network Meta-Analysis of Overall Survival



**Konkluzje**  
 Terapia skojarzona NIVO+CABO stanowi najskuteczniejszą opcję leczenia w zakresie przeżycia całkowitego, skojarzenie lenwatinib+ pembrolizumab stanowi najskuteczniejszą terapię w zakresie przeżycia bez progresji choroby oraz odpowiadać na leczenie, natomiast terapia NIVO+ipi charakteryzuje się najniższą toksycznością.

AVE - avelumab; AXI- aksytynib; LBN - lenwatinib; PEM- pembrolizumab; NIVO - nivolumab; CABO - kabozantinib, IPI - ipilimumab

Tabela 9. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Zhang 2022)

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wniośki																																																		
Zhang 2022 [51] Źródło finansowania: Nie zidentyfikowano Podtyp badania: IA	<p><b>Populacja:</b> Zaawansowany RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 linia leczenia (2 badania)</li> <li>• ≥ 1 linii leczenia (1 badanie)</li> </ul> <p><b>Interwencje:</b> Immunoterapia (NIVO+CABO, NIVO+IPI, NIVO)</p> <p><b>Komparatory:</b> Sunifitylb i ewerolimus</p> <p><b>Punkty końcowe</b> <b>Skuteczność:</b> przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 30 grudnia 2021r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> Krytycznie niska</p> <p><b>Przeszukwane bazy:</b> PubMed, Embase, Cochrane, Science Citation Index Expanded, Web of Science</p> <p><b>Języki:</b> Angielski i chiński</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Podano.</p>	<p><b>Populacja:</b> Zaawansowany RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 linia leczenia (2 badania)</li> <li>• ≥ 1 linii leczenia (1 badanie)</li> </ul> <p><b>Interwencje:</b> Immunoterapia (NIVO+CABO, NIVO+IPI, NIVO)</p> <p><b>Komparatory:</b> Sunifitylb i ewerolimus</p> <p><b>Punkty końcowe</b> <b>Skuteczność:</b> przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 30 grudnia 2021r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> Krytycznie niska</p> <p><b>Przeszukwane bazy:</b> PubMed, Embase, Cochrane, Science Citation Index Expanded, Web of Science</p> <p><b>Języki:</b> Angielski i chiński</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Podano.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne, w tym badanie CheckMate 9ER prezentujące wyniki dla NIVO+CABO vs SUN podczas mediany obserwacji wynoszącej 18,1 mies.</p> <p>Ponadto, do przeglądu zakwalifikowano badanie CheckMate 214 – 1 linia leczenia RCC (NIVO+IPI) oraz badanie CheckMate025 – co najmniej 2 linia leczenia (NIVO vs ewerolimus).</p> <p><b>Wyniki – Skuteczność kliniczna</b> Przeprowadzona metaanaliza danych wykazała, iż zastosowanie leczenia z NIVO w monoterapii oraz skojarzeniu z CABO lub IPI stanowi skuteczniejszą opcję leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym RCC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby.</p> <p><b>Wyniki – Bezpieczeństwo</b> Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p>																																																		
Konkluzje		<table border="1"> <caption>Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)</caption> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Albiga L 2020</td> <td>0.1365</td> <td>8.0096</td> <td>0.49</td> <td>(0.36, 0.64)</td> </tr> <tr> <td>Chouhan TK 2021</td> <td>0.6270</td> <td>8.1114</td> <td>0.51</td> <td>(0.41, 0.63)</td> </tr> <tr> <td>Robert I 2020</td> <td>0.1744</td> <td>8.0796</td> <td>0.44</td> <td>(0.32, 0.58)</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>100.0</b></td> <td><b>0.51</b></td> <td><b>(0.44, 0.59)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 18.10, df = 2 (P &lt; 0.0001), I<sup>2</sup> = 90% Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.004)</p>	Study or Subgroup	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Albiga L 2020	0.1365	8.0096	0.49	(0.36, 0.64)	Chouhan TK 2021	0.6270	8.1114	0.51	(0.41, 0.63)	Robert I 2020	0.1744	8.0796	0.44	(0.32, 0.58)	<b>Total (95% CI)</b>		<b>100.0</b>	<b>0.51</b>	<b>(0.44, 0.59)</b>	<table border="1"> <caption>Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)</caption> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Albiga L 2020</td> <td>0.1371</td> <td>8.0799</td> <td>0.49</td> <td>(0.36, 0.63)</td> </tr> <tr> <td>Chouhan TK 2021</td> <td>0.6108</td> <td>8.2869</td> <td>0.52</td> <td>(0.40, 0.68)</td> </tr> <tr> <td>Robert I 2020</td> <td>0.1747</td> <td>8.0810</td> <td>0.45</td> <td>(0.33, 0.61)</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>100.0</b></td> <td><b>0.50</b></td> <td><b>(0.43, 0.57)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 17.27, df = 2 (P &lt; 0.0001), I<sup>2</sup> = 90% Test for overall effect: Z = 4.41 (P &lt; 0.0001)</p>	Study or Subgroup	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Albiga L 2020	0.1371	8.0799	0.49	(0.36, 0.63)	Chouhan TK 2021	0.6108	8.2869	0.52	(0.40, 0.68)	Robert I 2020	0.1747	8.0810	0.45	(0.33, 0.61)	<b>Total (95% CI)</b>		<b>100.0</b>	<b>0.50</b>	<b>(0.43, 0.57)</b>
Study or Subgroup	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI																																																	
Albiga L 2020	0.1365	8.0096	0.49	(0.36, 0.64)																																																	
Chouhan TK 2021	0.6270	8.1114	0.51	(0.41, 0.63)																																																	
Robert I 2020	0.1744	8.0796	0.44	(0.32, 0.58)																																																	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>100.0</b>	<b>0.51</b>	<b>(0.44, 0.59)</b>																																																	
Study or Subgroup	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI																																																	
Albiga L 2020	0.1371	8.0799	0.49	(0.36, 0.63)																																																	
Chouhan TK 2021	0.6108	8.2869	0.52	(0.40, 0.68)																																																	
Robert I 2020	0.1747	8.0810	0.45	(0.33, 0.61)																																																	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>100.0</b>	<b>0.50</b>	<b>(0.43, 0.57)</b>																																																	
Konkluzje		<p><b>Terapia nivolumabem zarówno w postaci monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z CABO lub IPI istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, bez względu na linię leczenia.</b></p>	<p><b>Terapia nivolumabem zarówno w postaci monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z CABO lub IPI istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, bez względu na linię leczenia.</b></p>																																																		

NIVO – nivolumab; CABO – kabozantinib, IPI – ipilimumab

### 3. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIVO+CABO WZGLĘDEM WYBRANYCH KOMPparatorÓW (NIVO+IPI I CABO) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RCC O POŚREDNIM I NIEKORZYSTNYM ROKOWANIU – ANALIZA POŚREDNIA

#### 3.1. Cel i podejście

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+CABO vs NIVO+IPI oraz NIVO+CABO vs CABO w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (RCC).

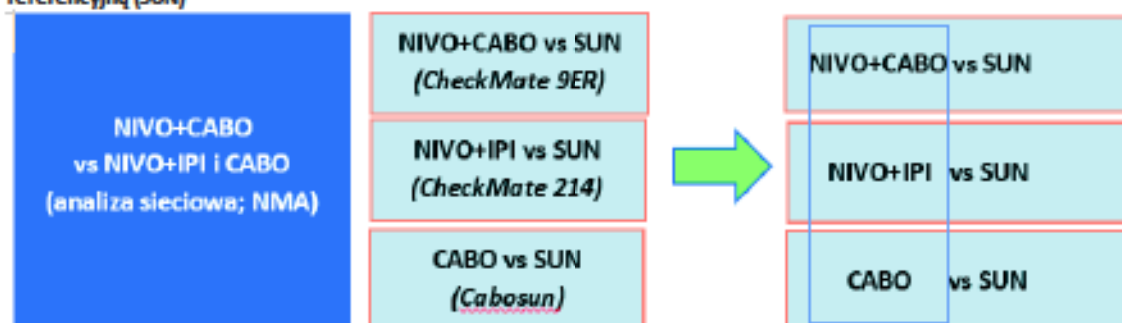
W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanych komparatorów (NIVO+IPI i CABO), celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W tym celu zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] przeprowadzono oddzielny przegląd systematyczny celem identyfikacji randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwa terapii wskazanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego, mając na uwadze predefiniowane kryteria włączenia badań do analizy (PICOS).

W ramach wyszukiwania publikacji dla NIVO+IPI i CABO poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogenicznych względem badań dla NIVO+CABO, zarówno pod względem metodologii, populacji docelowej, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu danych, odnaleziono łącznie 2 badania kliniczne dla NIVO+IPI vs SUN oraz CABO vs SUN, pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego z NIVO+CABO przez wspólną grupę referencyjną. Mając na uwadze zidentyfikowane dla komparatorów dane, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (SUN) z wykorzystaniem metody prostej metaanalizy sieciowej (MTC). W ramach analizy sieciowej możliwe było porównanie nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem względem wybranych komparatorów czyli NIVO+IPI (*CheckMate 2014*) oraz CABO (*Cabosun*).

Wykres 1. Podejście do analizy sieciowej dla NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) przez wspólną grupę referencyjną (SUN)



W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych uwzględnionych w sieci porównania pośredniego w docelowej populacji pacjentów.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego (analiza sieciowa) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI oraz CABO).

Nazwa	Populacja	Interwencje	Liczebność populacji*
<i>CheckMate 9ER</i>	<p>❖ Populacja ogółem: 1 linia leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego RCC z komponentą jasnokomórkową, bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC – nie stanowi przedmiotu analizy</p> <p>❖ <u>Populacja docelowa: TAK</u> Przedstawiono dane dla populacji docelowej: pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC</p>	NIVO+CABO vs SUN	N <sub>NIVO+CABO</sub> =249 N <sub>SUN</sub> = 256
<i>CheckMate 214</i>	<p>❖ Populacja ogółem: 1 linia leczenia zaawansowanego lub nieoperacyjnego RCC z komponentą jasnokomórkową, bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC – nie stanowi przedmiotu analizy.</p> <p>❖ <u>Populacja docelowa: TAK</u> Przedstawiono dane dla populacji docelowej: pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC</p>	NIVO+IPI vs SUN	N <sub>NIVO+IPI</sub> =425 N <sub>SUN</sub> = 422
<i>Cabosun</i>	<p>❖ <u>Populacja ogółem stanowi populację docelową: TAK</u> 1 linia leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową oraz pośrednim i niekorzystnym rokowaniem zgodnie z IMDC.</p>	CABO vs SUN	N <sub>CABO</sub> =79 N <sub>SUN</sub> = 78

\*Dane dla populacji docelowej

### 3.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+CABO względem NIVO+IPI oraz CABO konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.

W celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla NIVO+CABO względem wybranych komparatorów w oparciu o zidentyfikowane badania kliniczne przeprowadzono szczegółową analizę homogenności zidentyfikowanych prób klinicznych, zarówno pod względem metodologicznym, jak również klinicznym, tak aby odnalezione badania kliniczne spełniały potencjalne kryteria włączenia do przeglądu. Poszukiwano prób klinicznych najbardziej zbliżonych do siebie pod względem metodologii, charakterystyki wyjściowej pacjentów, stosowanych interwencji, analizowanych punktów końcowych oraz porównywalnych okresów obserwacji.

Szczegółowe charakterystyki badań RCT włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań włączonych do analizy pośredniej, celem oceny heterogeniczności porównywanych prób klinicznych:

- NIVO+CABO (*CheckMate 9ER*);
- NIVO+IPI (*CheckMate 214*);
- CABO (*Cabosun*).

Tabela 11. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (CheckMate 9ER vs CheckMate 214 vs Cabosun) – analiza pośrednia

HETEROGENIĆNOŚĆ METODOLOGICZNA								
Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaślepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Uzębność populacji	Okres obserwacji, mediana	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków
<b>ZIDENTYFIKOWANE BADANIA NIVO+CABO (OCENIANA INTERWENCJA)</b>								
CheckMate 9ER	TAK	NIE (open label)	Równoległe	Nivo+cabo= 248 <sup>Δ</sup> Nivo= 256 <sup>Δ</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>18,1 mies. [Choueiri 2021, CSR 2021]</li> <li>23,5 mies. [Basso 2021<sup>†</sup>, Pook 2021<sup>†</sup>]</li> <li>32,9 mies (m.k. 25,4 mies.) [Motzer 2022, CSR 2021]</li> <li>44 mies. (m.in. 36,5 mies.) [Euroto 2023<sup>†</sup>]</li> </ul>	NIE**	Średnie ryzyko błędów (z powodu braku zaślepienia próby)	wieloośrodkowe
<b>ZIDENTYFIKOWANE BADANIA DLA NIVO+PIR (KOMPARATOR)</b>								
CheckMate 214	TAK	NIE (open label)	Równoległe	Nivo+pir= 425 <sup>Δ</sup> Nivo= 422 <sup>Δ</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>min. 37,5 mies. [Motzer 2017<sup>†</sup>, Escudier 2017<sup>†</sup>]</li> <li>25,2 mies. [Motzer 2018, Rini 2018<sup>†</sup>]</li> <li>min. 30 mies. [Fanni 2019<sup>†</sup>]</li> <li>32,4 m. [Motzer 2019]</li> <li>43,6 mies<sup>†</sup>. (m.in. 42 mies.) [Motzer 2020, Tammir 2020<sup>†</sup>, Grimm 2020<sup>†</sup>]</li> <li>55 miesięcy (m.k. 4 lata) [Albiges 2020]</li> <li>66,7 mies. (m.k. 5 lat) [Motzer 2022, Hammers 2021]</li> </ul>	NIE**	Średnie ryzyko błędów (z powodu braku zaślepienia próby)	wieloośrodkowe
<b>ZIDENTYFIKOWANE BADANIA DLA CABO (KOMPARATOR)</b>								
Cabosun	TAK	NIE (open label)	Równoległe	Ncabo= 79 <sup>Δ</sup> Ncabo= 78 <sup>Δ</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25 mies. [PFS, ORR, bezpłaczliwość] [Choueiri 2017]</li> <li>34,5 mies. (dane dla OS) [Choueiri 2018]</li> </ul>	TAK** (skuteczność) NIE** (bezpłaczliwość)	Średnie ryzyko błędów (z powodu braku zaślepienia próby)	wieloośrodkowe

\* Mająca uwzględniać definicję populacji docelowej w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono dane dla pacjentów z RCC o pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniu. Ze względu na sposób przedstawienia danych, w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dane wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których zastosowano ≥1 dawkę leku (ang. safety population); <sup>Δ</sup> Liczba pacjentów w populacji docelowej; \*\* Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności klinicznej, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których zastosowano ≥1 dawkę leku (ang. safety population); <sup>†</sup> wartość mediany w ramieniu NIVO+PIR vs 32,3 mies. w grupie SUN. Mediana dla populacji ogółem, bez względu na stosowane leczenie wynosiła 39,3 mies.; <sup>††</sup> referencja dostępna w postaci abstraktu/posteru konferencyjnego

### Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie zidentyfikowane próby kliniczne, spełniające potencjalne kryteria włączenia do analizy są to wysokiej wiarygodności wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne, prowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT).

Zgodnie z przeprowadzoną oceną wiarygodności doniesień naukowych wg skali RoB2, wszystkie próby zakwalifikowane do analizy charakteryzują się średnim ryzykiem błędu z powodu braku zaślepienia próby.

Podczas selekcji doniesień naukowych dla NIVO+CABO, spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu nie zastosowano ograniczeń dotyczących typu doniesień, tj. włączeniu do przeglądu podlegały w pierwszej kolejności badania dostępne w postaci pełnej wersji publikacji, jak również dowody naukowe dostępne w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji) oraz materiały otrzymane od Zleceniodawcy (dane nieopublikowane).

W ramach selekcji badań klinicznych dla NIVO+IPI i CABO pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla NIVO+CABO przez wspólną grupę referencyjną, uwzględniono badania kliniczne dostępne w postaci pełnotekstowej.

We wszystkich badaniach klinicznych nie zastosowano zaślepienia próby. W analizowanych próbach klinicznych przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych.

Należy podkreślić, iż w badaniach włączonych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za najbardziej homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu dla ocenianej interwencji, tj. NIVO+CABO vs SUN (*CheckMate 9ER*).

Analizę efektywności klinicznej NIVO+CABO względem sunitynibu (w oparciu o wyniki bezpośredniego badania *CheckMate 9ER*), jako komparatora pomocniczego, umożliwiającego przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną przedstawiono w załączniku (Rozdział 7.7).

We wszystkich doniesieniach pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (PFS). Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono w postaci mediany przeżycia bez progresji choroby lub zgonu, jak również hazardu względnie wraz z 95% przedziałem ufności.

*Analiza główna:*





Badania *CheckMate 9ER* oraz *CheckMate 214* to próby kliniczne charakteryzujące się dużą liczebnością populacji, w których w ramach populacji docelowej analizowano łącznie 505 pacjentów (*CheckMate 9ER*) i 847 pacjentów (badanie *CheckMate 214*), względem 157 pacjentów w badaniu *Cabosun*.

Podsumowując, zidentyfikowane badania kliniczne, zakwalifikowane do włączenia do analizy pośredniej charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o średniej wiarygodności wewnętrznej (średnie ryzyko błędu systematycznego). A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

#### Heterogeniczność kliniczna

Główne informacje dotyczące heterogeniczności klinicznej badań włączonych do analizy pośredniej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (*CheckMate 9ER vs CheckMate 214 vs Cabosun*) – analiza pośrednia

Nazwa badania	Kryteria włączenia (najważniejsze)	Kryteria wykluczenia (najważniejsze)
<i>CheckMate 9ER</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci <math>\geq 18</math> roku życia;</li> <li>Histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentą jasnokomórkową;</li> <li>Pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC zgodnie z kryteriami IMDC (dostępne odrębne dane dla populacji z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem – populacja docelowa);</li> <li>Zaawansowany (nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii) lub przerzutowy RCC (stopień IV zgodnie z kryteriami AJCC);</li> <li>Brak wcześniejszej terapii systemowej RCC z wyłączeniem jednej wcześniejszej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej w przypadku całkowitej resekcji RCC, jeśli taka terapia nie obejmowała inhibitorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonnka (VEGF) lub VEGF i jeśli nawrót choroby wystąpił co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;</li> <li>Stan sprawności wg Karnowskiego <math>\geq 70\%</math>;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszelkie aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</li> <li>Każda aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna;</li> <li>Każdy stan zdrowia wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (<math>&gt; 10</math>mg na dobę lub ekwiwalentem prednizonu) lub inne leki immunosupresyjne stosowane w ciągu 14 dni od randomizacji;</li> <li>Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 lub jakiegokolwiek inne przeciwciała lub lek ukierunkowany specyficznie na kostymulację komórek T lub ścieżki kontrolne;</li> <li>Stosowano uprzednio terapię celowaną z zastosowaniem VEGF,</li> <li>Wcześniejsza aktywność nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo które zostały wyleczone, takie jak rak podstawnkomórkowy lub płaskokomórkowy skóry, rak pęcherza, rak prostaty in situ, rak szyjki macicy lub piersi;</li> <li>Pozytywny wynik testu w kierunku HIV lub AIDS.</li> </ul>

Nazwa badania	Kryteria włączenia (najważniejsze)	Kryteria wykluczenia (najważniejsze)
CheckMate 214	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba mierzalna w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Pacjenci wcześniej nieleczeni; z wyjątkiem wcześniejszej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej (z wyjątkiem inhibitorów VEGF) w przypadku całkowitej resekcyjnego RCC, jeśli nawrót choroby wystąpił co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;</li> <li>• Histologicznie potwierdzony zaawansowany, jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy lub rak nerkowokomórkowy z przerzutami (stadium IV wg AJCC);</li> <li>• Stan sprawności Karnofsky'ego <math>\geq 70\%</math>;</li> <li>• Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST;</li> <li>• Pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC zgodnie z kryteriami IMDC (dostępne odrębne dane dla populacji z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem – populacja docelowa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerzuty do centralnego układu nerwowego (OUN);</li> <li>• Wcześniejsza terapia z wykorzystaniem terapii opartej na VEGF lub receptorach VEGF (w tym m.in.: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem, tiwozanibem i bewacyzumabem);</li> <li>• Leczenie z zastosowaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137) lub przeciwciał skierowanych przeciwko CTLA-4 lub innych przeciwciał regulujących aktywność limfocytów T;</li> <li>• Każdy stan zdrowia wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (<math>&gt; 10</math> mg na dobę lub ekwiwalentem prednizonu) lub inne leki immunosupresyjne stosowane w ciągu 14 dni od randomizacji;</li> <li>• Wcześniejsza aktywność nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo które zostały wyleczone, takie jak rak podstawnkomórkowy lub płaskokomórkowy skóry, rak pęcherza, rak prostaty in situ, rak szyjki macicy lub piersi;</li> <li>• Pozytywne wyniki testu w kierunku HIV lub AIDS, WZW typu B i C.</li> </ul>
Cabosun	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponentą jasnokomórkową;</li> <li>• Pacjenci z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem wg IMDC;</li> <li>• Choroba mierzalna;</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia w kierunku RCC (pierwsza linia leczenia);</li> <li>• Stan sprawności wg ECOG wynoszący od 0-2;</li> <li>• Właściwa funkcja organów;</li> <li>• Brak niekontrolowanych oraz poważnych chorób;</li> <li>• Pacjenci leżący, stabilni pod względem przerzutów do mózgu.</li> </ul>	

We wszystkich próbach klinicznych uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym oraz komponentą jasnokomórkową.

Populację badań *CheckMate 9ER* (NIVO+CABO vs SUN), jak również *CheckMate 214* (NIVO+HPI vs SUN) stanowili pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem wg kryteriów IMDC. Niemniej jednak, w obu próbach klinicznych dostępne były dane dotyczące efektywności klinicznej terapii w subpopulacjach pacjentów w zależności od czynników rokowniczych, w tym dla populacji docelowej czyli pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (ok. 80% ogólnej populacji w obu badaniach). Populację badania *Cabosun* stanowili pacjenci z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem wg kryteriów IMDC.

Mediana wieku pacjentów w badaniach była zbliżona, 61-62 lata w badaniach *CheckMate 9ER* i *CheckMate 214* oraz 63-64 lata w badaniu *Cabosun*. Zdecydowaną większość pacjentów stanowią mężczyźni ( $\geq 71\%$  populacji).

We wszystkich doniesieniach naukowych analizowano efektywność kliniczną terapii w ramach pierwszej linii leczenia RCC, u zdecydowanej większości pacjentów we wszystkich badaniach zastosowano uprzednio nefrektomię ( $\geq 69\%$  pacjentów).



Do badań *CheckMate 9ER* i *CheckMate 214* zakwalifikowano pacjentów z stanem sprawności wg Karnofskiego wynoszącym  $\geq 70\%$ , natomiast w badaniu *Cabosun* uczestniczyli pacjenci z stanem sprawności wg ECOG mieszczącym się w zakresie 0-2, co sugeruje ogólny dobry stan zdrowia pacjentów we wszystkich badaniach.

W badaniach *CheckMate 9ER*, *CheckMate 2014* kryterium wyłączenia z badań był każdy stan zdrowia wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami ( $> 10\text{mg}$  na dobę lub ekwiwalentem prednizonu) lub inne leki immunosupresyjne stosowane w ciągu 14 dni od randomizacji. W przypadku badania *Cabosun* nie zidentyfikowano niniejszej informacji.

Kryterium włączenia do badań stanowiła mierzalność choroby oraz brak niekontrolowanych oraz poważnych chorób, brak aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (*CheckMate 9ER*, *CheckMate 2014*), pacjenci leczeni, stabilni pod względem przerzutów do mózgu (*Cabosun*).

Populację ogólną w badaniach *CheckMate 9ER* oraz *CheckMate 214* stanowili pacjenci w pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC, niemniej jednak w obu badaniach zastosowana została randomizacja ze stratyfikacją pod względem m.in. czynników rokowniczych (korzystne vs pośrednie vs niekorzystne rokowanie), umożliwiając tym samym identyfikację danych dla subpopulacji zgodnej z wnioskowaną.

Należy podkreślić, iż w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (analiza MTC) uwzględniono dane dotyczące najbardziej zbieżnych pod kątem definicji oraz sposobu przedstawienia danych punktów końcowych, analizowanych w populacji docelowej, tj. pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o rokowaniu od pośredniego do niekorzystnego zgodnie z klasyfikacją IMDC:

- Przeżycie bez progresji choroby;
- Przeżycie całkowite;
- Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (odpowieź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby).

Ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniach włączonych do analizy pośredniej, w ocenie bezpieczeństwa terapii NIVO+CABO oraz NIVO+IPI, autorzy badania *CheckMate 9ER* i *CheckMate 9ER* uwzględnił dane dla populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W związku z powyższym, analizowana w ramach bezpieczeństwa populacja jest szersza względem populacji wnioskowanej, tj. pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na status rokowniczy wg IMDC. Natomiast populację ogólną badania *Cabosun*, włączonego do porównania pośredniego stanowią pacjenci z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC (populacja docelowa).

Pośrednią analizę bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane oraz homogenne pod kątem definicji i sposobu przedstawienia danych punkty końcowe takie jak:

- Zgony związane z leczeniem;
- Utrata pacjentów z leczenia ogółem;
- Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby;
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [TRAE];
- Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz  $\geq 3$  stopnia) [TRAE].

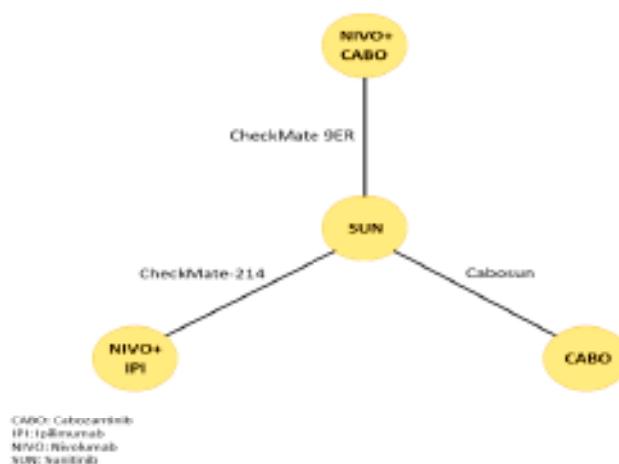
Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii w populacji docelowej (pośrednie i niekorzystne rokowanie), w oparciu o wyniki badania *CheckMate 9ER* i *CheckMate 214* w populacji ogólnej posiada pewne ograniczenia, niemniej jednak odsetek pacjentów z korzystnym rokowaniem (populacja szersza niż wnioskowana) stanowi ok 80% populacji docelowej.

Generalnie, zidentyfikowane w ramach wyszukiwania badania, włączone do analizy pośredniej, pomimo zidentyfikowanych i opisanych powyżej heterogeniczności należy uznać za homogenne pod względem metodologii oraz analizowanej populacji pacjentów, co stanowi uzasadnienie do przeprowadzenia porównania pośredniego (analiza sieciowa).

### 3.3. Wyniki analizy pośredniej (MTC)

Na poniższym wykresie zaprezentowano sieć zależności pomiędzy badaniami (interwencjami) uwzględnionych w ramach metaanalizy sieciowej dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa z wyjątkiem całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Rysunek 1. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla NIVO+CABO

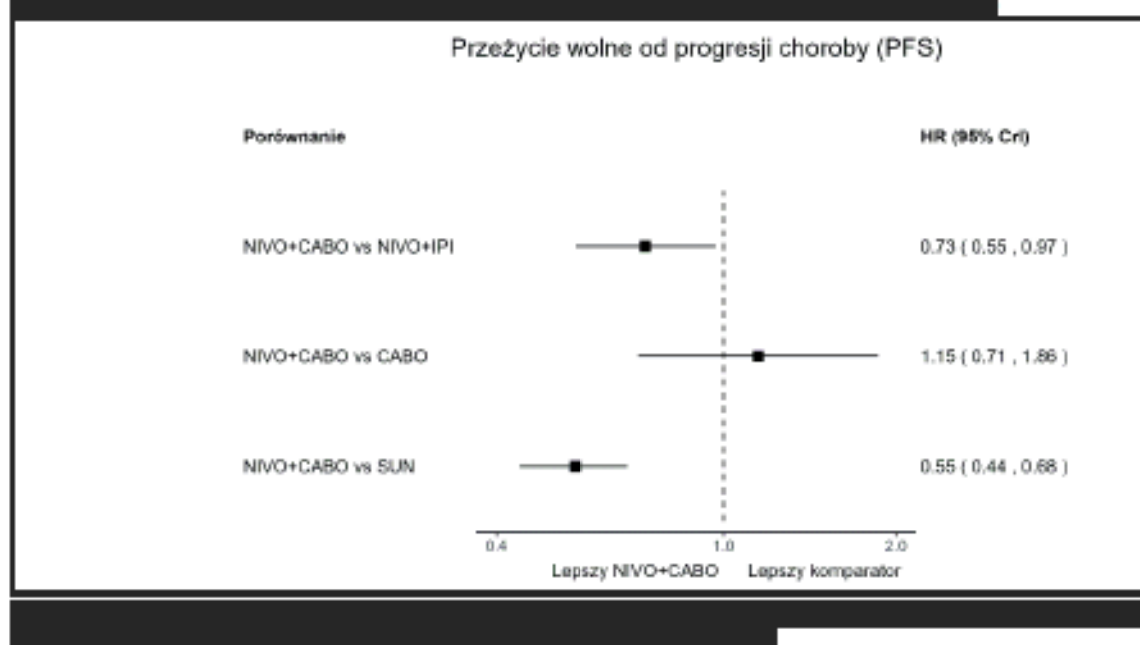


[Redacted content]

Intervention	Study	Comparison	OR (95% CI)	Weight	OR (95% CI)
NIVO+ CABO	CheckMate 9ER	NIVO+ CABO vs SUN	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
	CheckMate-214	SUN vs NIVO+ IPI	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
SUN	CheckMate-214	SUN vs NIVO+ IPI	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
	Cabosun	SUN vs CABO	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
NIVO+ IPI	CheckMate-214	SUN vs NIVO+ IPI	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
	CheckMate-214	NIVO+ IPI vs CABO	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
CABO	Cabosun	SUN vs CABO	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)
	CheckMate-214	NIVO+ IPI vs CABO	1.00 (0.00, 0.00)	100%	1.00 (0.00, 0.00)

[Redacted content]

[Redacted Table Content]



[REDACTED]

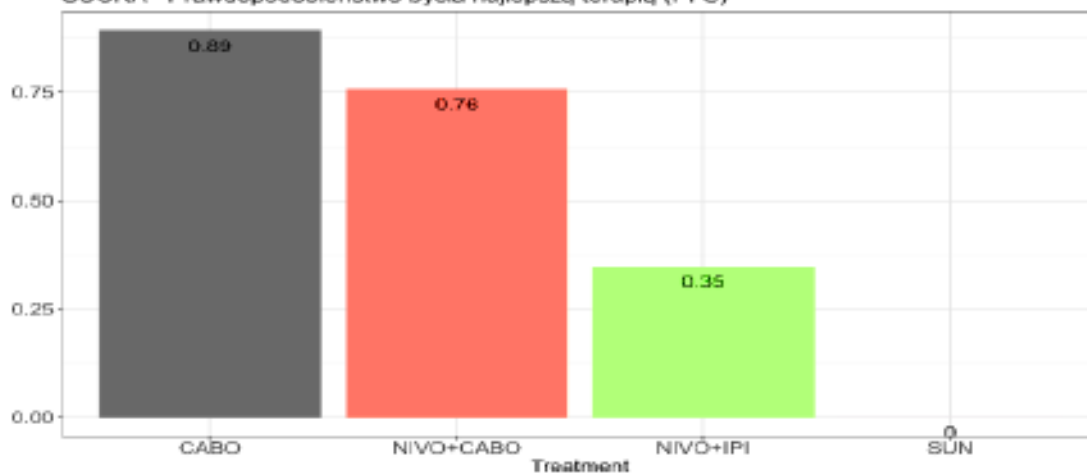
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

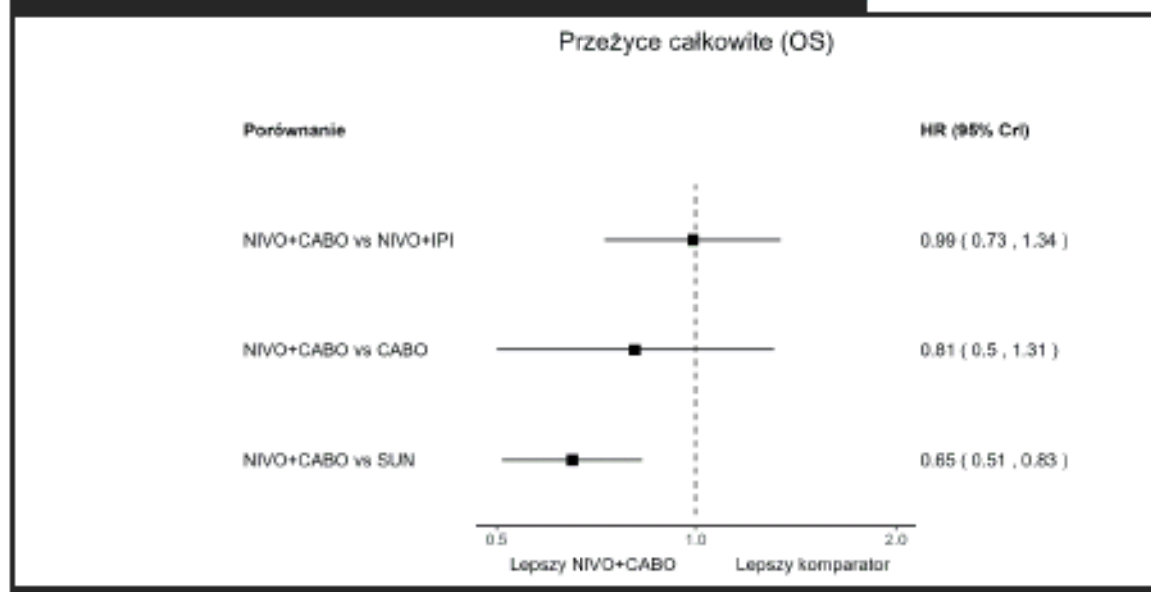
[REDACTED]

SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (PFS)



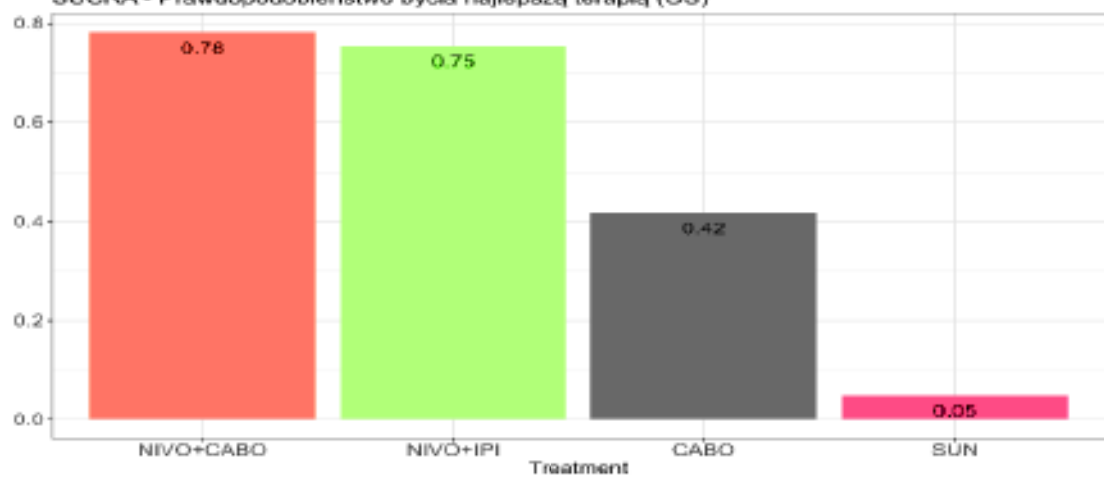
[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (OS)



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

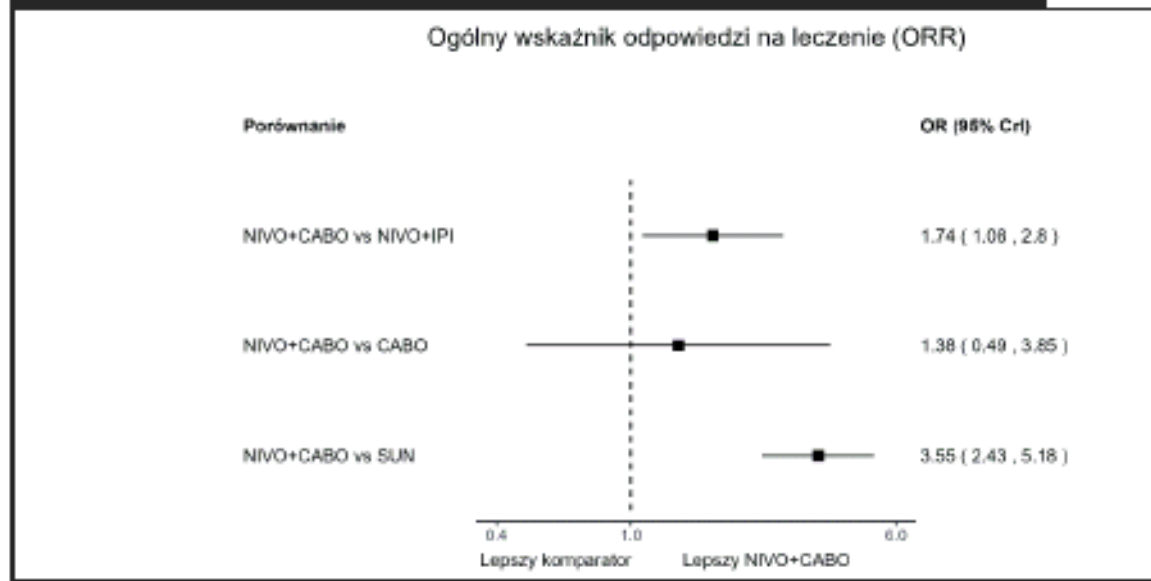
[REDACTED]

[REDACTED]





Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

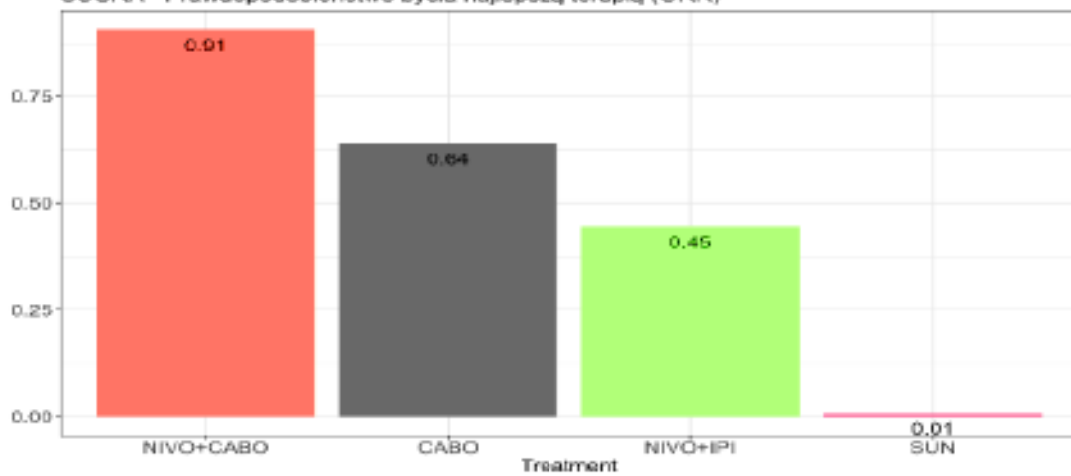




[Redacted text]

[Redacted text]

SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (ORR)



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

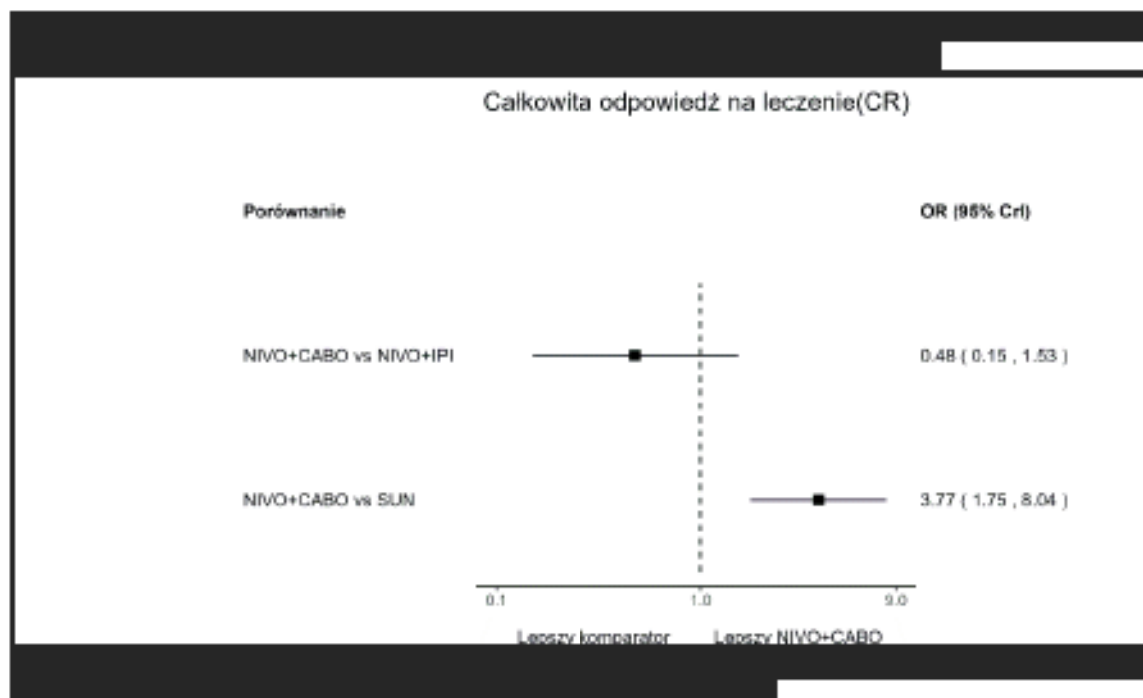
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

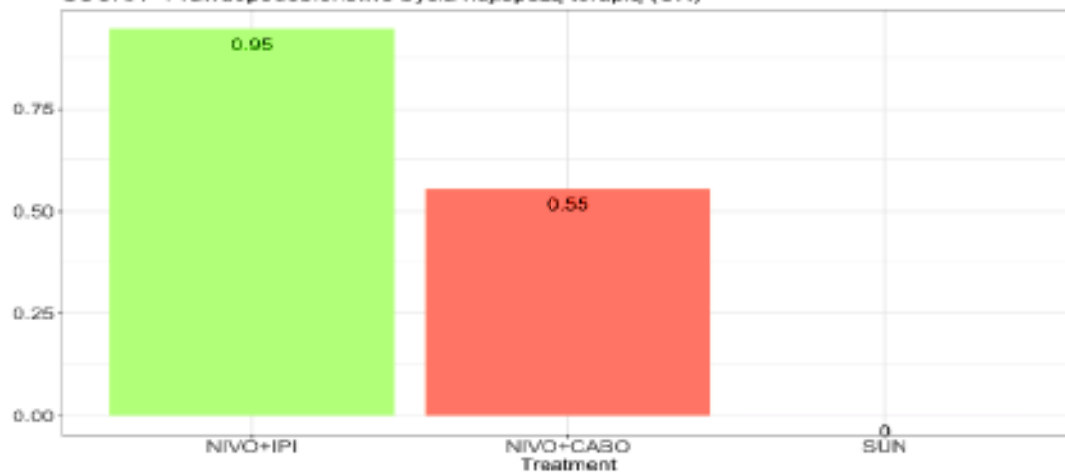
[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

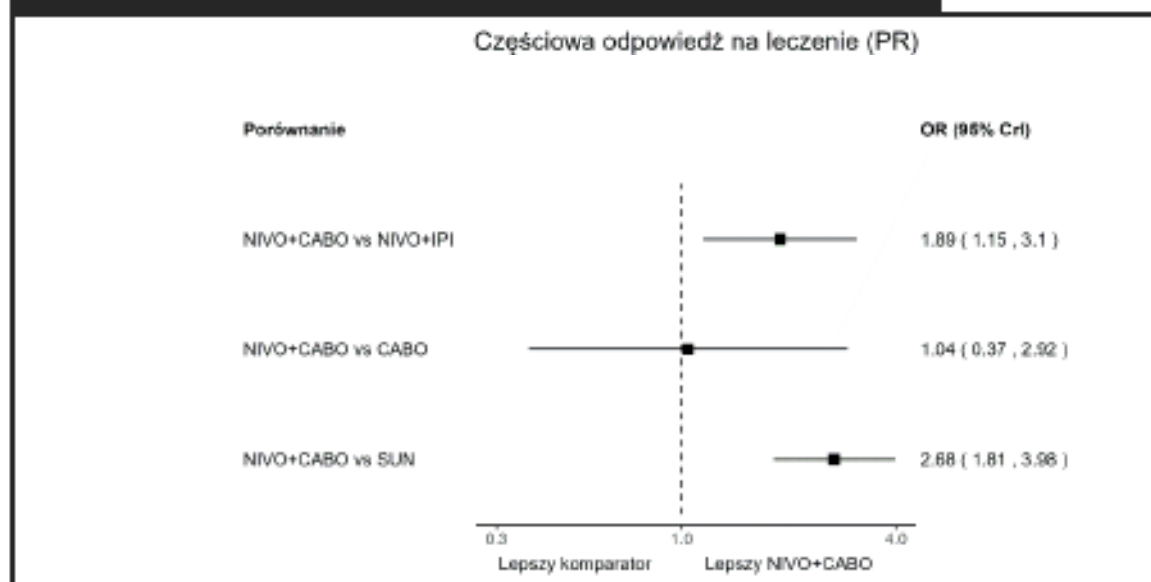
SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (CR)



[Redacted text block]

[Redacted table content]

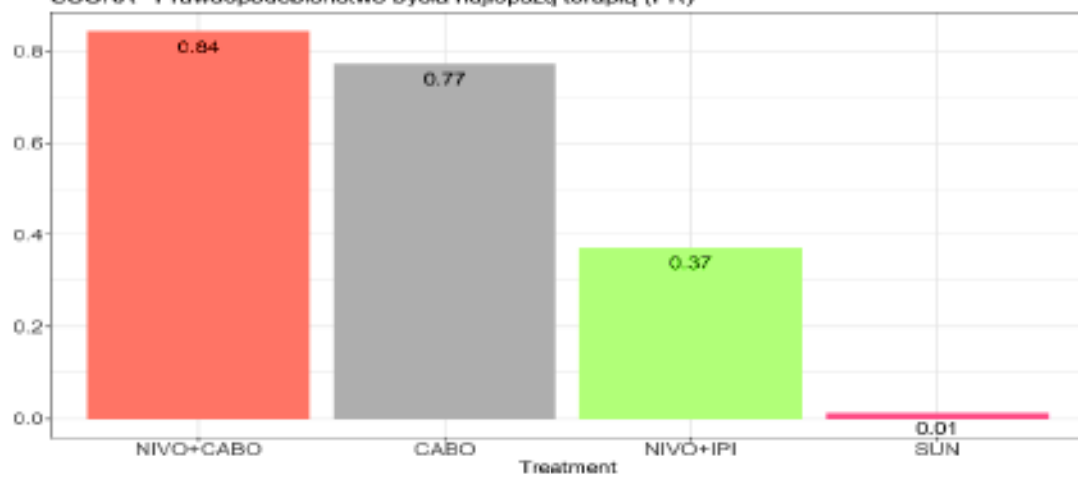
[Redacted caption text]



[Redacted text]

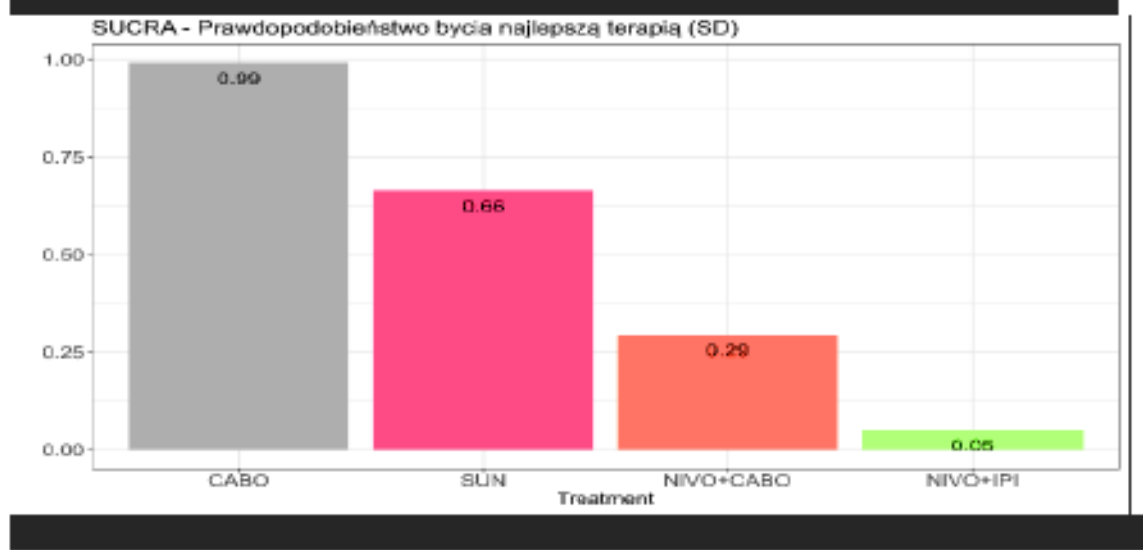
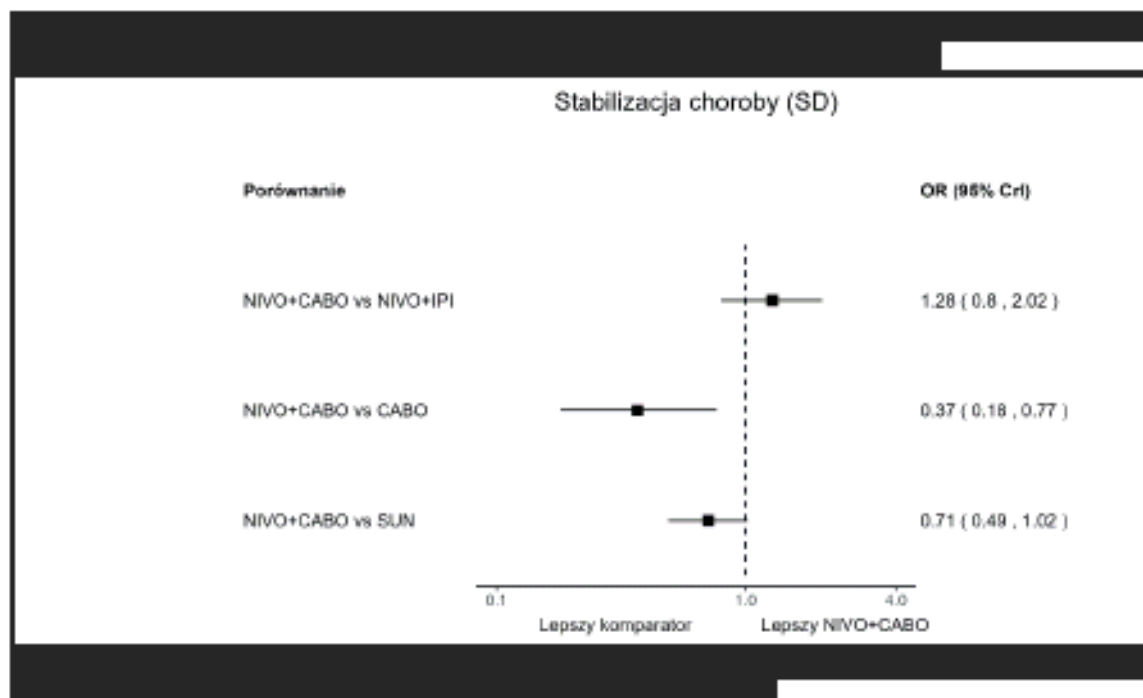
[Redacted text]

SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (PR)

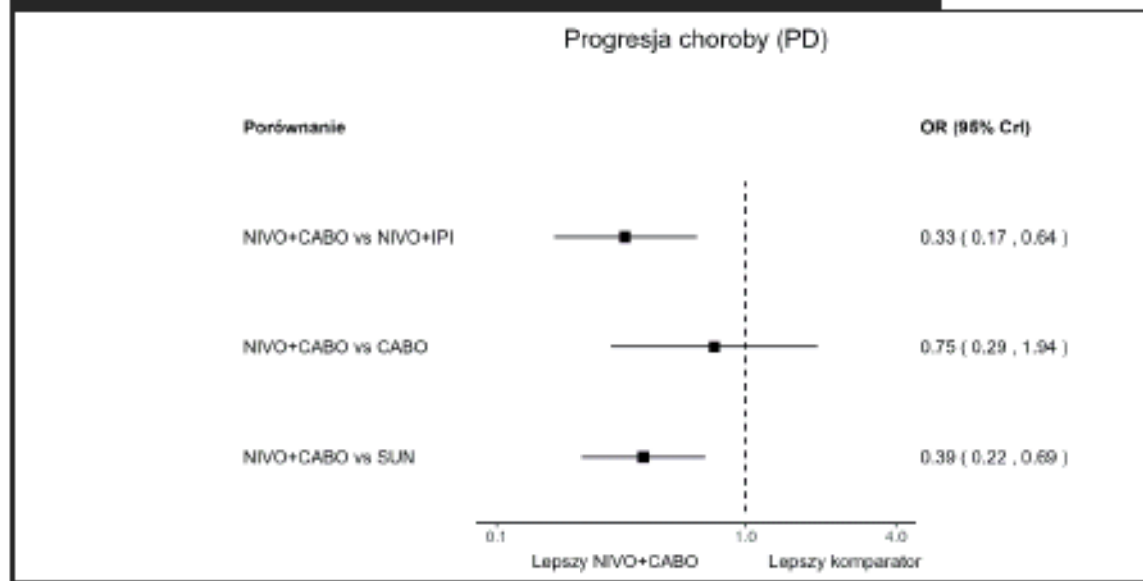


[Redacted text]

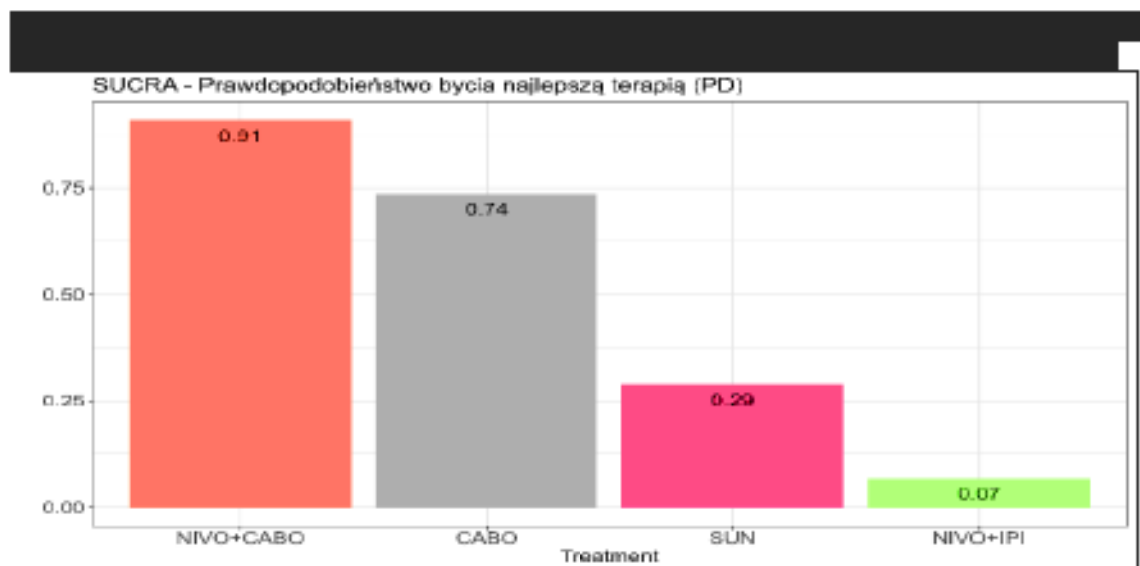
[Redacted table content]



[Redacted table content]

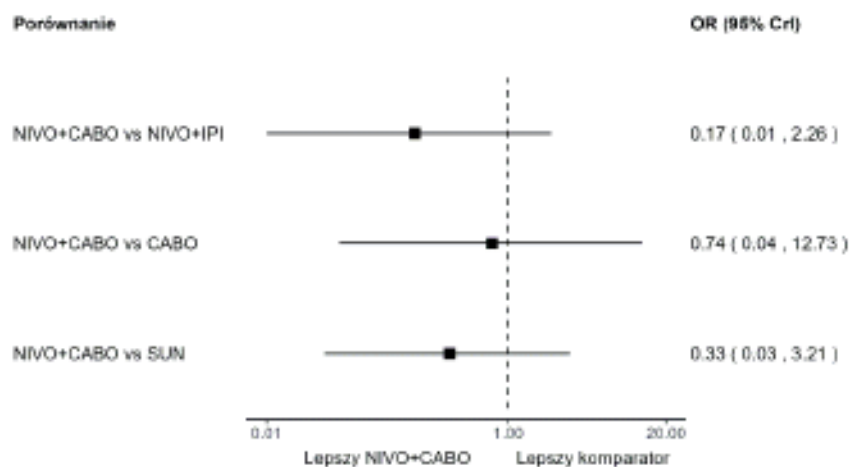


[Redacted table content]

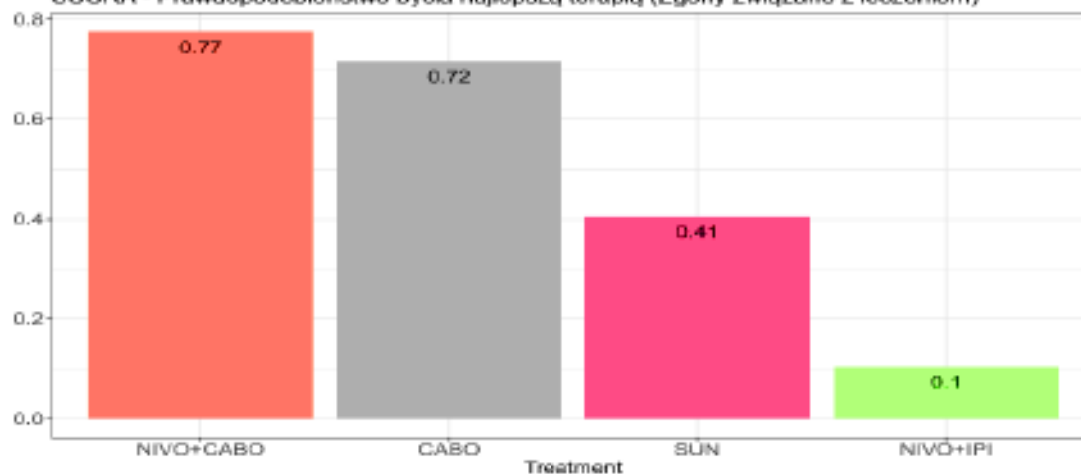


[Redacted content]

### Zgony związane z leczeniem



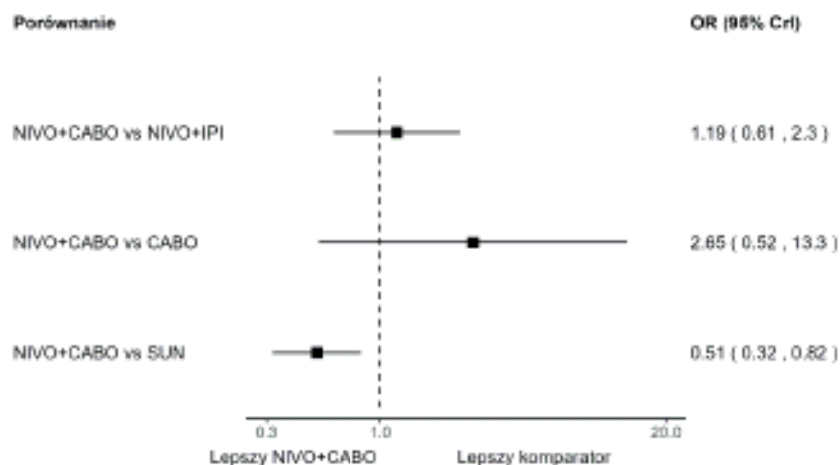
### SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (Zgony związane z leczeniem)



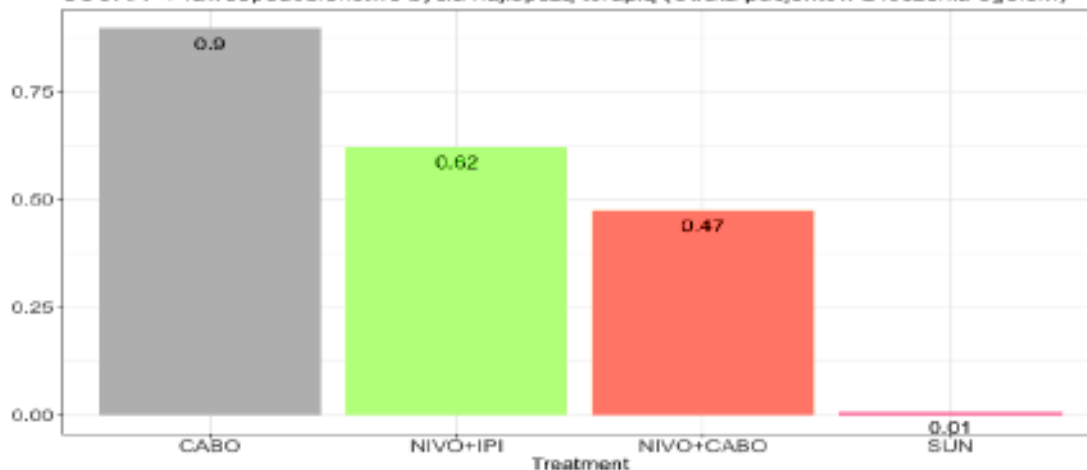


[Redacted Table Content]

### Utrata pacjentów z leczenia ogółem

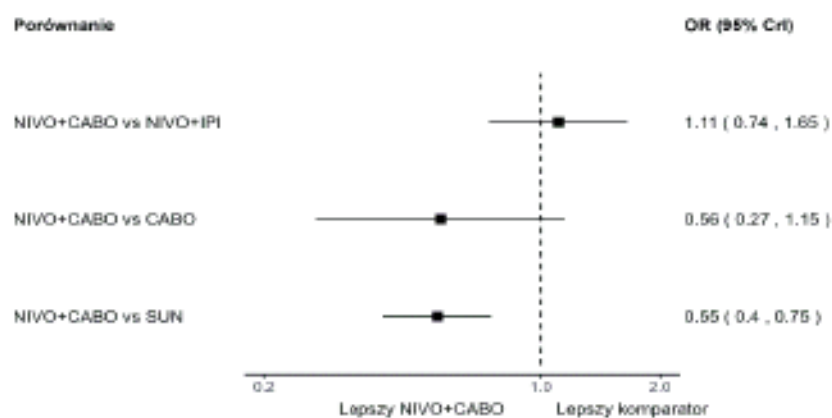


### SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (Utrata pacjentów z leczenia ogółem)



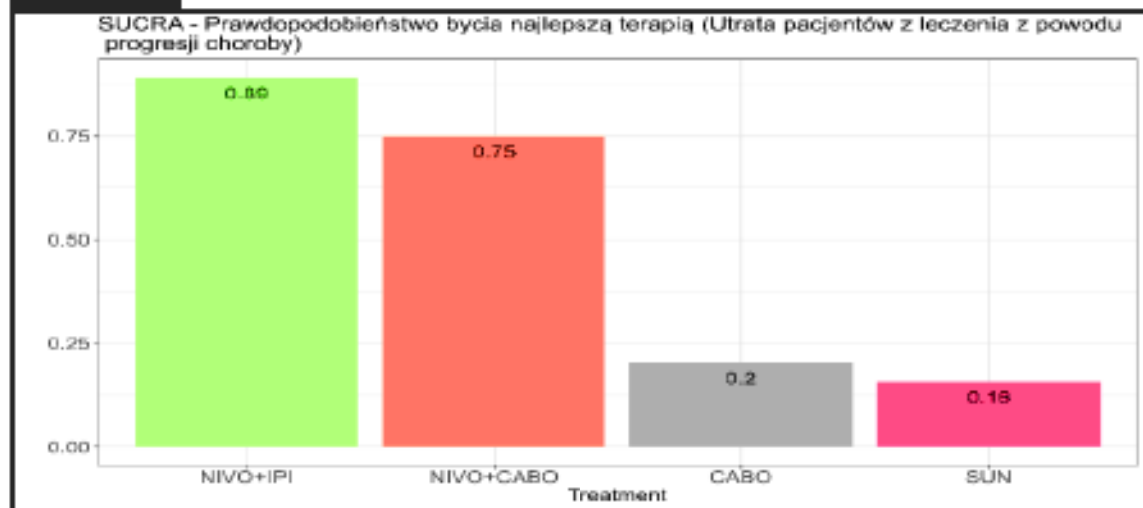
[Redacted Table Content]

Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

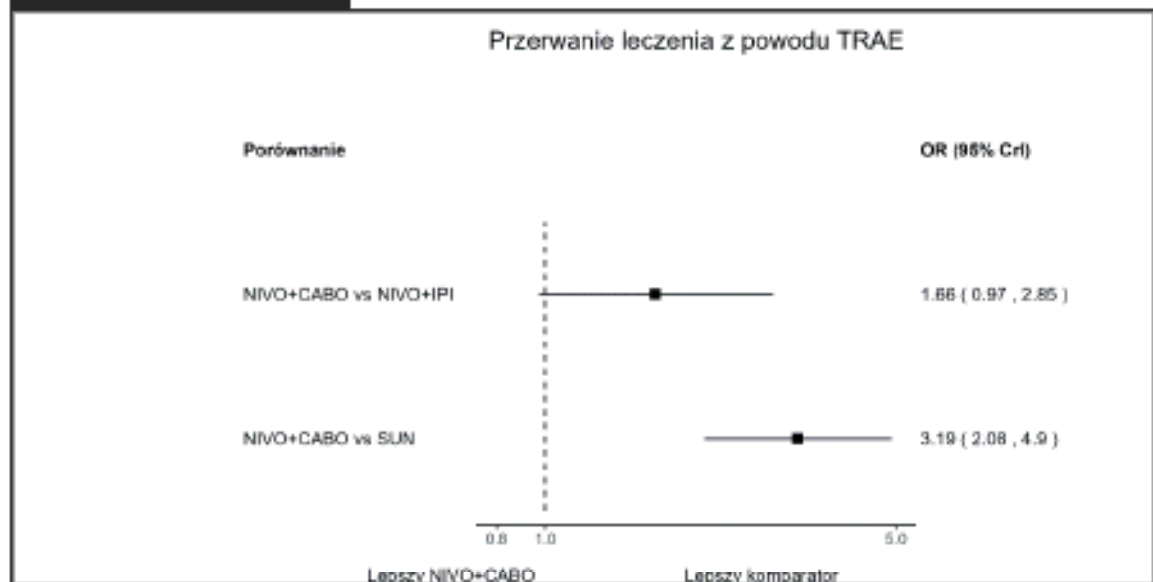
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

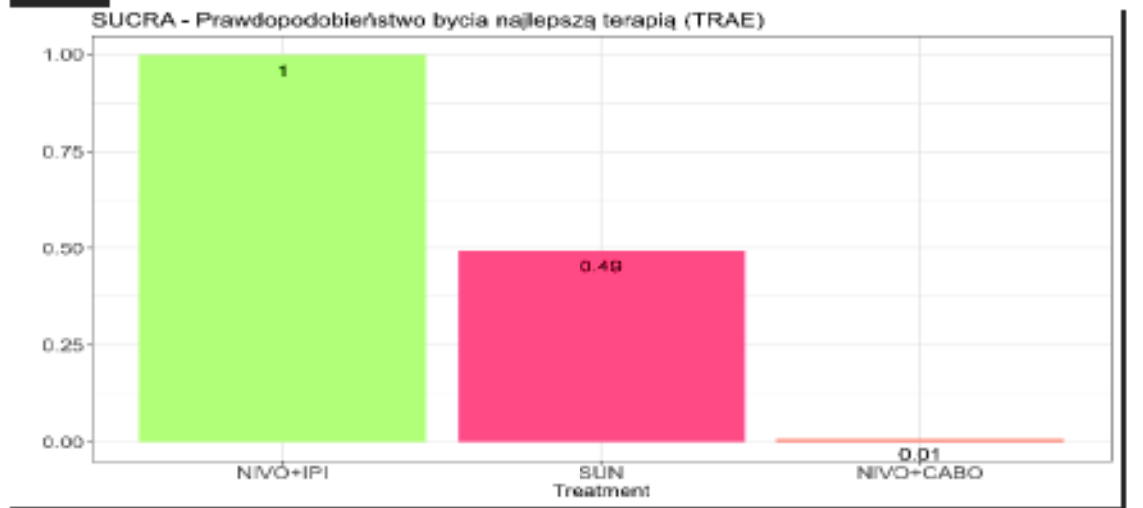
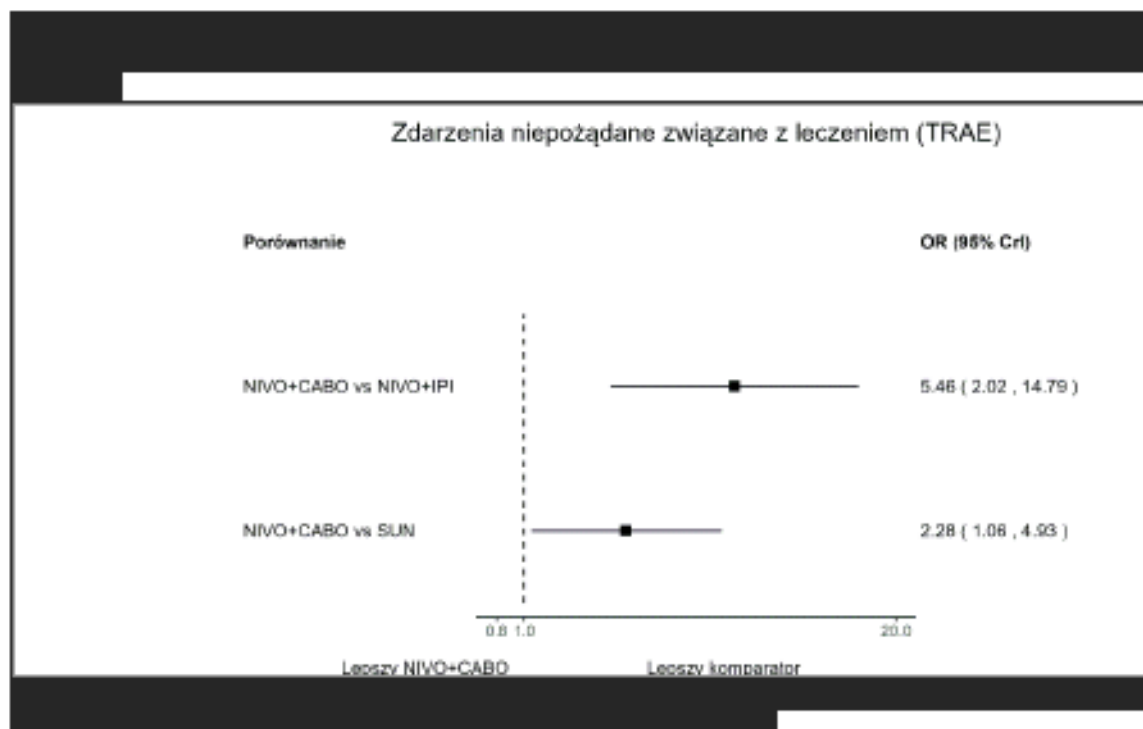


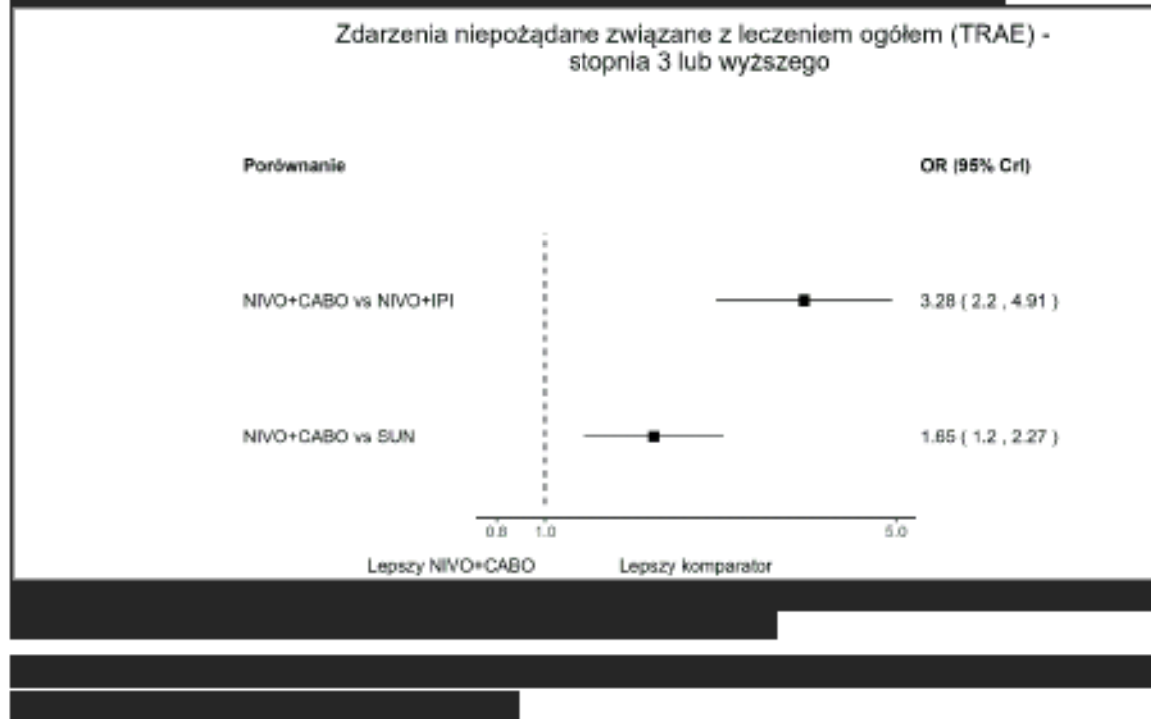
[Redacted text]



[Redacted text]

The table is mostly obscured by black redaction bars. Visible elements include several rows with light purple highlights and a few small black crosses in the right-hand columns. The structure suggests a complex data table with multiple columns and rows.







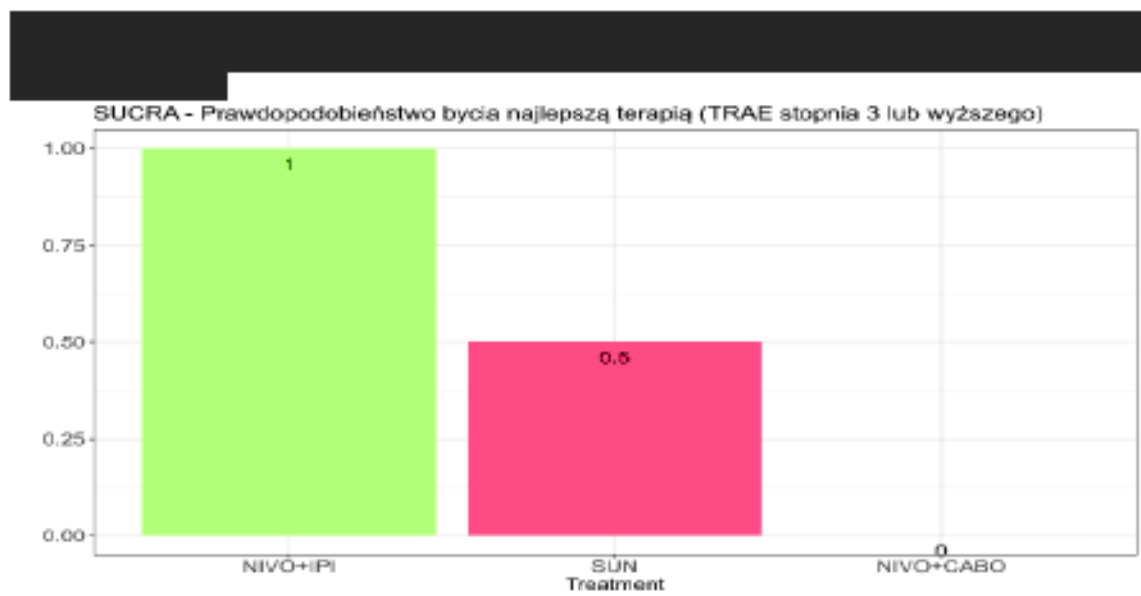
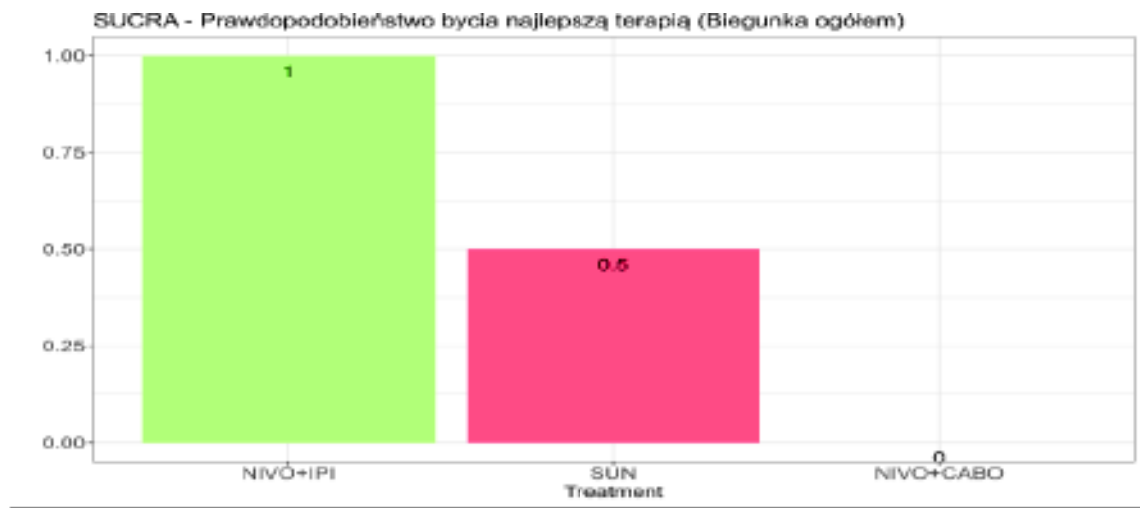
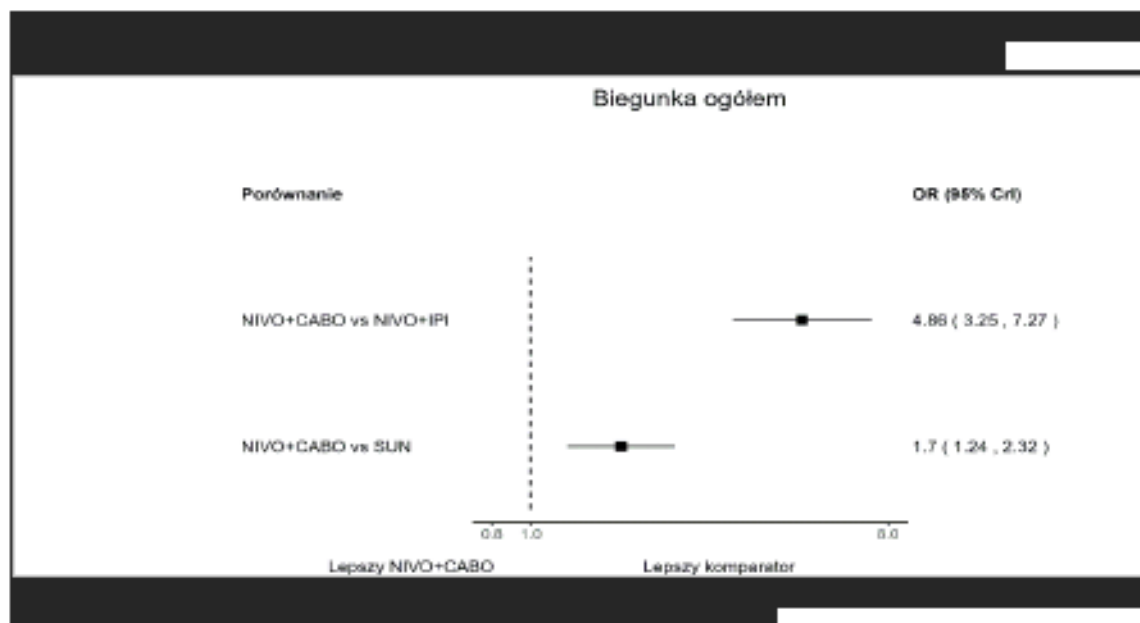
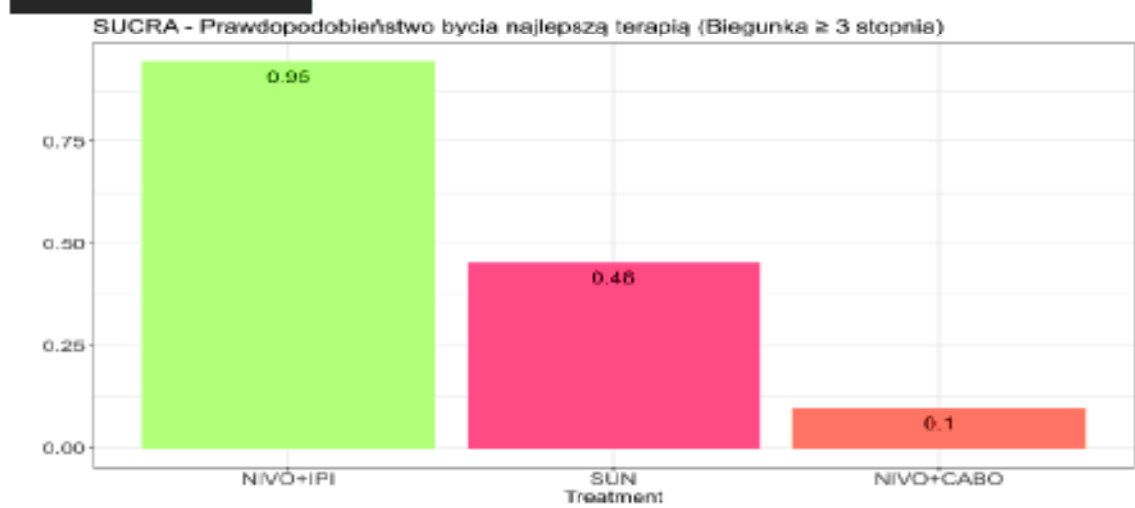
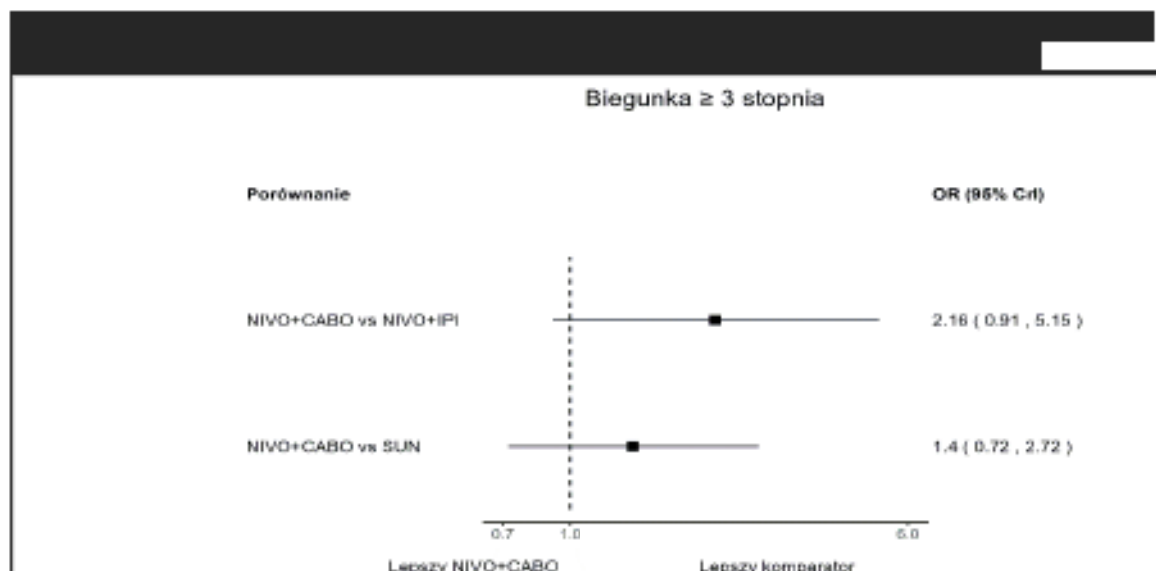


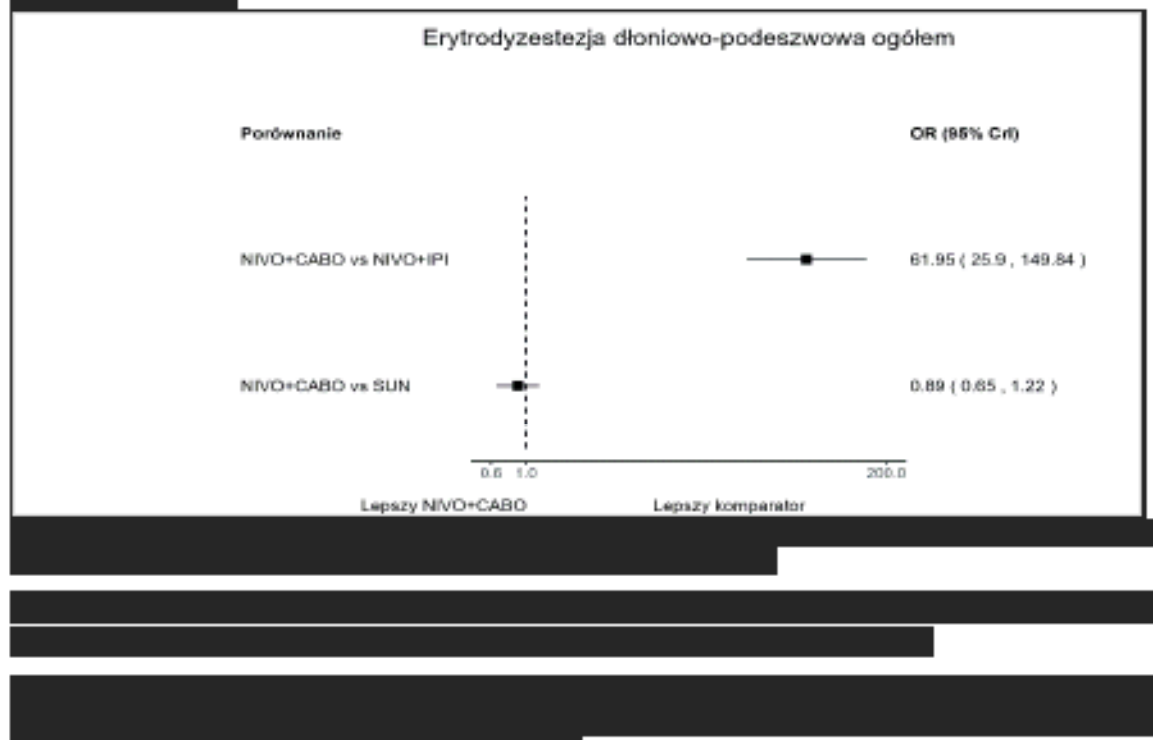
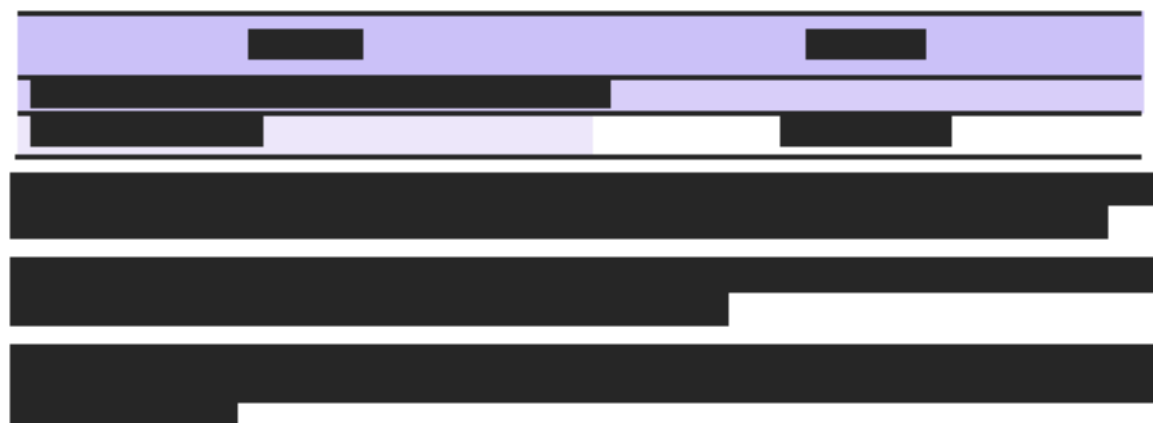
Table with multiple rows and columns, containing various data points, likely representing clinical trial results. The table is partially obscured by black redaction boxes. The visible structure includes a header row with multiple columns, followed by several rows of data. Some cells contain numerical values, while others are redacted. The table is organized into sections, with some rows highlighted in light purple.




Section	Row	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6
Section 1	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Section 2	4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Section 3	7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Section 4	10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Section 5	14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

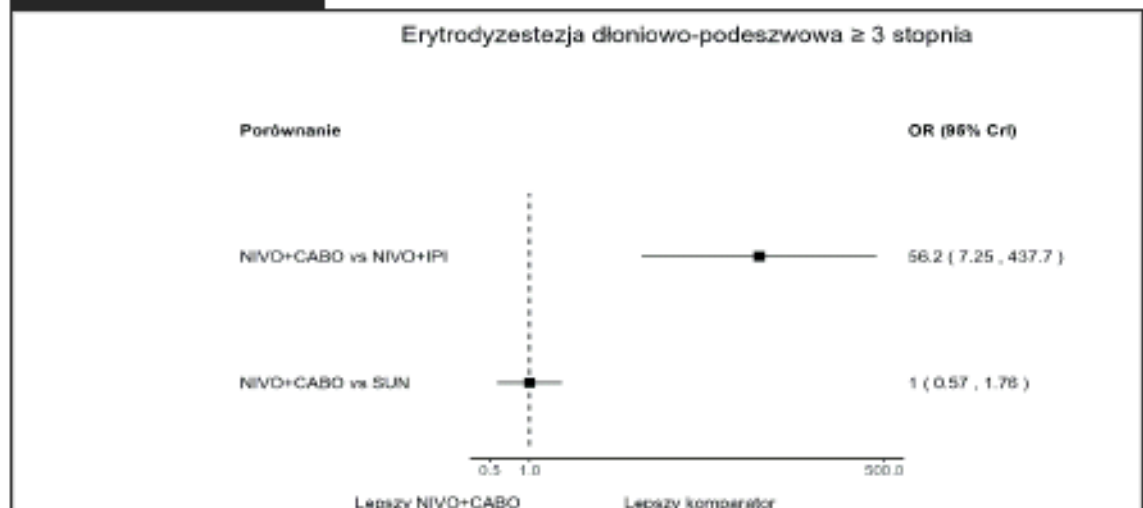






[Redacted text]

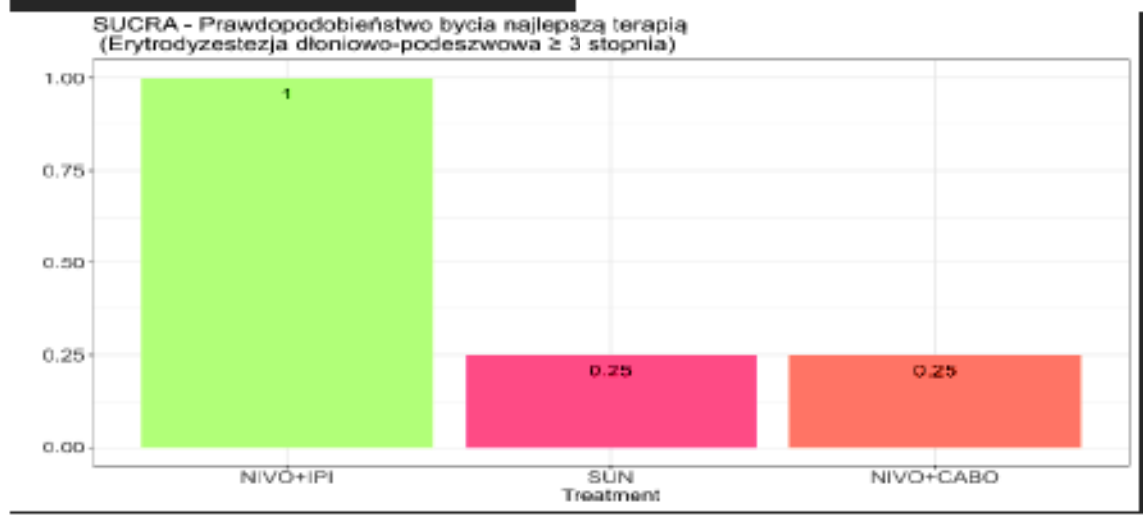
[Redacted text]



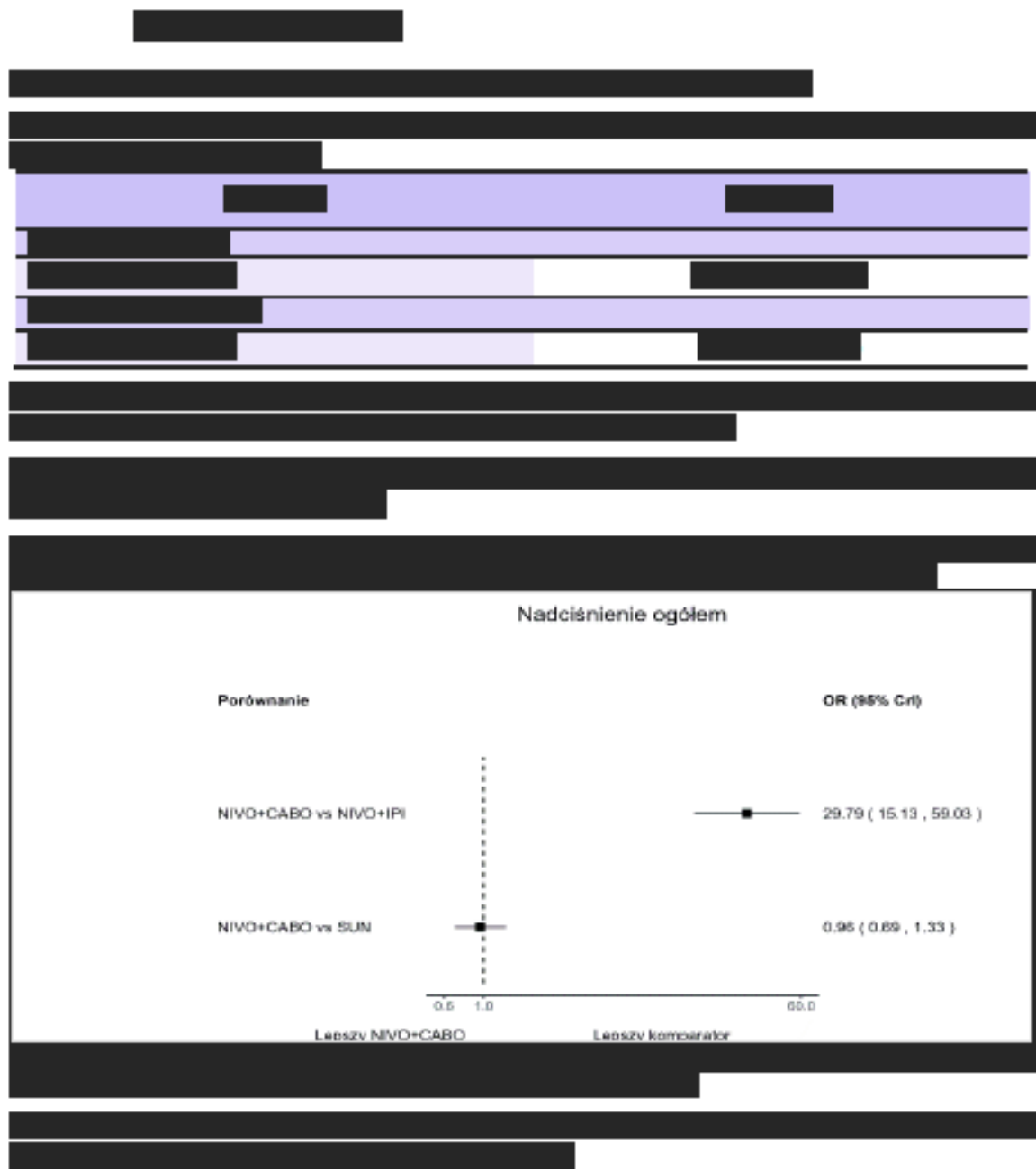
[Redacted text]

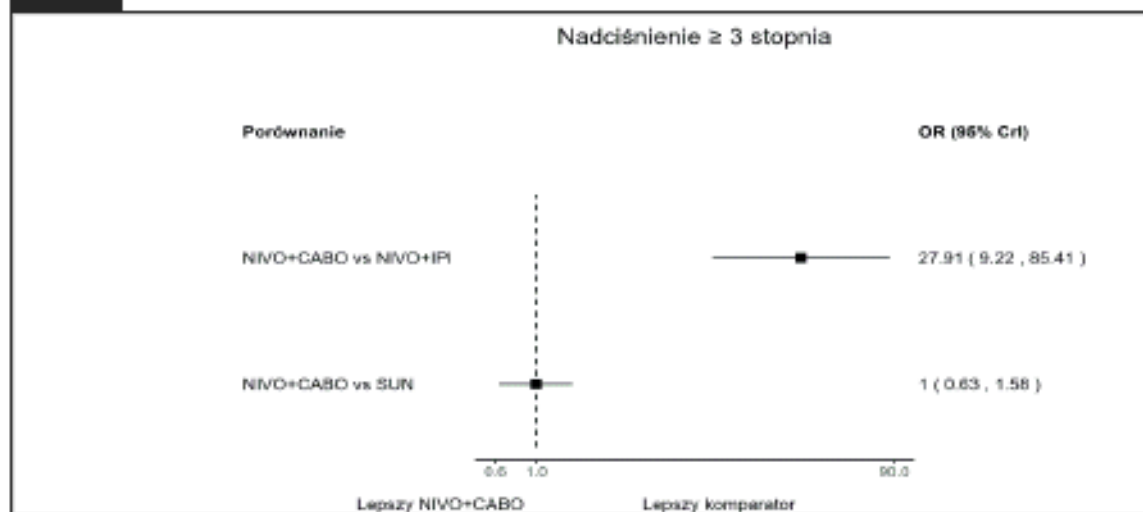
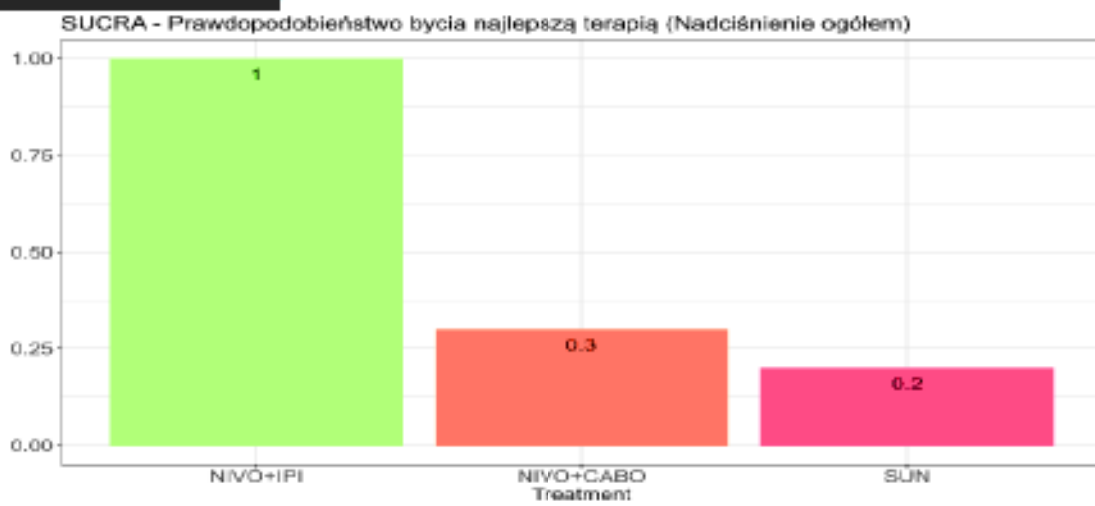
[Redacted text]

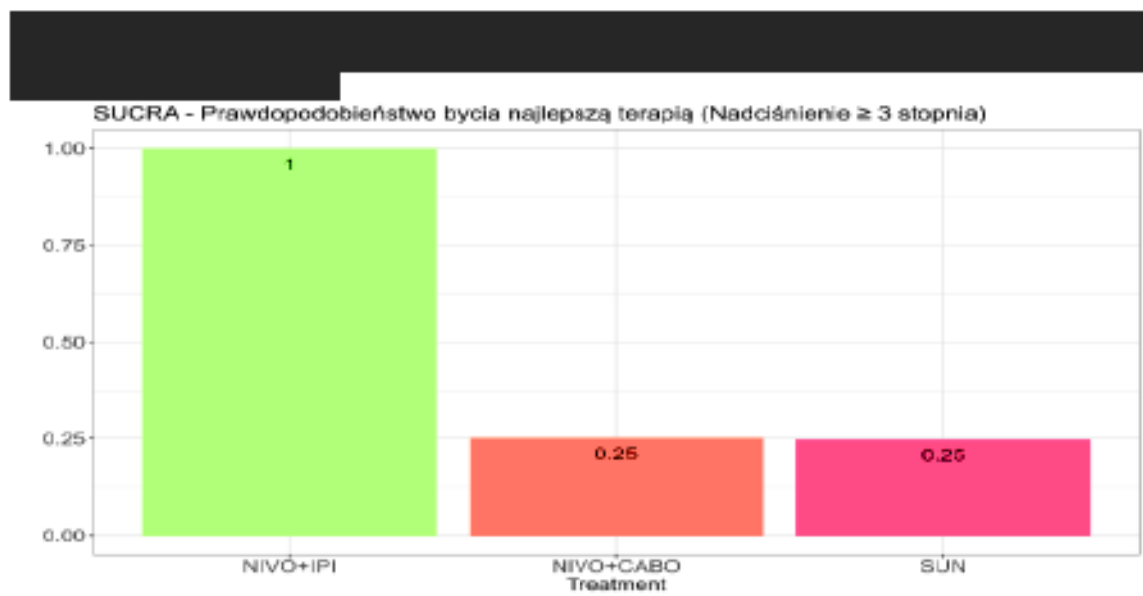
[Redacted text]



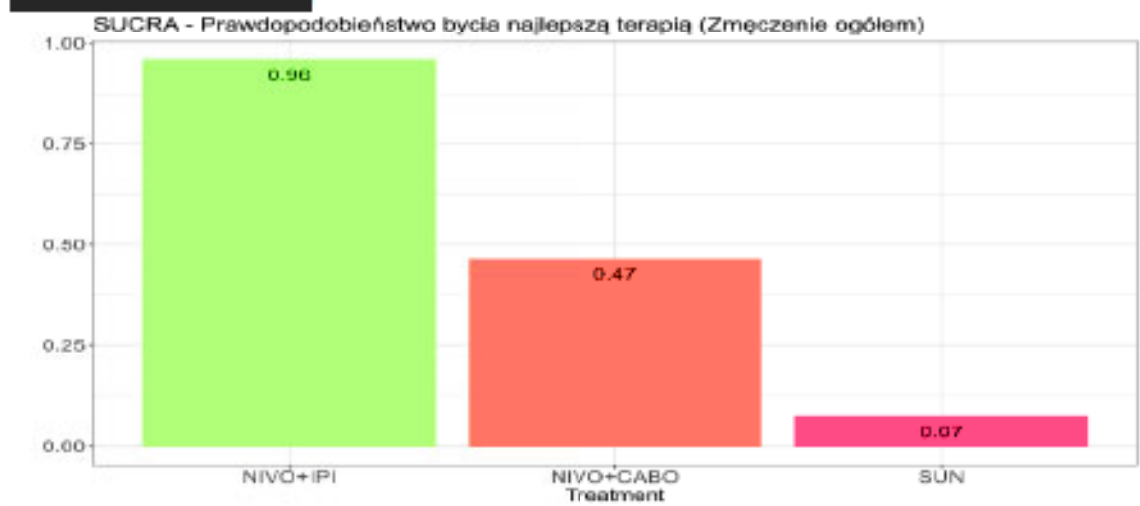
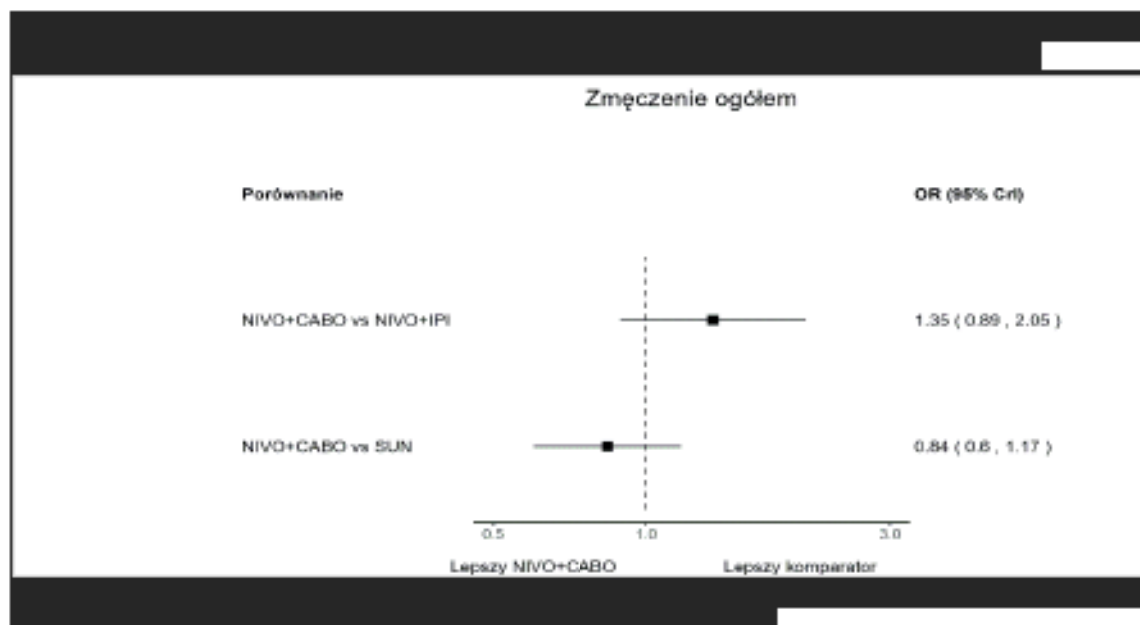


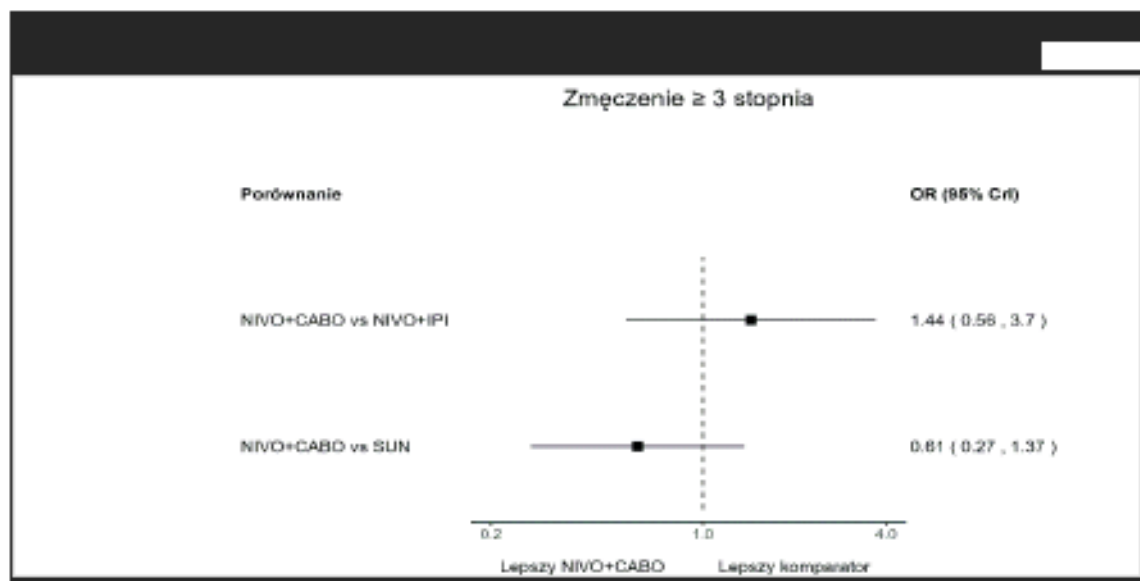






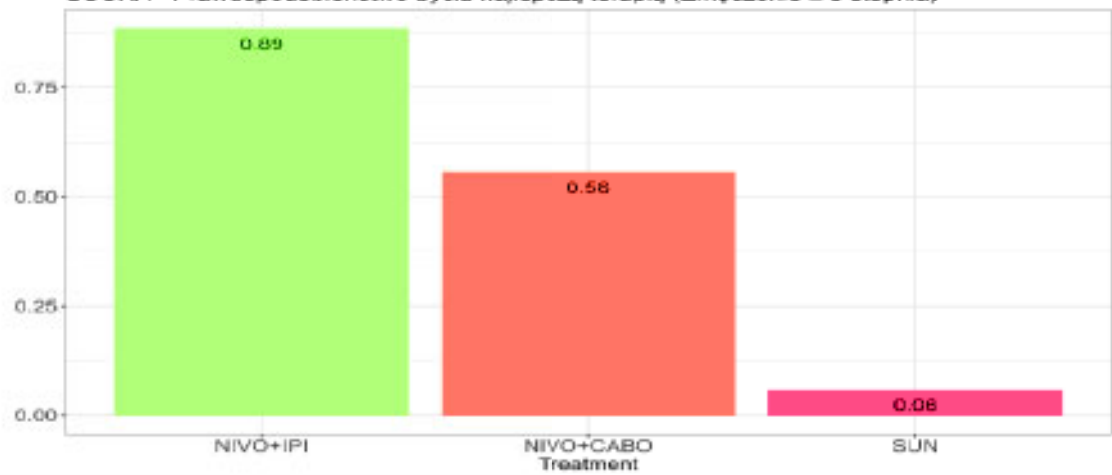
[Redacted content]





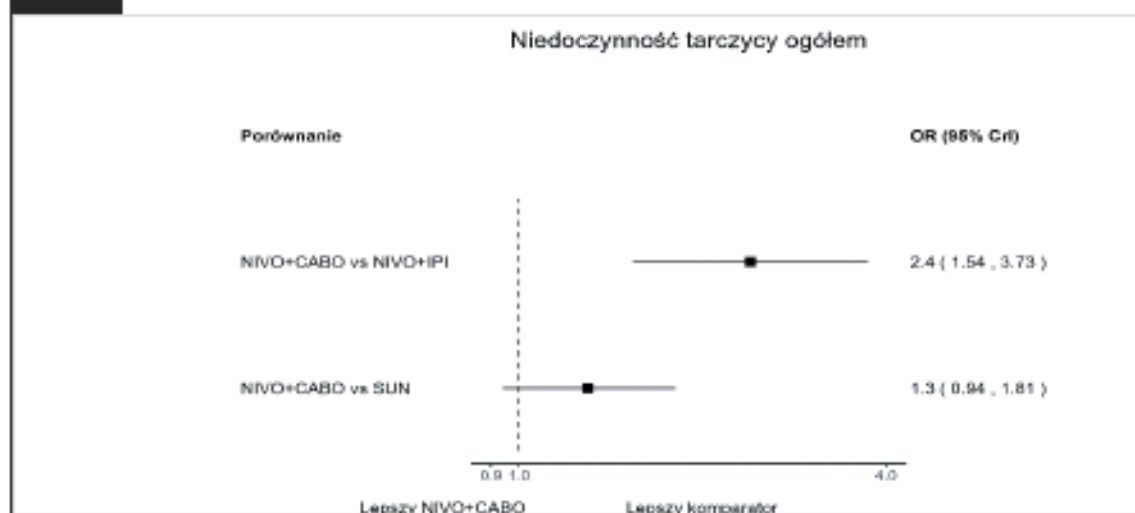
[Redacted text]

SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (Zmęczenie  $\geq 3$  stopnia)

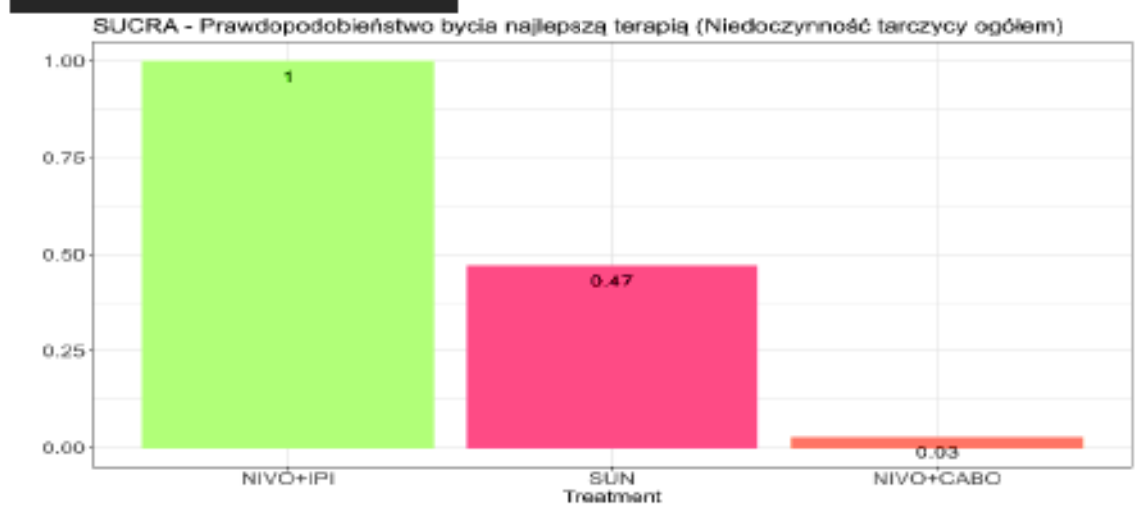


[Redacted text]

[Redacted text block]

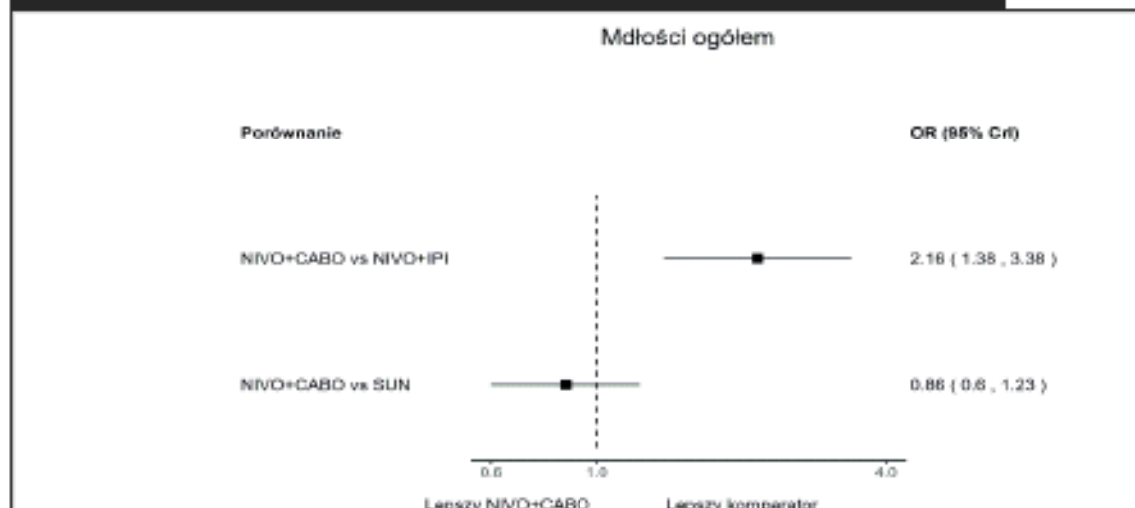


[Redacted text block]



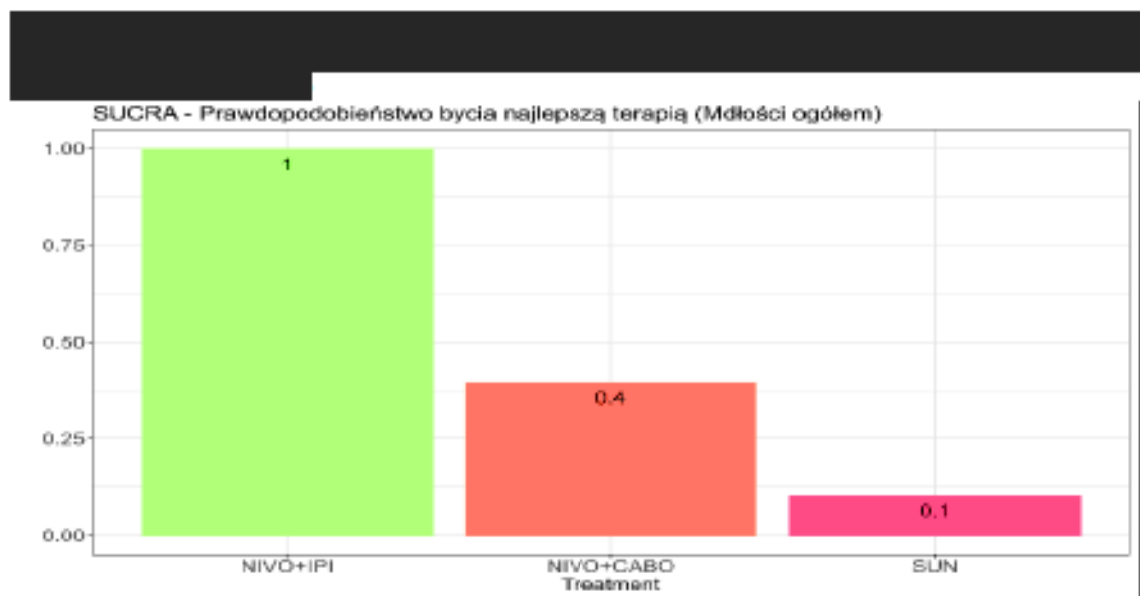
[Redacted text block]

[Redacted text block]



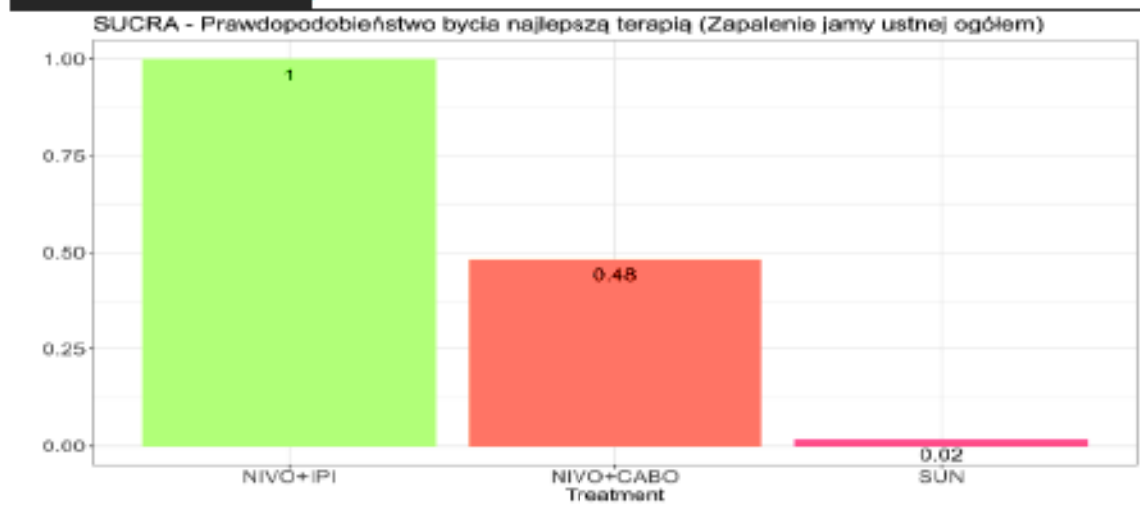
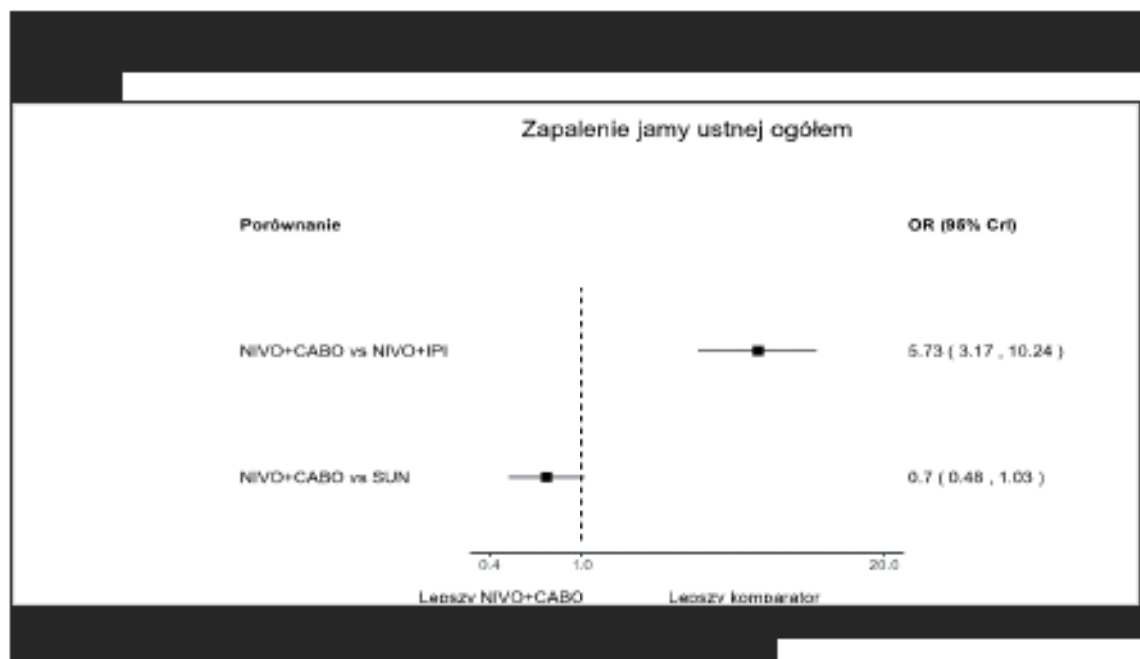
[Redacted text block]

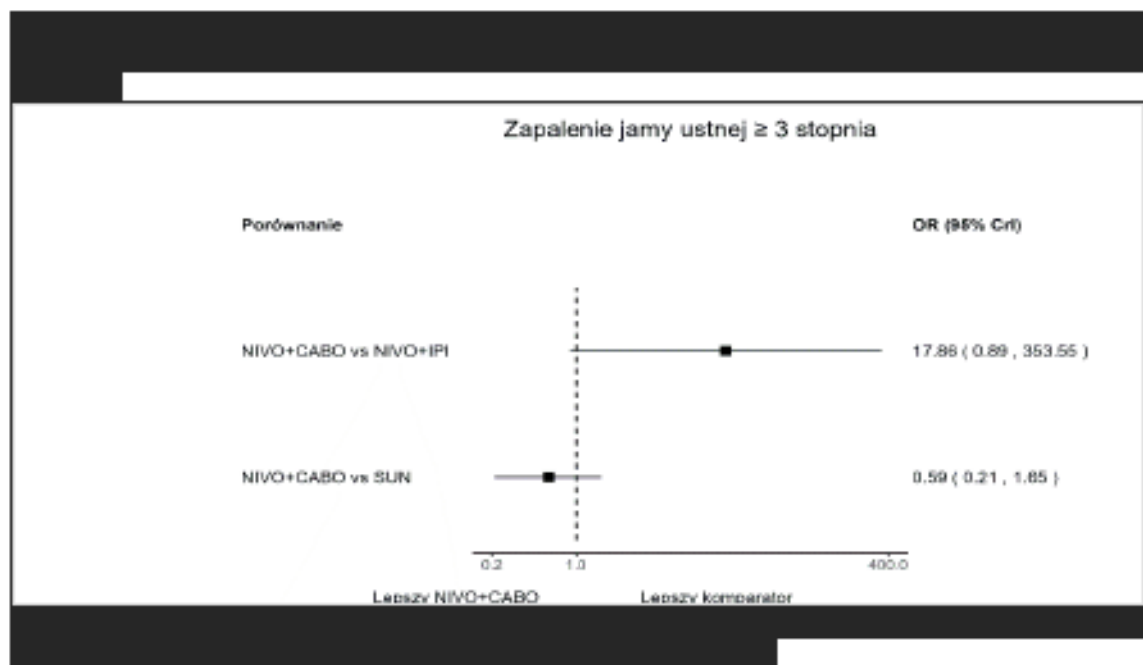
[Redacted text block]



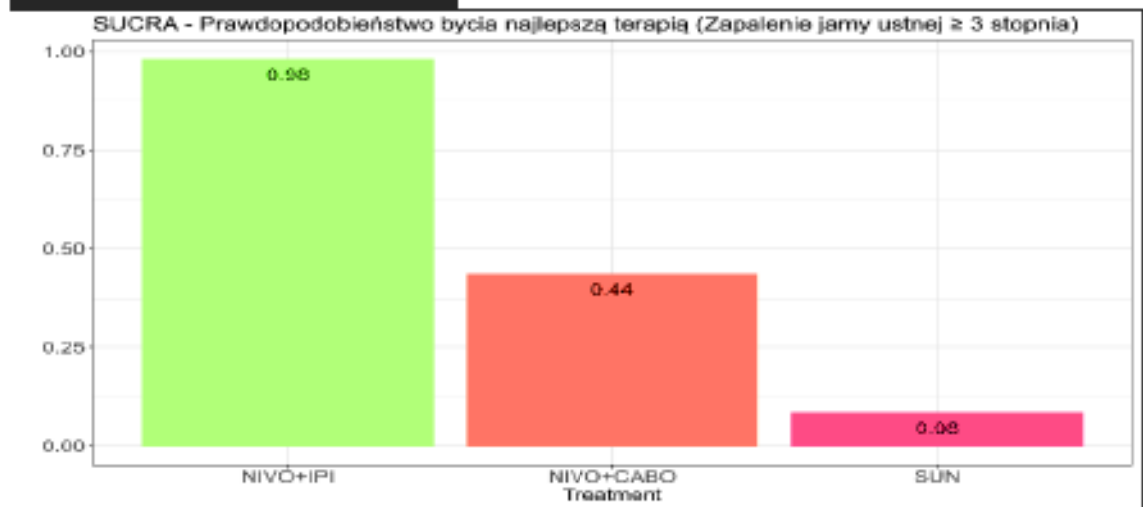
[Redacted content]





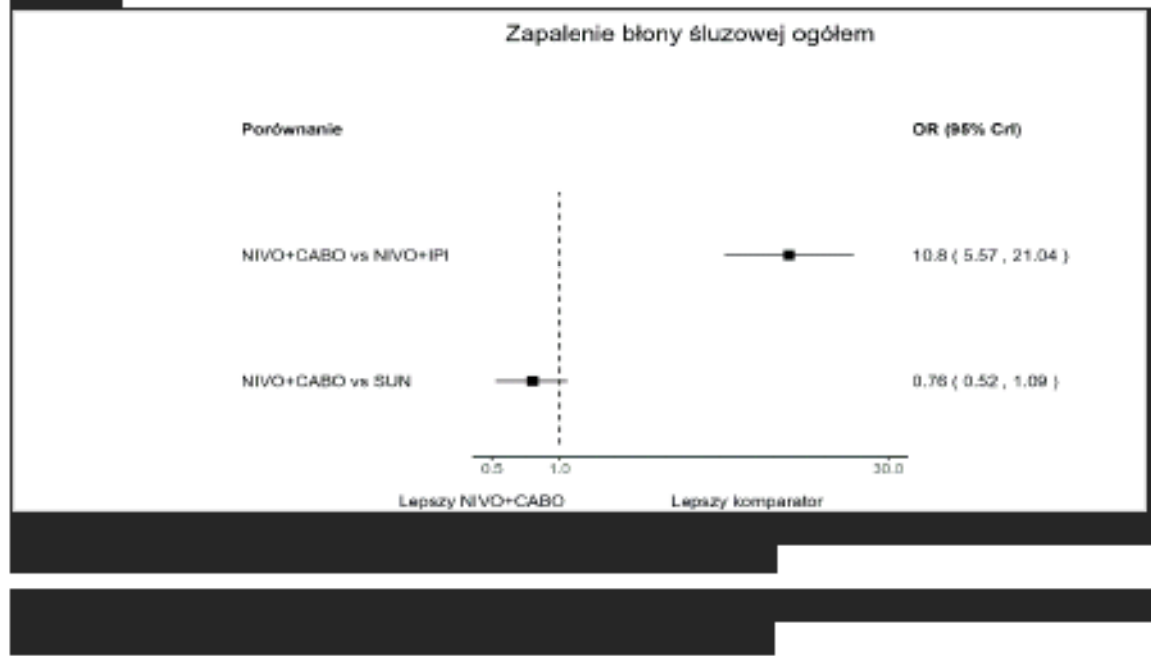


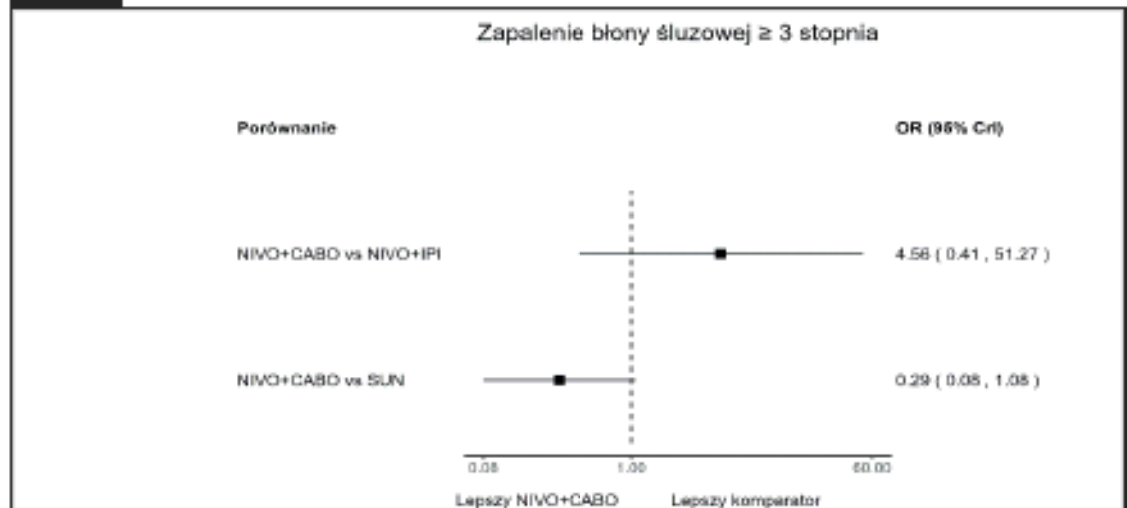
[Redacted text]

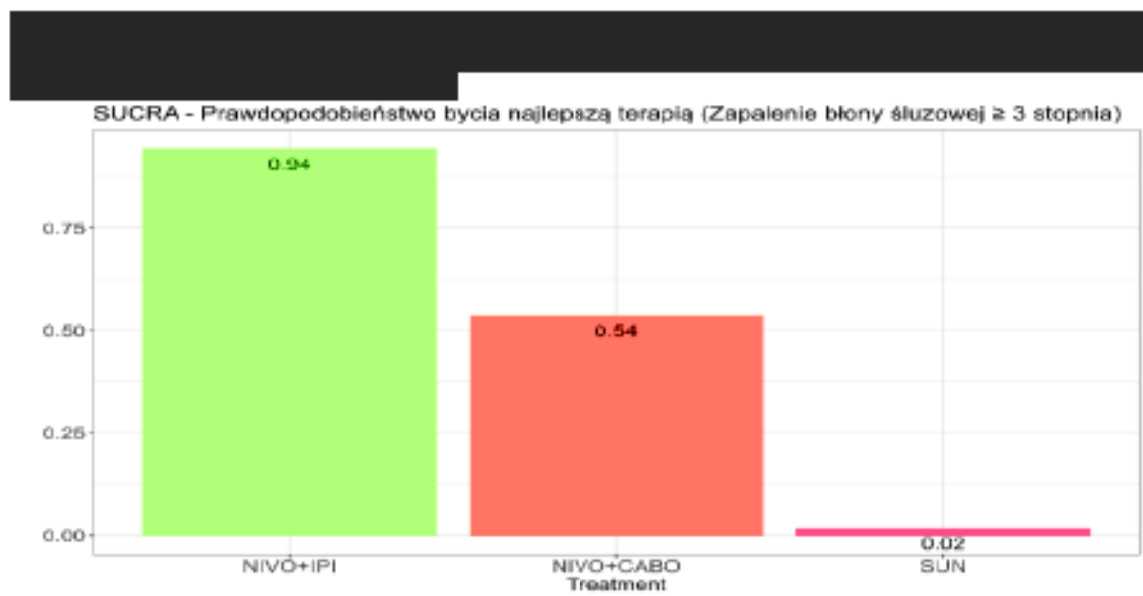


[Redacted text]

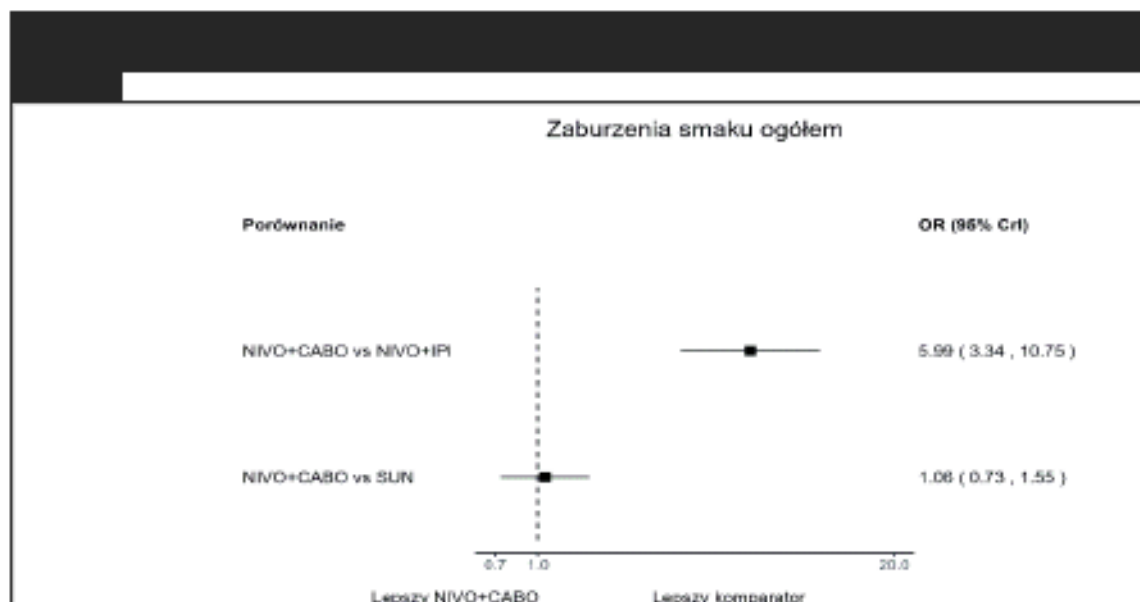
[Redacted text block]



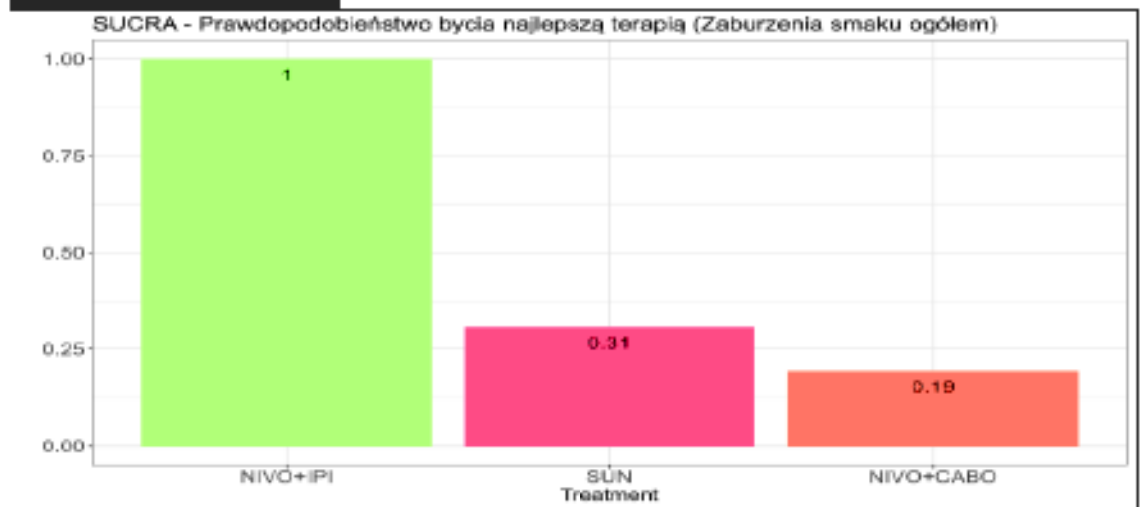




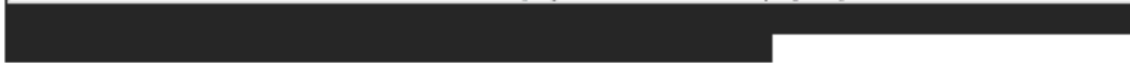
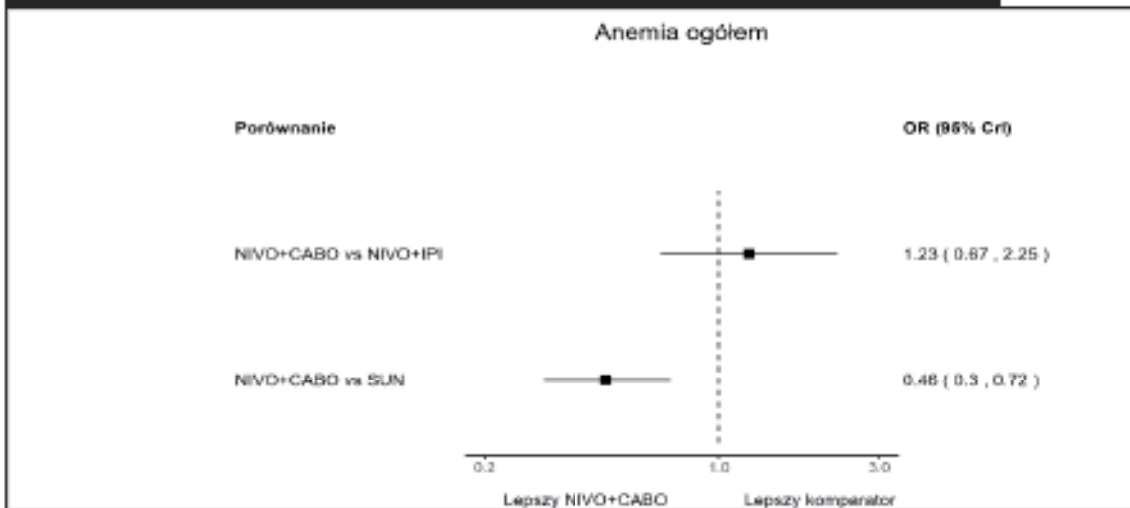
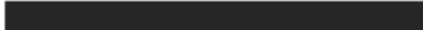
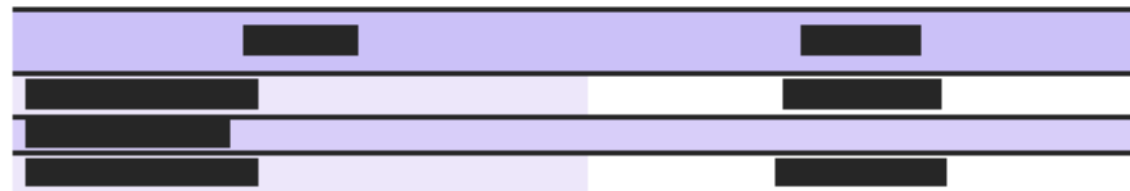
[Redacted text block]



[Redacted text]

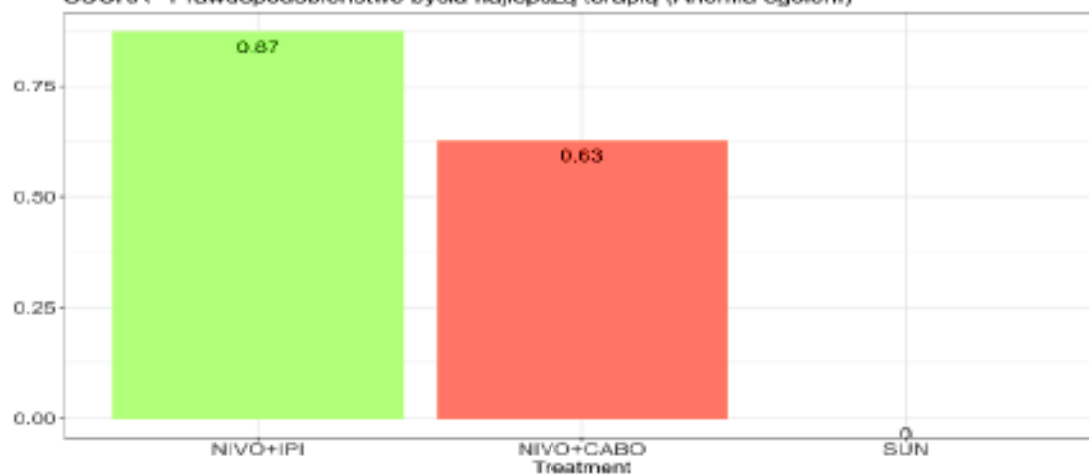


[Redacted text]

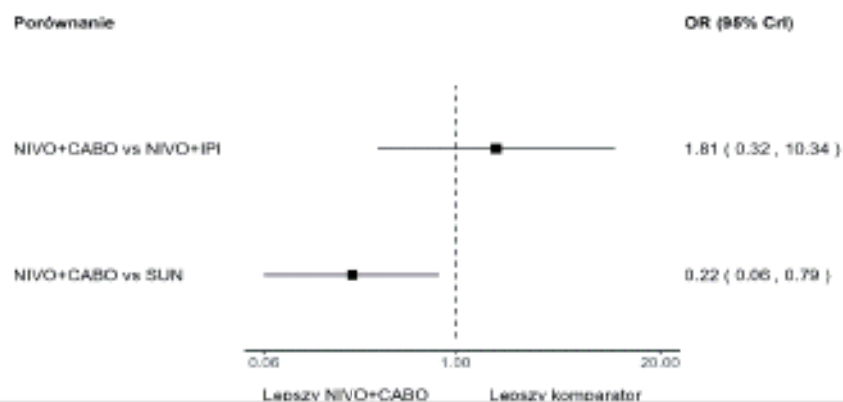




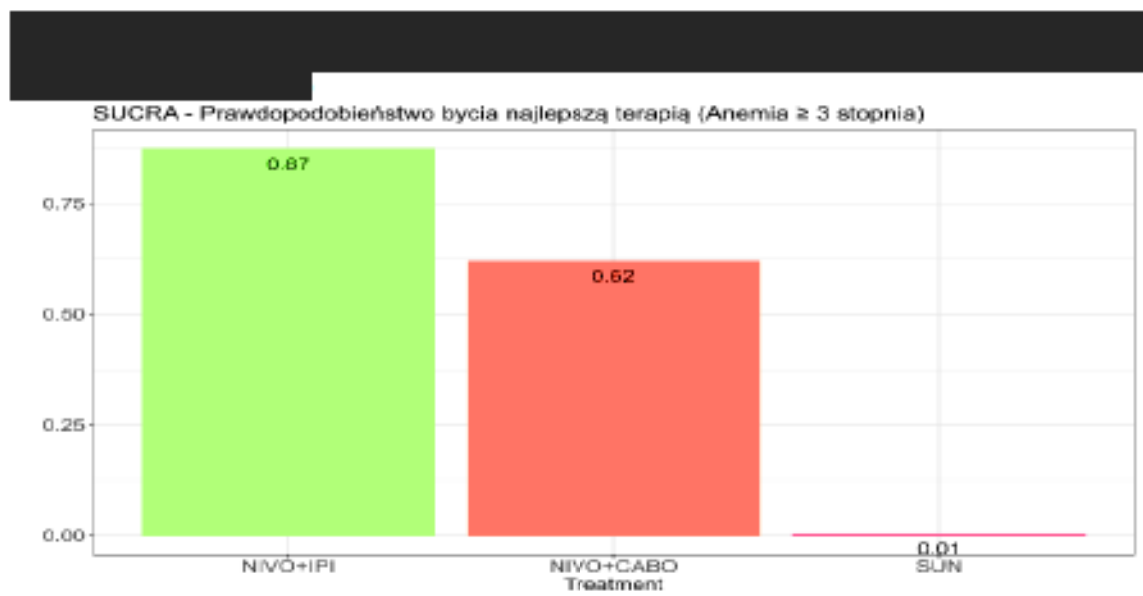
SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (Anemia ogółem)



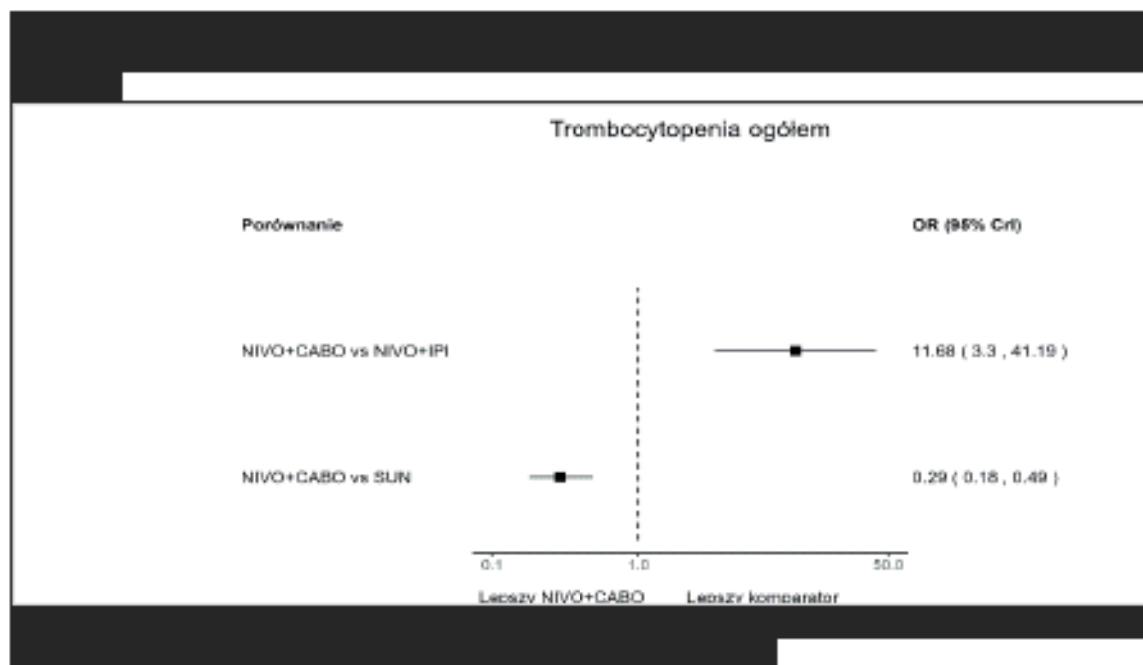
Anemia ≥ 3 stopnia



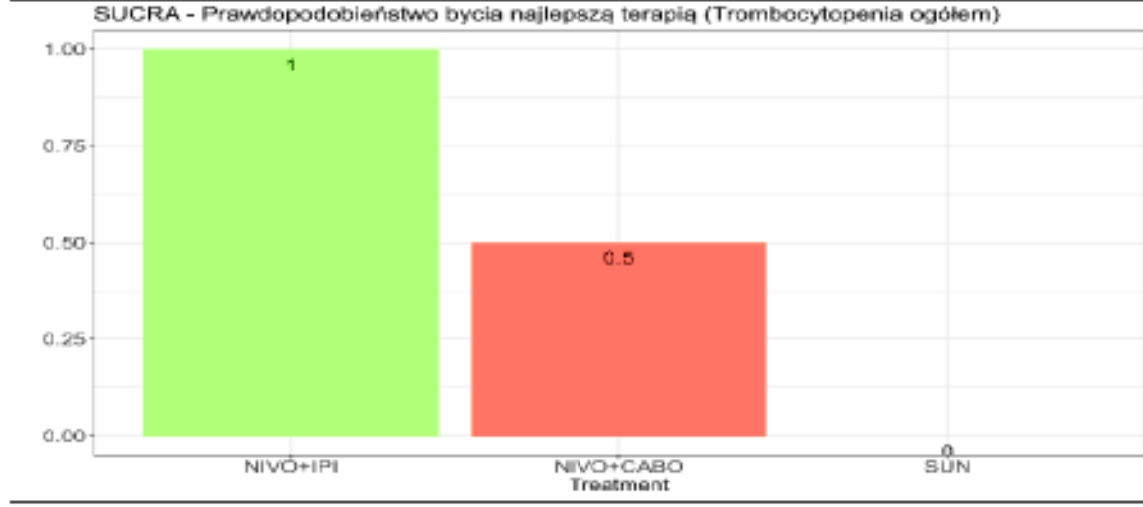




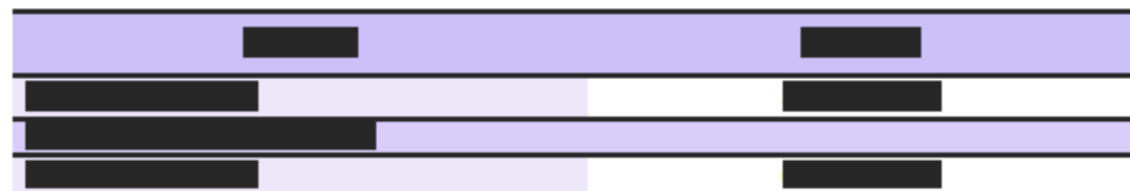
[Redacted Table Content]



[Redacted text]



[Redacted text]

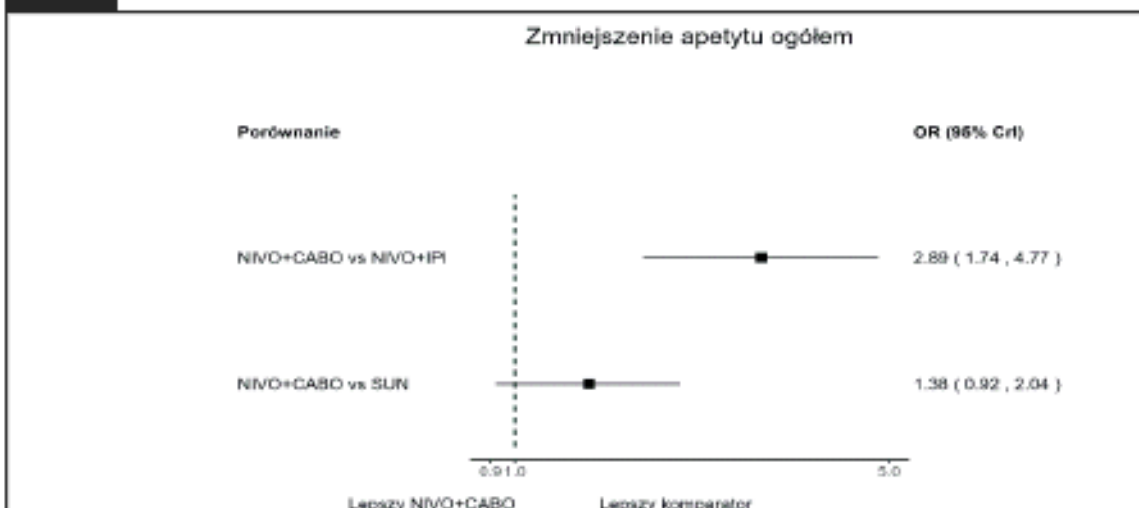


[Redacted text block]

[Redacted text block]

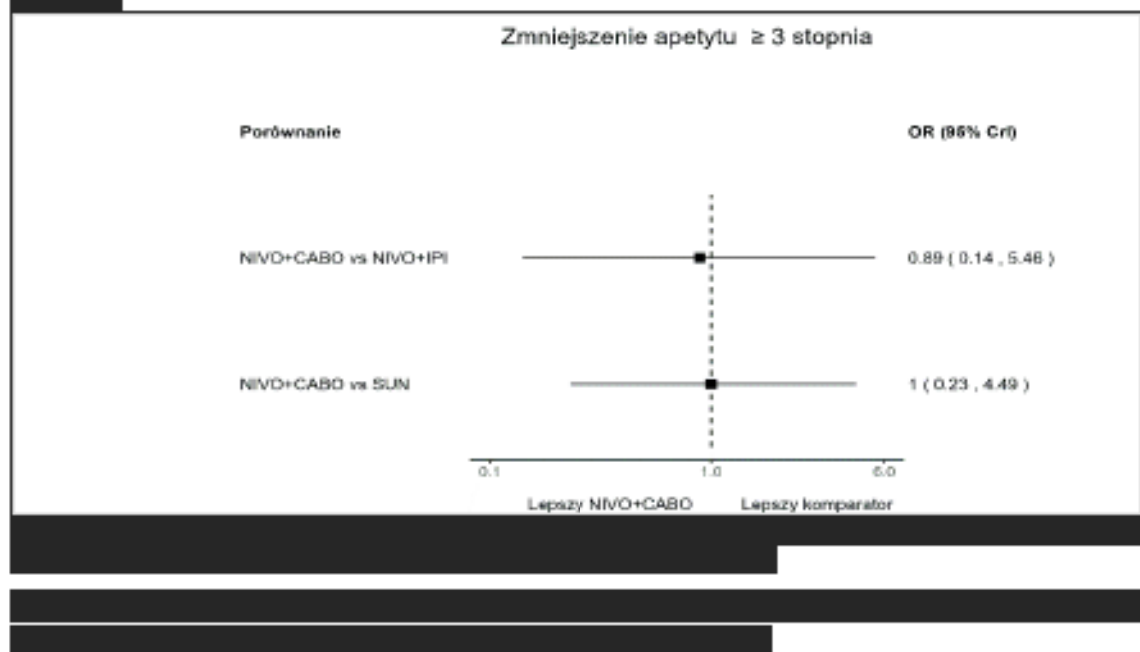
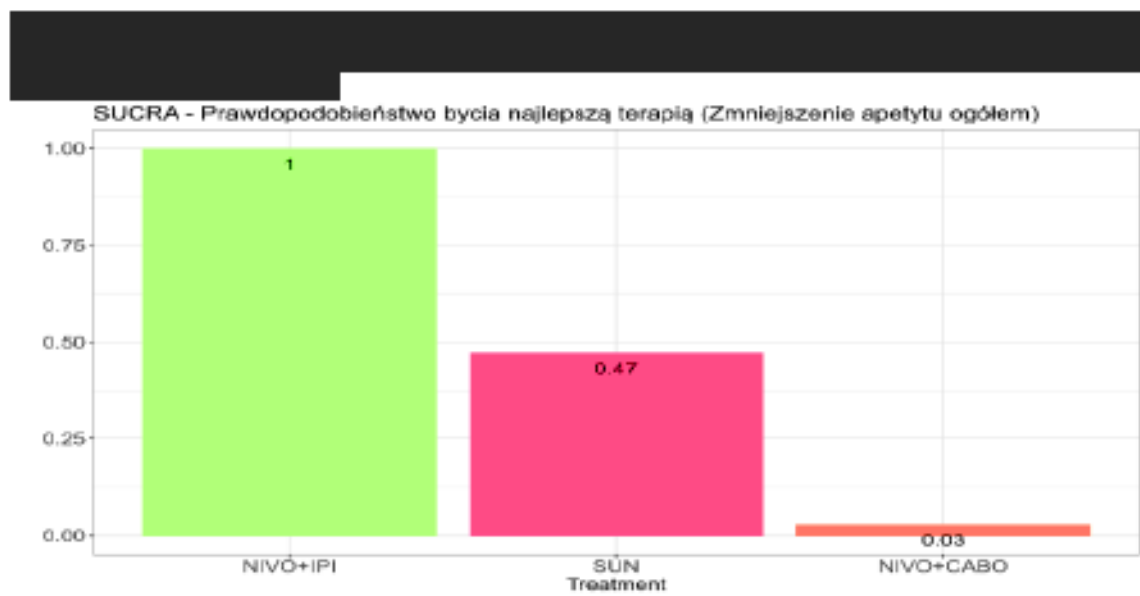
[Redacted text block]

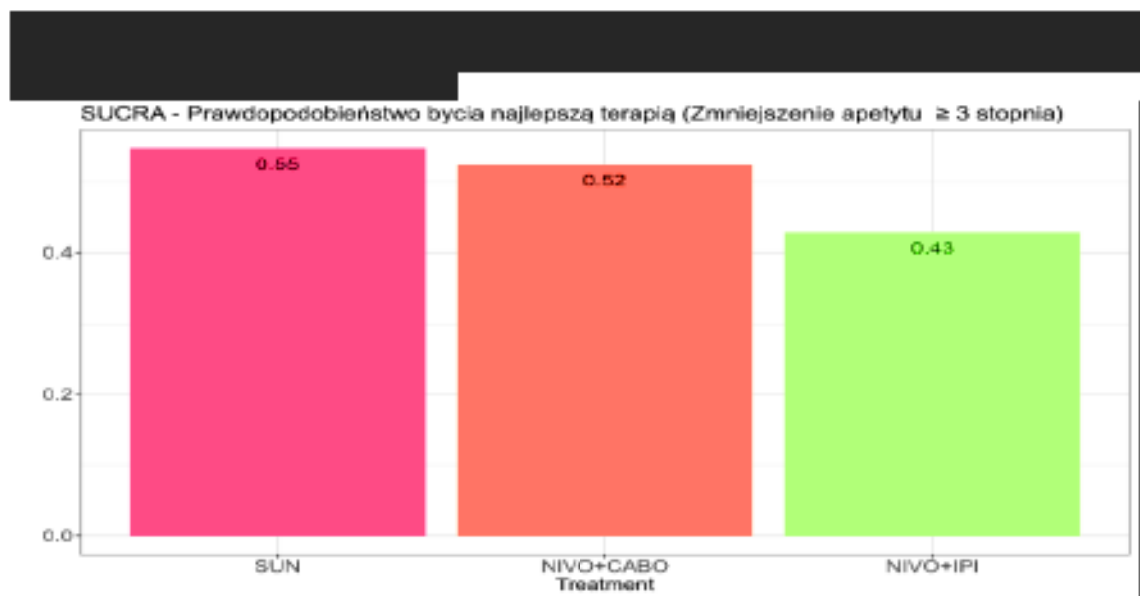
[Redacted text block]



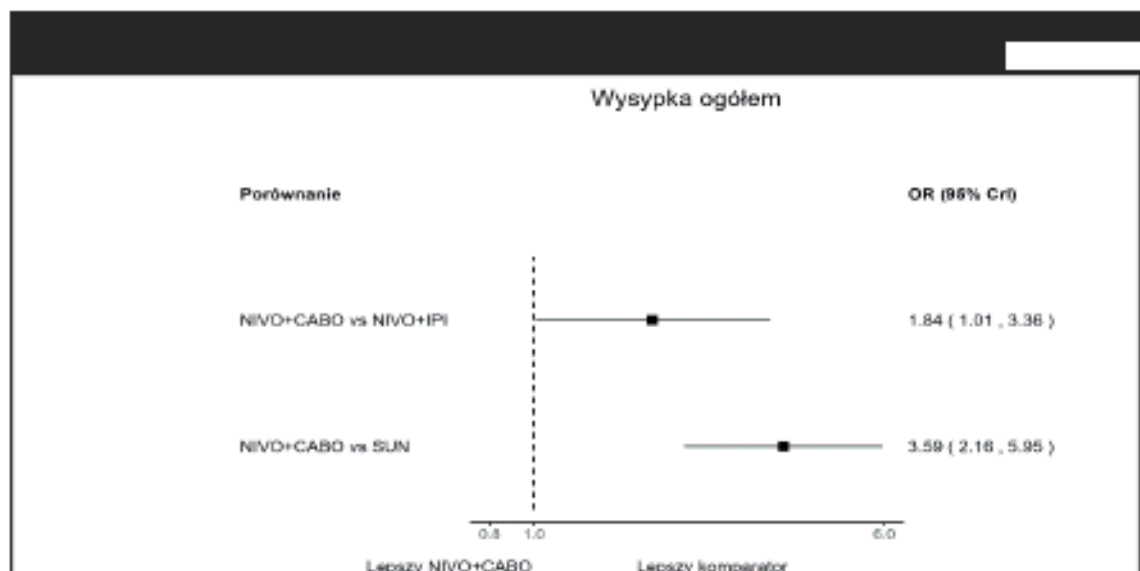
[Redacted text block]

[Redacted text block]



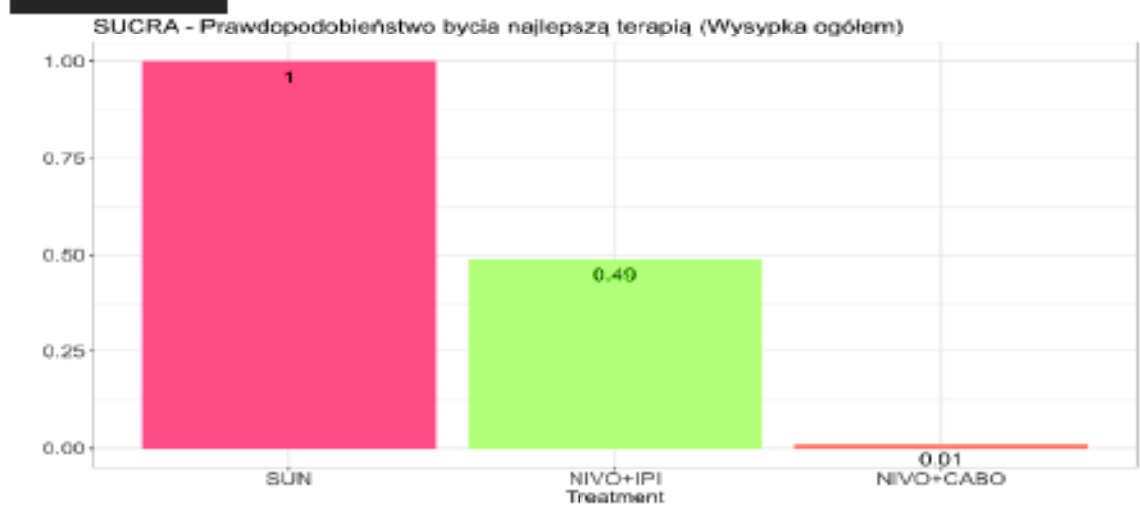


[Redacted content]

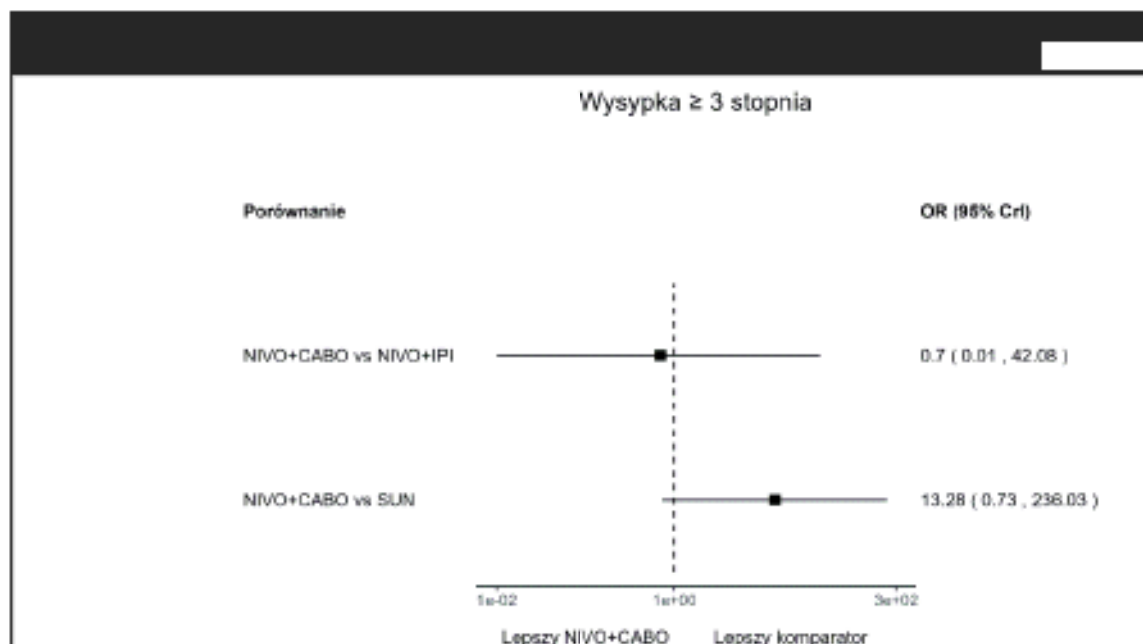


[Redacted text]

[Redacted text]

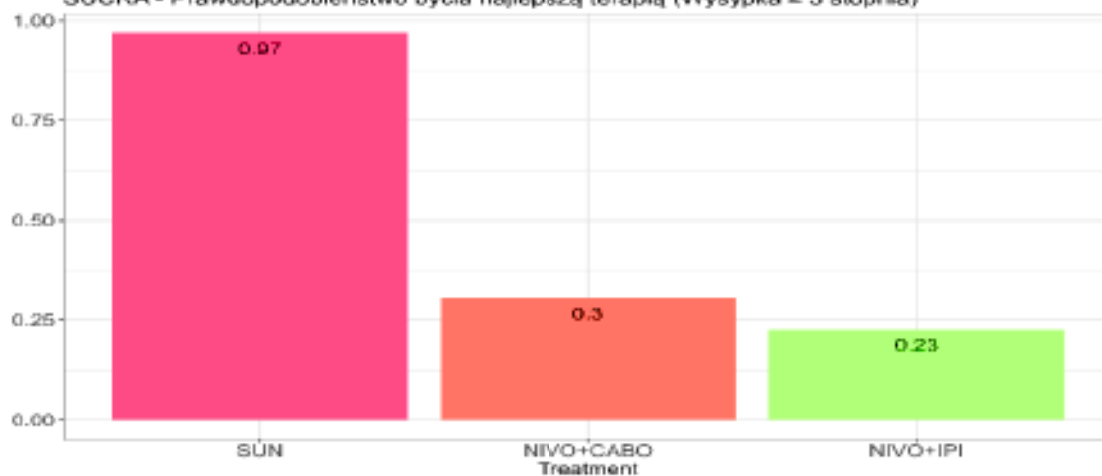


[Redacted text]



[Redacted text block]

SUCRA - Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (Wysypka ≥ 3 stopnia)



## 4. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 4.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem (NIBO+CABO) w pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowo-komórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

#### 4.1.1. Charakterystyka działań niepożądanych ogółem

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono poniżej. Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> zawarte zostały w ChPL [11].

### 4.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [16], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [53],
- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) [54],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) [55],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [56],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) [57].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono w dniu 25.09.2023r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo<sup>®</sup> [11].



### 4.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo<sup>®</sup>

W podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo<sup>®</sup> [11].

#### 4.3.1. Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ).

Tabela 48. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem [11]

Klasyfikacja układów i narządów	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	Zapalenie płuc
Rzadko	-
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	Histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość <sup>b</sup> , małopłytkowość <sup>b</sup> , leukopenia <sup>b</sup> , limfocytopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>
Często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hipoglikemia <sup>b</sup> , hiperglikemia <sup>b</sup>
Często	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zespół osłabienia mięśniowego
Zaburzenia ucha i błędnika	

Klasyfikacja układów i narządów	
Często	szumy uszne
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	migotanie przedsionków, częstoskurcz
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo często	nadciśnienie
Często	zakrzepica
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy
Niezbyt często	zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego*, glossodynia
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka <sup>†</sup> , świąd
Często	tysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	tuszczycyca, pokrzywka
Częstość nieznana	liszaj twardzinowy, inne zaburzenia liszajopodobne
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów, skurcz mięśni
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	miopatia, martwica kości szczęki, przetoka
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Bardzo często	białkomocz
Często	niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	Zapalenie nerek

Klasyfikacja układów i narządów	
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego <sup>a</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne <sup>b</sup>	
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności ALAT <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności AspAT <sup>b</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej <sup>b</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności amylazy <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności lipazy <sup>b</sup> , hipokaliemia <sup>b</sup> , hipomagnezemia <sup>b</sup> , hiponatremia <sup>b</sup> , hipokalcemia <sup>b</sup> , hiperkalcemia <sup>b</sup> , hipofosfatemia <sup>b</sup> , hiperkaliemia <sup>b</sup> , hipermagnezemia <sup>b</sup> , hipernatremia <sup>b</sup>
Często	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicydemia

<sup>a</sup>Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych

<sup>b</sup>Częstość w wynikach badań laboratoryjnych odzwierciedla odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego

<sup>c</sup> Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-płamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę płamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-żółtaczkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczącą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczykopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid.

<sup>d</sup>Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa

<sup>e</sup>Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu

<sup>f</sup>Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu j Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn

Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w dawce 240 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), nie strawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%), zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 78% z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku.

#### 4.3.1.1. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia [11]. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów

otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii.

Działania niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów przedstawiono poniżej.

Tabela 49. Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia lub podania dużych dawek kortykosteroidów, niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem [11]

Działania niepożądane (%)	
<b>Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia</b>	
Zapalenie płuc	2,5
Zapalenie jelita grubego	2,5
Zapalenie wątroby	4,1
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,6
Endokrynopatie	1,3
Skóra	2,2
Nadwrażliwość/ reakcje na wlew	0
<b>Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów<sup>a,b</sup></b>	
Zapalenie płuc	56
Zapalenie jelita grubego	8
Zapalenie wątroby	23
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	9
Endokrynopatie	4,2
Skóra	8
Nadwrażliwość/ reakcje na wlew	0

<sup>a</sup> dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę

<sup>b</sup> częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,6% (18/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (6/320) i 1,6% (5/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 26,9 tygodnia (zakres: 12,3-74,3 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 14 pacjentów (77,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,5 tygodnia (zakres: 2,1-60,7+ tygodnia).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego, częstych wypróżnień lub zapalenia jelit wynosiła 59,1% (189/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 25,6% (82/320) i 6,3% (20/320) pacjentów. Przypadki stopnia 4. stwierdzono u 0,6% (2/320). Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,3-110,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 143 pacjentów (76,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,1-139,7+ tygodnia).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 41,6% (133/320). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,7% (47/320); 10,3% (33/320) i 0,6% (2/320) pacjentów. Mediana czasu do

ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-107,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (75,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,1-89,3+ tygodnia).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia nerek, zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego, niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi lub zwiększonego stężenia mocznika we krwi wynosiła 10,0% (32/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,4% (11/320) i 1,3% (4/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,2 tygodnia (zakres: 2,1-87,1 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (58,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 0,6-90,9 tygodnia).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 43,1% (138/320). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 0,9% (3/320) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 0,6% (2/320) pacjentów, wszystkie stopnia 2. Niewydolności nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) stwierdzono u 4,7% (15/320) pacjentów. Przypadki niewydolności nadnerczy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (7/320) i 1,9% (6/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 12,3 tygodnia (zakres: 2,0-89,7 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 50 pacjentów (35,2%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,9 do 132,0 tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania wysypki wynosiła 62,8% (201/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 10,6% (34/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,14 tygodnia (zakres: 0,1-104,4 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 137 pacjentów (68,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (zakres: 0,1-130,6 tygodnia).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 2,5% (8/320). U wszystkich 8 pacjentów natężenie było stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 0,3% (1/320) pacjentów [11].

#### 4.3.1.2. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności ALAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących niwolumab w monoterapii. U pacjentów ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT stopnia  $\geq 2$ . (n=85): mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2,0 do 106,6 tygodnia), 26% pacjentów otrzymało kortykosteroidy z medianą trwania leczenia wynoszącą 1,4 tygodnia (zakres: 0,9 do 75,3 tygodnia), powrót do stopnia 0-1. wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1+ tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności ALAT lub AspAT stopnia  $\geq 2$ ., którzy otrzymali ponownie niwolumab (n=10) lub kabozantynib (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT stopnia  $\geq 2$ . stwierdzono u 3 pacjentów otrzymujących OPDIVO, 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib i 8 pacjentów otrzymujących OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem [11].

#### 4.3.1.3. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 3,5% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,3% małopłytkowości; 0,3% leukopenii; 7,5% limfocytopenii; 3,5% neutropenii; 3,2% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 8,2% zwiększenie

aktywności AspAT; 10,1% zwiększenie aktywności AlAT; 1,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 11,9% zwiększenie aktywności amylazy; 15,6% zwiększenie aktywności lipazy; 3,5% hiperglikemii; 0,8% hipoglikemii; 2,2% hipokalcemii; 0,3% hiperkalcemii; 5,4% hiperkalemii; 4,2% hipermagnezemii; 1,9% hipomagnezemii; 3,2% hipokalemii, 12,3% hiponatremii i 21,2% hipofosfatemii [11].

#### 4.3.1.4. Zalecane modyfikacja leczenia dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu – immunologiczne działania niepożądane

Zalecane modyfikacje leczenia produktem Opdivo<sup>®</sup> stosowanym w skojarzeniu przedstawiono poniżej.

Tabela 50. Zalecane modyfikacje leczenia dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu [11]

Zalecana modyfikacja dawkowania		
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. Trwale odstawić leczenie	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą <sup>b</sup> , do czasu kiedy nie występują objawy
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson)	Trwale odstawić leczenie

Zalecana modyfikacja dawkowania		
	Syndrom - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis - TEN</i> )	
Zapalenie mięśnia sercowego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów <sup>c</sup>
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne działania niepożądane	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej

<sup>c</sup> U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest nieznane.

Produkt leczniczy Opdivo<sup>®</sup> w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku:

- ❖ działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- ❖ utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Opdivo<sup>®</sup> muszą otrzymać "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> (patrz również ulotka dla pacjenta).

Dodatkowo, w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem Opdivo<sup>®</sup> w skojarzeniu z kabozantynibem:

- ❖ Jeśli aktywność ALAT lub AspAT jest > 3 razy niż GGN ale ≤ 10 razy niż GGN bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż GGN, należy wstrzymać podawanie produktu Opdivo<sup>®</sup> i kabozantynibu do czasu, gdy te działania niepożądane nie powrócą do stopnia 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Można rozważyć ponowne podanie jednego lub obu leków po uzyskaniu poprawy. Jeśli kabozantynib będzie ponownie podawany, należy zapoznać się z ChPL kabozantynibu.
- ❖ Jeśli aktywność ALAT lub AspAT jest > 10 razy niż GGN lub > 3 razy niż GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 niż GGN, należy trwale odstawić leczenie produktem Opdivo<sup>®</sup> i kabozantynibem i rozważyć leczenie kortykosteroidami [11].

#### 4.3.1.5. Środki ostrożności specyficzne dla raka nerkowokomórkowego

##### Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu, chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem.

Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. U pacjentów z zaawansowanym RCC stwierdzono większą częstość występowania zwiększenia aktywności ALAT i AspAT stopnia 3. i 4. po podaniu niwolumabu z kabozantynibem w porównaniu do monoterapii niwolumabem. Enzymy wątrobowe należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących stosowania obu leków [11].

#### 4.3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab [11].

## 4.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [53], *Food and Drug Administration* [54], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [55], WHO-UMC [56] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [57].

### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> (niwolumabu), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [58].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Opdivo<sup>®</sup> wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.



Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 51. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> [58]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Opdivo <sup>®</sup>	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym związane z układem immunologicznym: Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego Zapalenie nerek i dysfunkcja nerek pochodzenia immunologicznego Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Reakcje alergiczne (AR) w obrębie skóry związane z odpornością Inne AR związane z odpornością Ciężkie reakcje na wlew
Ważne potencjalne ryzyko	Toksyczność zarodkowo-płodowa Immunogenność Ryzyko GVHD z niwolumabem po allogenicznym HSCT
Brakujące informacje	Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek Pacjenci z chorobą autoimmunologiczną Pacjenci już otrzymujący ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem Długoterminowe bezpieczeństwo leczenia u pacjentów $\geq 12$ roku życia

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 52. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo<sup>®</sup> [58]

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie AEs w obrębie płuc	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Toksyczność płucna. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w 1-2 stopniu nasilenia. Wśród pacjentów z 3-4 stopniem toksyczności płucnej obserwowano bardziej rozległe zmiany w obciążeniu radiologicznym oraz niedotlenienie. Ciężki przebieg zapalenia płuc może zagrażać życiu jeśli nie zostanie wcześniej zdiagnozowane i odpowiednio leczone. Toksyczność płucną (w tym zatorowość płucną) prowadzącą do zgonu raportowano w trakcie terapii niwolumabem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) może rozwinąć się lub rozwinąć jako następstwo radioterapii, chemoterapii lub częściowej resekcji płuc. Innymi czynnikami rozwoju ILD to podeszły wiek, palenie papierosów oraz współistniejąca lub wcześniejsza infekcja płuc.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie jelita grubego</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	<p>Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu 1-2.</p> <p>Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany była biegunka 1-2 stopnia.</p> <p>Zapalenie jelita grubego w 3-4 stopniu nasilenia najczęściej obserwowano wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>Większość zdarzeń niepożądanych ustępowała po zastosowaniu odpowiednich leków, przerwaniu leczenia lub w ciężkich przypadkach po zastosowaniu terapii sterydami.</p> <p>Ciężka lub uporczywa biegunka i zapalenie jelita grubego mogą zagrażać życiu, jeśli nie zostaną wcześniej rozpoznane i odpowiednio zarządzane.</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywna choroba zapalna jelit.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie wątroby</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych takich jak podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych czy zapalenie wątroby występowały w 1-2 stopniu nasilenia.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Aktywne autoimmunologiczne zapalenie wątroby mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2 czy interferonu.</p> <p>Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego może stanowić poważne lub zagrażające życiu działanie niepożądane, w tym prowadzące do zgonu, jeśli nie zostaną szybko leczone. Pacjenci z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego są zazwyczaj leczeni sterydami. Szybka analiza wyników badań krwi, rozpoznawanie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz wdrażanie zaleceń zgodnych z wytycznymi postępowania mogą zapobiec poważnym powikłaniom.</p>
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie nerek oraz choroby nerek</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	<p>Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych takich jak przebiegający bezobjawowo wzrost stężenia kreatyniny – w 1-2 stopniu nasilenia.</p> <p>Pacjenci z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego są zazwyczaj leczeni sterydami. Szybka analiza wyników badań krwi, rozpoznawanie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz wdrażanie zaleceń zgodnych z wytycznymi postępowania mogą zapobiec poważnym powikłaniom.</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne obejmujące nerki.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego obserwowano u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w związku z terapią niwolumabem należała niedoczynność tarczycy w stopniu 1-2. Endokrynopatie występowały częściej w przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne gruczołów dokrewnych mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: skórne zdarzenia niepożądane</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3-4) w obrębie skóry notowano częściej podczas terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do niwolumabu stosowanego w monoterapii.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne autoimmunologiczne zaburzenia skóry.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: inne immunologiczne zdarzenia niepożądane</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Do rzadko występujących zdarzeń niepożądanych o pochodzeniu immunologicznym, jednak o istotnym klinicznie znaczeniu, należą zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie trzustki, demielinizację, zespół Guillaina-Barrego, zespół miasteniczny, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rabdomyolizę, zapalenie mózgu, odrzucanie przeszczepów narządów litych i zespół Vogta-Koyanagi-Harady.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie reakcje w związku z infuzją</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Podobnie jak w przypadku wielu innych leków podawanych dożylnie mogą wystąpić reakcje związane z infuzją.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Brak
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: toksyczność embrionalna</b>	

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Badania przedkliniczne sugerowały potencjalne ryzyko utraty płodu w trzecim trymestrze ciąży i przedwczesnego porodu ze zwiększoną śmiertelnością noworodków w przypadku narażenia na niwolumab w czasie ciąży. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest antykoncepcja.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ekspozycja podczas ciąży.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: immunogenność</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Obserwowano niskie wskaźniki immunogenności i nie zaobserwowano wpływu na bezpieczeństwo lub skuteczność nawet po dłuższych przerwach w podawaniu dawek i ponownym podaniu leku.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Występowanie immunogenności zależy od kilku czynników związanych z lekami i charakterystyką pacjenta, takich jak charakterystyka leku, sposób przetwarzania, dawki i droga podania, wiek pacjenta, czynniki genetyczne, stan odporności, stan choroby, jednocześnie stosowane leki.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: Ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-Versus-Host Disease; GVHD) po zastosowaniu niwolumabu po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	U pacjentów leczonych niwolumabem po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu szybko pojawiającą się i ciężką chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, z czego niektóre przypadki zakończyły się zgonem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci, którzy zostali poddani allogenicznemu HSCT przed terapią niwolumabem.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### **Amerykańska Agencja Leków (FDA)**

Na stronach FDA nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

#### **Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)**

W oparciu o informacje przedstawione na stronie MHRA, zastosowanie niwolumabu może wiązać się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Biegunka jest bardzo częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem niwolumabu. W badaniach klinicznych niwolumabu w monoterapii u 13% pacjentów wystąpiła biegunka, zapalenie jelita grubego lub częste wypróżnienia. Większość przypadków była łagodna lub umiarkowana (stopień 1 lub 2), a ciężkie przypadki (stopień 3) odnotowano u 21% pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zagrażających życiu lub śmiertelnych (stopień 4 lub 5). Mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła 1,8 miesiąca (zakres 0-26,6). Choroby ustąpiły u prawie wszystkich pacjentów (88%), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 2 tygodnie. Reakcje żołądkowo-jelitowe mogą również wystąpić, gdy niwolumab jest stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem.

Ponadto, podkreślono, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem, u których występuje biegunka, lub inne objawy zapalenia jelita grubego oraz w przypadku tych pacjentów, którzy nie reagują na leczenie kortykosteroidami z powodu zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego powinni zostać szczegółowo przebadani w celu wykluczenia innych przyczyn takich jak zakażenie wirusem CMV (cytomegalowirus).

W europejskim przeglądzie zgłoszeń spontanicznych i zgłoszeń z badań klinicznych otrzymanych do dnia 31 sierpnia 2018 r. zidentyfikowano 20 poważnych przypadków na całym świecie sugerujących zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywację w przypadku monoterapii niwolumabem. Kolejnych 8 przypadków zgłoszono jako zakażenie CMV lub zapalenie wątroby CMV związane z terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem.

Ponadto, w europejskim przeglądzie danych z całego świata stwierdzono, że niwolumab może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów. W przeglądzie oceniono wszystkie przypadki otrzymane do listopada 2016 r. i zidentyfikowano 5 pacjentów, u których wystąpiło odrzucenie przeszczepu po otrzymaniu niwolumabu (u 3 wystąpiło odrzucenie przeszczepu nerki, u 1 odrzucenie przeszczepu rogówki, a u 1 odrzucenie przeszczepu skóry) [54].

#### WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.viaaccess.org/> [60], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 53. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo® [6060]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	20513
Zakażenia żołądkowo-jelitowe	12461
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 060
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10144
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	10111
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8318
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6786
Zaburzenia układu nerwowego	6527
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6388
Badania laboratoryjne	6286
Zaburzenia endokrynologiczne	5874
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	5093
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4450
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3221
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3093
Zaburzenia w obrębie serca	3027
Zaburzenia naczyniowe	2226
Zaburzenia psychiczne	1606
Choroby oczu	1509

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia układu immunologicznego	1107
Procedury chirurgiczne i medyczne	756
Zaburzenia uszu/błędniaka	407
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	258
Problemy z produktem	105
Zaburzenia społeczne	92
Wady wrodzone/genetyczne	53
Choroby związane z ciążą, porodem i choroby okołoporodowe	54

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup>, aktualne na dzień 05 lipca 2023 r.

#### 4.5. Ocena bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki retrospektywne badanie obserwacyjne *Hilser 2023* wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC [59].

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, przedstawione w posterze *Hilser 2023* [59] zestawiono w poniżej tabeli.

Tabela 54. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla NIVO+CABO [59]

Badanie	Metodologia	Populacja	Wyniki bezpieczeństwa
<i>Hilser 2023</i> [59]	Retrospektywne, wieloośrodkowe, badanie obserwacyjne typu RWD (9 ośrodków w Niemczech)	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 67 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC;</li> <li>▪ 62,7% populacji stanowili mężczyźni;</li> <li>▪ Mediana wieku 67,6 lat;</li> <li>▪ RCC o histologii jasnokomórkowej w przypadku 67,2% pacjentów;</li> <li>▪ Nefrektomię przeprowadzono u 56,7% pacjentów;</li> <li>▪ Status ECOG 0-1: 76,1% pacjentów;</li> <li>▪ Liczba punktów wg klasyfikacji IMDC (0 – 16,4% pacjentów, ≥ 1 punkta u 46,3% pacjentów, brak danych w przypadku 16,4% pacjentów)</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b> NIVO+CABO: NIVO w dawce 240 lub 480 mg (iv), CABO doustnie w dawce 40mg – dawkowanie zgodnie z zalecanym schematem dawkowania</p> <p><b>Mediana okresu obserwacji:</b> 8,3 miesiąca.</p>	<p>29,9% pts. wymagało zmiany lub redukcji dawkowania.</p> <p>AEs ogółem obserwowano u 82,1% pts. (n=55/67)</p> <p>AEs 3-5 stopnia - 47,8% pts. (n=32/67);</p> <p>Zwiększenie poziomu aminotransferaz wątrobowych: 40,3% pts.;</p> <p>Biegunka – 22,4% pts.</p> <p>Syndrom ręka-stopa – 20,9% pts.</p>

AEs – zdarzenia niepożądane; pts - pacjent

## 4.6. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów rokowniczych IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Zleceniodawca wnioskuję o dodanie powyższego wskazania dla produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) [18].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem jest zawężona względem wskazania rejestracyjnym oraz zgodna z proponowanym programem lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [13].

Komparatorem dla produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup> (niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) jest:

- Terapia skojarzona zawierająca niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI);
- Kabozantynib stosowany w monoterapii (CABO).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danych wskazaniach [17, 16], jak i zalecenia wytycznych AOTM/T [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



#### 4.7. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

Dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Opdivo<sup>®</sup> stosowanym w skojarzeniu z kabozantynibem skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że niwolumab (Opdivo<sup>®</sup>) stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z przebiegiem choroby.

## 5. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

### Porównanie pośrednie NIVO+CABO względem wybranych komparatorów (NIVO+IPI oraz CABO)

#### ➤ Wyniki wyszukiwania publikacji:

- o Nie zidentyfikowano prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+CABO vs NIVO+IPI oraz NIVO+CABO vs CABO w docelowej populacji pacjentów;
- o Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, badań typu RWD, dostępnych w postaci pełnych tekstów publikacji, pozwalających na ocenę bezpieczeństwa nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w rzeczywistej praktyce klinicznej w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponentą jasnokomórkową.

#### Badanie *CheckMate 9ER* - umożliwiające przeprowadzenie analizy pośredniej (NIVO+CABO vs wybrane komparatory)

- o Wyniki efektywności klinicznej NIVO+CABO vs SUN (umożliwiającej przeprowadzenie analizy pośredniej; badanie *CheckMate 9ER*), w najdłuższym zidentyfikowanym okresie obserwacji zostały przedstawione w postaci posteru konferencyjnego *Burotto 2023* [28];
- o Populację badania *CheckMate 9ER* stanowią pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na czynnik rokowniczy zgodnie z kryteriami IMDC (analogicznie jak w przypadku wskazania rejestracyjnego). Populacja wnioskowana jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego, dotyczy pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC (około 20% populacji badania *CheckMate 9ER* to pacjenci z korzystnym rokowaniem RCC). Autorzy badania przedstawiają dane dotyczące skuteczności klinicznej NIVO+CABO vs SUN dla wnioskowanej populacji pacjentów. Niemniej jednak w przypadku części punktów końcowych takich jak ekspozycja na badane leczenie oraz ocena jakości życia pacjentów przedstawione w badaniu wyniki dotyczą populacji ogólnej badania *CheckMate 9ER*;
- o Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono z uwzględnieniem szerszej niż wnioskowana populacji chorych, tj. w pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową, bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC;
- o W próbie klinicznej *CheckMate 9ER* nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, co wpłynęło na obniżenie oceny w zakresie ryzyka błędu systematycznego (RoB-2).

#### Badania dla komparatorów (*CheckMate 214* oraz *Cabosun*)

- o Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+CABO względem wybranych komparatorów konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej), cechującego się niższą jakością niż dane np. z badań RCT;
- o W próbach klinicznych włączonych do analizy sieciowej (*CheckMate 214* oraz *Cabosun*), analogicznie jak w przypadku badania *CheckMate 9ER* (NIVO+CABO) nie zastosowano zaślepienia próby, co wpłynęło na obniżenie oceny w zakresie ryzyka błędu systematycznego (RoB-2);
- o Populację docelową badania *CheckMate 214* (NIVO+IPI vs SUN) stanowili chorzy w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC.

Niemniej jednak autorzy badania przedstawili dane dotyczące skuteczności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych z uwzględnieniem danych dla populacji z pośrednim i niekorzystnym ryzykiem RCC - stanowiących populację docelową w niniejszym przeglądzie. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, analogicznie jak w przypadku badania *CheckMate 9ER* przedstawiono dla szerszej niż wnioskowana populacji chorych, czyli ogólnej populacji pacjentów z RCC bez względu na czynniki rokownicze;

- o Populację docelową w badaniu *Cabosun* (CABO vs SUN) stanowią pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC – zgodnie z populacją docelową. Niemniej jednak najdłuższy dostępny w badaniu okres obserwacji uwzględniony w analizie sieciowej, w szczególności w zakresie przeżycia bez progresji choroby, ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz oceny bezpieczeństwa jest znacznie krótszy względem obserwacji w badaniach *CheckMate 9ER* oraz *CheckMate 214* (min. 36,5 mies. w badaniu *CheckMate 9ER*, min. 42 mies. w badaniu *CheckMate 214* vs 25 mies. w badaniu *Cabosun*). W związku z powyższym do interpretacji wyników dla porównania pośredniego NIVO+CABO vs CABO należy podchodzić z należytą ostrożnością;
- o Badanie *Cabosun* jest próbą kliniczną charakteryzującą się najniższą liczebnością próby względem pozostałych badań włączonych do analizy sieciowej (157 pacjentów w badaniu *Cabosun* vs 505 pacjentów w badaniu *CheckMate 9ER* i 847 pacjentów w badaniu *CheckMate 214*);
- o Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność dla CABO konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.

Podsumowując, do interpretacji otrzymanych wyników pochodzących z analizy sieciowej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla NIVO+CABO.

## 6. DYSKUSJA

### 6.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla terapii NIVO+CABO nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej.

W celu zidentyfikowania dodatkowych danych do badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia do analizy (*CheckMate 9ER*). Badanie *CheckMate 9ER* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę opinię ekspertów klinicznych, sunitynib nie stanowi odpowiedniego komparatora dla terapii NIVO+CABO, niemniej jednak pozwala na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla NIVO+CABO względem wybranych komparatorów przez wspólną grupę referencyjną.

W związku z powyższym, wyniki badania *CheckMate 9ER* przedstawione zostały w załączniku (Rozdział 7.7) niniejszego opracowania. Wyniki badania *CheckMate 9ER* uwzględniającego dane dla populacji docelowej w różnych okresach obserwacji, przedstawione zostały zarówno w postaci publikacji pełnotekowych, jak również posteru/abstraktów konferencyjnych oraz danych nieopublikowanych udostępnionych przez Zleceniodawcę.

Dodatkowo, zdecydowano się na przedstawienie danych dotyczących jakości życia w ogólnej populacji badania *CheckMate 9ER*, uwzględniając dane dla najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji. Niniejsze dane przedstawione zostały w posterze konferencyjnym *Cella 2022* roku [61].

Biorąc pod uwagę, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą z dwoma wybranymi w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorami tj. NIVO+IPI oraz CABO konieczne było przeprowadzenie uzupełniającego przeglądu systematycznego literatury celem identyfikacji badań dla porównania pośredniego. W celu identyfikacji badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w medycznych bazach danych. Strategia wyszukiwania dla wskazanych komparatorów zawężona została do badań RCT.

Poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogennych względem badań dla NIVO+CABO, zarówno pod względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego dla NIVO+CABO vs NIVO+IPI oraz CABO.

W ramach przeprowadzonych strategii zidentyfikowane badania kliniczne, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem analizy sieciowej (MTC) w oparciu o następujące dane:

- W ramieniu NIVO+CABO (NIVO+CABO vs SUN): badanie *CheckMate 214* [27];
- W ramieniu NIVO+IPI (NIVO+IPI vs SUN): badania *CheckMate 214* [32, 38, 39];
- W ramieniu CABO (CABO vs SUN): badanie *Cabosun* [43, 44].

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIVO na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC, jak również w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego typu RWD, dostępnego w postaci abstraktu *Hilser 2023* [59].

## 6.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Mając na uwadze populację wnioskowaną, wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych, jak również opcje terapeutyczne refundowane obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B10, leczenie skojarzone NIVO+IPI oraz kabozantynib w monoterapii stanowią właściwe komparatory dla leczenia NIVO+CABO [2].

## 6.3. Wiarygodność zewnętrzna

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest zawężona względem kryteriów włączenia do badania *CheckMate 9ER*. Populację docelową stanowią pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC. Ogólną populację badania *CheckMate 9ER*, jak również *CheckMate 214* stanowią osoby z RCC bez względu na czynniki rokownicze. Niemniej jednak autorzy badań przedstawiają również dane dotyczące skuteczności klinicznej w populacji docelowej. Natomiast do udziału w badaniu *Cabosun* zakwalifikowano pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC (populacja docelowa dla NIVO+CABO).

Dawkowanie, sposób podania NIVO+CABO określony zapisami programu lekowego jest zgodny z dawkowaniem ocenianym w badaniu klinicznym *CheckMate 9ER*.

Punkty końcowe ocenione w badaniach dla NIVO+CABO stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych. Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne (PFS, OS) wydają się spełniać kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na redukcji ryzyka progresji i/lub zgonu) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W ramach analizy sieciowej po stronie wybranych komparatorów uwzględniono wyłącznie homogene pod kątem definicji, sposobu przedstawienia danych oraz okresu obserwacji punkty końcowe, względem danych do badania dla NIVO+CABO, dla których dostępne były dane w populacji docelowej.

Najdłuższy analizowany w ramach analizy głównej przegląd okres obserwacji w badaniu dla NIVO+CABO wydaje się być odpowiedni do oceny analizowanych punktów końcowych w tym również przeżycia bez progresji choroby (PFS).

W celu przeprowadzenia analizy sieciowej, w ramionach komparatorów uwzględniono dane dla najbardziej zbliżonego do najdłuższego analizowanego w ramieniu NIVO+CABO okresu obserwacji.

Mając na uwadze powyższe tj. liczebność i charakterystykę badanej populacji, sposób leczenia, długość okresu obserwacji oraz charakter ocenianych punktów końcowych należy spodziewać się, iż wyniki leczenia NIVO+CABO obserwowane w ramach programu lekowego powinny być tożsame z tymi obserwowanymi w badaniu *CheckMate 9ER*.

#### 6.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej/pośredniej badania kliniczne to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie otwartym.

We wszystkich badaniach randomizacja zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo, uwzględniono stratyfikację pacjentów m.in. na czynniki rokownicze RCC. Świadczy o tym fakt, iż grupy pacjentów przydzielone do poszczególnych ramion w badaniach włączonych do analizy były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych i klinicznych. We wszystkich badaniach klinicznych włączonych do przeglądu (analiza H2H oraz analiza pośrednia) nie zastosowano zaślepienia ze względu na fakt, iż schematy leczenia stosowanego w tej populacji są niejednorodne pod względem ilości leków stosowanych, częstości i sposobu ich podania, stąd trudno byłoby przeprowadzić skuteczną pozorancję.

Zatem w ramach oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB-2) ocena ryzyka wystąpienia progresji choroby czy odpowiedzi na leczenie wynikająca z braku zaślepienia pacjentów oraz badaczy, niemniej jednak przeprowadzana przez niezależną Komisję wydaje się skutkować średnim ryzykiem błędu wynikającym z braku zaślepienia próby. W przypadku badań włączonych do przeglądu ryzyko błędu związane z utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) oceniono jako niskie, z uwagą na fakt, iż przedstawiono informacje odnośnie do utraty pacjentów z badań z uwzględnieniem przyczyn wycofania w każdej z prób klinicznych.

Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało określone w badaniach jako niskie, gdyż analitycy w większości przypadków nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zraportowano wyniki. Ryzyko wystąpienia innego rodzaju błędu w badaniach włączonych do przeglądu uznano za niskie we włączonych badaniach.

#### 6.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

Informacje na temat odnalezionych przeglądów systematycznych, ich zakres oraz kluczowe wnioski z nich wynikające zamieszczono w rozdziale 2.

## 7. ZAŁĄCZNIKI

### 7.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych) – nivolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Lp.	Słowa kluczowe	Medliner	Embase	The Library Cochrane
1.	Nivolumab.af. or Nivolumab/ or Opdivo.af. or Opdivo/ or ONO-4538.af. or "ONO 4538".af. or ONO4538.af. or "MDX-1106".af. or "MDX 1106".af. or MDX1106.af. or "BMS-936558".af. or "BMS 936558".af. or BMS936558.af.	9858	39367	2833
2.	Cabozantinib.af OR Cabozantinib.mp or Cometriq.af or "XL 184".af or "XL184 cpd".af or "XL-184".af or "BMS 907351".af or "BMS907351".af or "BMS-907351".af	1648	7483	519
3.	#1 AND #2	374	2383	131
4.	(neoplasm or neoplasms).af. or neoplasms/ or carcinoma.af. or carcinomas.af. or cancer.af. or cancers.af. or tumor.af. or tumors.af. or tumours.af.	5112019	7123994	271816
5.	(renal or kidney or kidneys).af.	1293659	1855107	100444
6.	#4 AND #5	225134	416299	15683
7.	"Carcinoma, Renal Cell"/ or "Renal cell carcinoma".af. or RCC.af. or ccRCC.af. or ("Clear cell component" and RCC).af.	58045	86940	3497
8.	#6 OR #7	227249	421586	15925
9.	#3 AND #8	266	1355	101
10.	Łącznie		1722	

Data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2023 r.

### 7.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla NIVO+IPI

Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla NIVO+IPI – porównie pośrednie

Lp.	Słowa kluczowe	Medliner	Embase	The Library Cochrane*
1.	Nivolumab.af. or Nivolumab/ or Opdivo.af. or Opdivo/ or ONO-4538.af. or "ONO 4538".af. or ONO4538.af. or "MDX-1106".af. or "MDX 1106".af. or MDX1106.af. or "BMS-936558".af. or "BMS 936558".af. or BMS936558.af.	9858	39367	2833
2.	ipilimumab.af or ipilimumab/ or Yervoy.af or Yervoy/ or "Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab".af or "AntiCTLA4MAbIpilimumab".af or "Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab".af or "Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb".af or "Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb".af or "MDX 010".af or "MDX010".af or "MDX-010".af or "MDX-CTLA-4".af or "MDX CTLA 4".af or "MDXCTLA4".af	5655	25595	1786
3.	#1 AND #2	3267	17442	1252
4.	(neoplasm or neoplasms).af. or neoplasms/ or carcinoma.af. or carcinomas.af. or cancer.af. or cancers.af. or tumor.af. or tumors.af. or tumours.af.	5112019	7123994	271816

Lp.	Słowa kluczowe	Medliner	Embase	The Library Cochrane*
5	(renal or kidney or kidneys).af.	1293659	1855107	100444
6	#4 AND #5	225134	416299	15683
7	"Carcinoma, Renal Cell"/ or "Renal cell carcinoma".af. or RCC.af. or ccRCC.af. or ("Clear cell component" and RCC).af.	58045	86940	3497
8	6 OR 7	227249	421586	15925
9	3 AND 8	705	4436	269
10	random*.af. or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "controlled clinical trial".pt. or randomized.ab. or randomly.ab. or "Single-Blind Method"/ or "Double-Blind Method"/ or "single blind".af. or "double blind".af. or ("Phase II Clinical Trial" or "Phase II trial" or "Phase II study" or "Phase III Clinical Trial" or "Phase III trial" or "Phase III study" or "Phase 2 Clinical Trial" or "Phase 2 trial" or "Phase 2 study" or "Phase 3 Clinical Trial" or "Phase 3 trial" or "Phase 3 study").af. or (crossover or cross-over).tw. or cross-over studies/ or trial.ti	1928153	2567564	1575162
11	9 AND 10	140	1322	248
12	Łącznie		1710	

Data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2023 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla CABO

Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla CABO – porównie pośrednie

Lp.	Słowa kluczowe	Medliner	Embase	The Library Cochrane*
1.	Cabozantinib.af OR Cabozantinib.mp or Cometriq.af or "XL 184".af or "XL184 cpd".af or "XL-184".af or "BMS 907351".af or "BMS907351".af or "BMS-907351".af	1648	7483	519
2.	(neoplasm or neoplasms).af. or neoplasms/ or carcinoma.af. or carcinomas.af. or cancer.af. or cancers.af. or tumor.af. or tumors.af. or tumours.af.	5112019	7123994	271816
3.	(renal or kidney or kidneys).af.	1293659	1855107	100444
4.	#2 AND #3	225134	416299	15683
5.	"Carcinoma, Renal Cell"/ or "Renal cell carcinoma".af. or RCC.af. or ccRCC.af. or ("Clear cell component" and RCC).af.	58045	86940	3497
6	#4 OR #5	227249	421586	15925
7	#1 AND #6	583	2629	228
8.	random*.af. or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "controlled clinical trial".pt. or randomized.ab. or randomly.ab. or "Single-Blind Method"/ or "Double-Blind Method"/ or	1928153	2567564	1575162

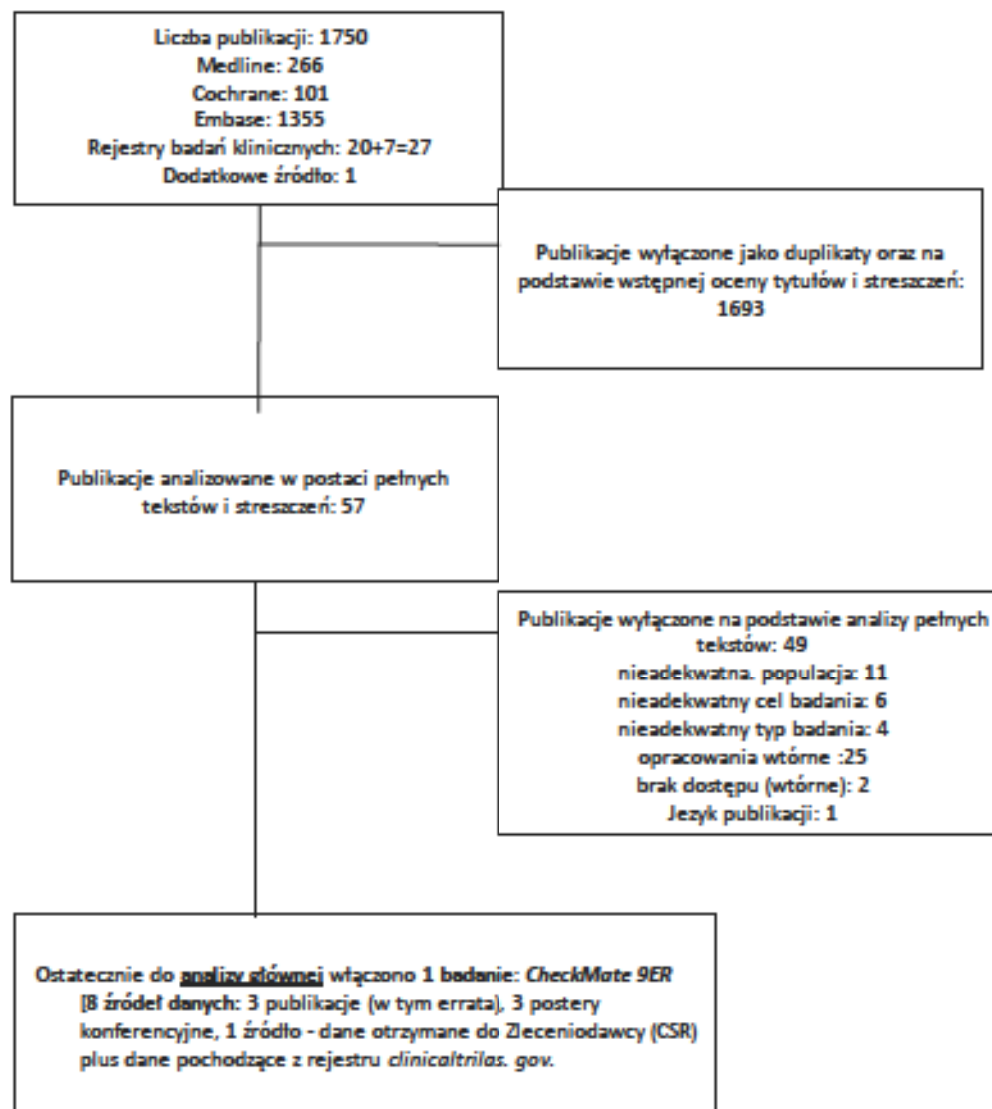


Lp.	Słowa kluczowe	Medliner	Embase	The Library Cochrane*
	"single blind".af. or "double blind".af. or ("Phase II Clinical Trial" or "Phase II trial" or "Phase II study" or "Phase III Clinical Trial" or "Phase III trial" or "Phase III study" or "Phase 2 Clinical Trial" or "Phase 2 trial" or "Phase 2 study" or "Phase 3 Clinical Trial" or "Phase 3 trial" or "Phase 3 study").af. or (crossover or cross-over).tw. or cross-over studies/ or trial.ti.			
9.	#7 AND #8	146	985	211
10.	Łącznie		1342	

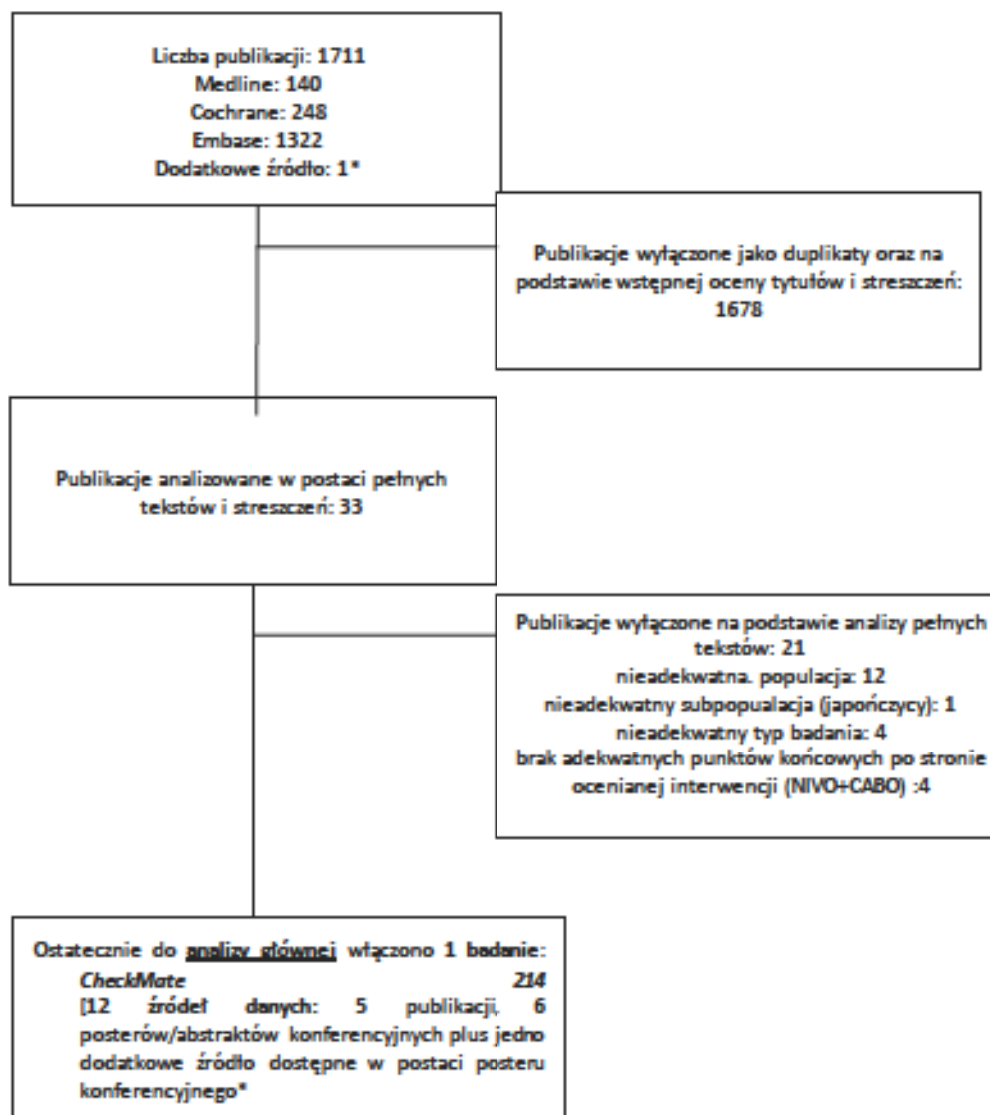
ostatniego wyszukiwania: 25.09.2023 r.

## 7.4. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

Wykres 72. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla interwencji (NIVO+CABO)

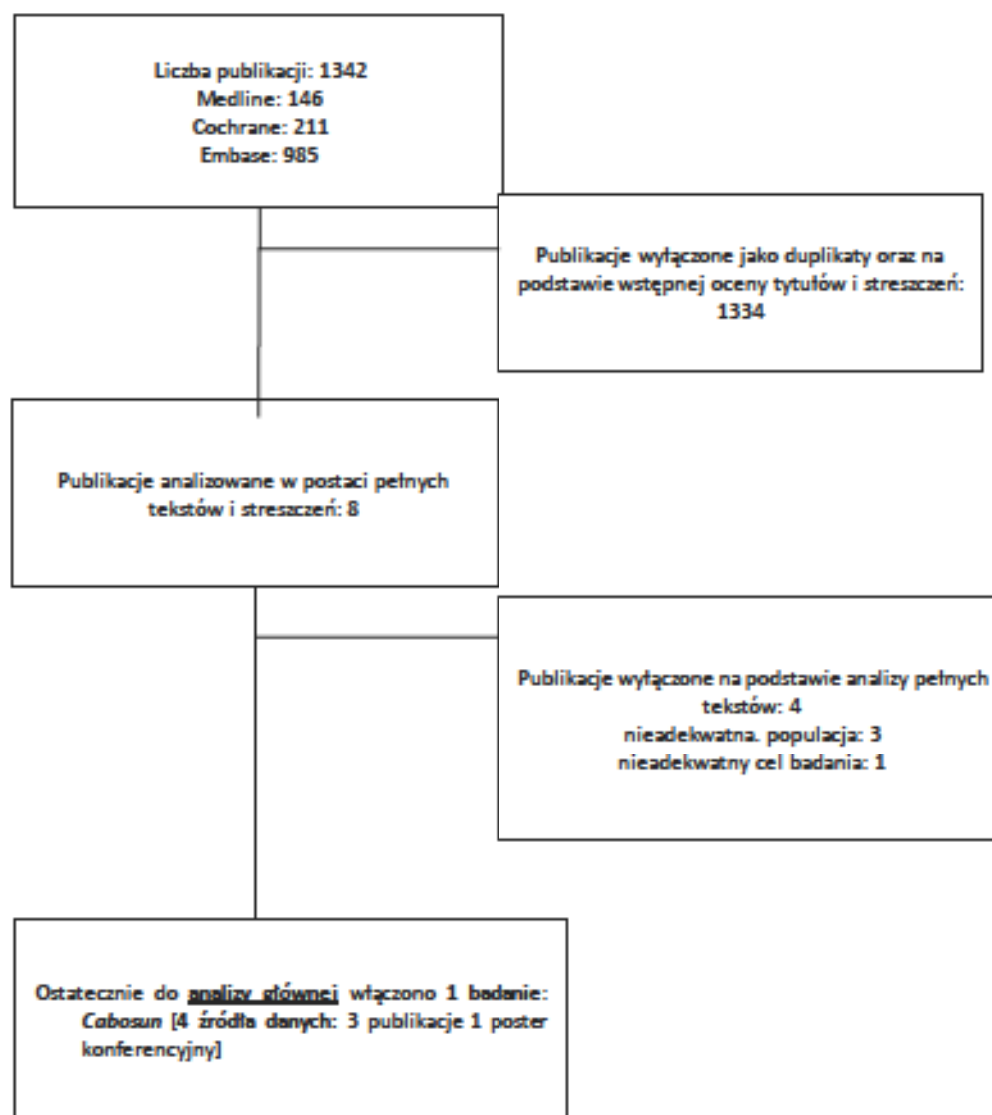


Wykres 73. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora (NIVO+IPI)



\* Hammers HI at all. Conditional survival and 3-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Presented at the International Kidney Cancer Symposium (IKCS), November 3–6, 2021, Austin, TX.

Wykres 74. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora (CABO)



## 7.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

### 7.5.1. Badanie główne

Tabela 58. Charakterystyka badania CheckMate 9ER

Badanie	CheckMate 9ER
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali RoB	Przedstawiono w załączniku
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte ( <i>open-label</i> )
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji centralnej z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT), w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: NIVO+CABO vs SUN. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych zastosowano randomizację centralną ze stratyfikacją względem czynników rokowniczych wg IMDC (korzystny vs umiarkowany vs niekorzystny), jak również rejon geograficzny (USA/Europa vs reszta świata) oraz ekspresję PD-L1 na komórkach guza ( $\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ).
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> . W przypadku osób analizujące/oceniające wyniki zaślepienie zostało zachowane (BICR).
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem NIVO+CABO w porównaniu do SUN pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS).
Wielkość próby	Dla pierwszorzędkowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest włączenie łącznie 638 pacjentów (po 319 w każdym ramieniu terapeutycznym) w stosunku 1:1. Założono iż liczba pacjentów z korzystnym rokowaniem RCC nie będzie wyższa niż 25%, tj. do badania zakwalifikowanych zostanie nie więcej niż 212 pacjentów czyli po 106 pacjentów w każdym z ramion. Pozostała część populacji z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem stanowić będzie ok. 478 pacjentów (po 239 pacjentów dla każdego z ramion). Finalna ocena PFS nie zostanie przeprowadzona jeśli nie zostaną spełnione następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Co najmniej 8 mies. obserwacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;</li> <li>• Oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 283 zgonów, celem wykrycia 32% redukcji liczby progresji lub zgonów (PFS: HR=0,68) z 90% mocą testu</li> <li>• Oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie co najmniej 149 zgonów, celem wykrycia 40% redukcji zgonów (OS: HR=0,60) z 66% mocą testu.</li> </ul>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie bez progresji choroby (PFS) II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> <li>• Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby, nieokreślona odpowiedź na leczenie)</li> <li>• Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR)</li> <li>• Ekspozycja na badanie leczenie (populacja szersza niż wnioskowana - RCC bez</li> </ul>

	<p>względnie na czynniki rokownicze)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jakość życia - RCC bez względu na czynniki rokownicze)</li> </ul> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony związane z leczeniem (TRAE)</li> <li>Zgony ogółem</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia ogółem</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby</li> <li>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii (TRAE)</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; sTEAE (ogółem i ≥3 stopnia)</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; TEAE (ogółem i ≥3 stopnia)</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u ≥ 20% pacjentów</li> <li>Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.</li> </ul>
Analiza ITT	<p>Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej dla populacji ITT z wyjątkiem czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz ekspozycji na leczenie, w przypadku populacji docelowej czyli osób z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji) reguła ITT nie została zachowana, niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: N<sub>NIVO+CABO</sub>=320 vs N<sub>SUN</sub>=320)</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (extended follow up: 24 czerwca 2021 r. (min.25,4 follow up):</p> <p><u>w grupie NIVO+CABO</u>: 228 pacjentów (71%) → 129 osób progresja choroby, 31 – toksyczność leczenia, 24 – zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem, 14 – ukończenie leczenia zgodnie z protokołem, 5 – wycofanie zgody na udział w leczeniu, 5 – wycofanie zgody, 3 – zgon, 2 – osiągnięcie maksymalnej korzyści klinicznej, 15 osób- inne przyczyny</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (extended follow up: 24 czerwca 2021 r. (min.25,4 follow up):</p> <p><u>w grupie SUN</u>: 274 pacjentów (84%) → 188 osób progresja choroby, 35 – toksyczność leczenia, 24 – zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem, 7 – wycofanie zgody na leczenie, 10 – wycofanie zgody, zgony- 3, inne przyczyny -5 osób.</p>
Źródła finansowania	Bristol Myer's Squibb and Ono Pharmaceutical
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje: Choueiri 2021 [24], Motzer 2022[27], Anonymous 2023- errata [28]</li> <li>Rekord w rejestrze badań klinicznych: <a href="https://clinicaltrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> [30];</li> <li>Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: <i>data on file</i> [29];</li> <li>Materiały konferencyjne/abstrakty: [24, 25, 27]</li> </ul>
Identyfikatorki badania	NCT03141177
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety i mężczyźni ≥ 18 roku życia;</li> <li>Histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentą jasnokomórkową, w tym z komponentą sarkomatyczną;</li> <li>Pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC zgodnie z kryteriami IMDC;</li> <li>Aby pacjenci zostali zakwalifikowani do pośredniej lub niekorzystnej grupy ryzyka RCC wg IMDC co najmniej jedno kryterium musi zostać spełnione: 1) stan sprawności wg Karnowskiego równy 70%; 2) czas od wstępnej</li> </ul>	

- diagnozy do randomizacji pacjentów wynoszący poniżej roku; 3) hemoglobina poniżej dolnej granicy normy; 4) skorygowane stężenie wapnia > 10 mg/dl; 5) bezwzględna liczba neutrofilii > górnej granicy normy; 6) liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy. Jeśli nie występuje żaden z powyższych kryteriów pacjenci kwalifikowani są jako grupa z korzystnym rokowaniem RCC;
- Zaawansowany (nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii) lub przerzutowy RCC (stopień IV zgodnie z kryteriami AJCC);
  - Brak wcześniejszej terapii systemowej RCC z wyłączeniem jednej wcześniejszej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej w przypadku całkowitej resekcyjnego RCC, jeśli taka terapia nie obejmowała inhibitorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) lub VEGF i jeśli nawrót choroby wystąpił co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;
  - Stan sprawności wg Karnowskiego  $\geq$  70%;
  - Choroba mierzalna w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;
  - Wycinek tkanki utrwalony i zatopiony w formalinie lub niewybarwiona tkanka guza, pozyskana najlepiej w ciągu 3 miesięcy ale nie w okresie dłuższym niż 12 miesięcy przed włączeniem do badania wraz z oceną patologiczną musi zostać przesłana do centralnego laboratorium podczas badania skringowego. Biopsja wykonana za pomocą igły wycinkowej, nacinającej lub rdzeniowej. Zastosowanie biopsji cienkoigłowej jest przeciwwskazane. W przypadku pacjentów stosujących leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe próbka tkanki musi zostać pobrana po zakończeniu niniejszego leczenia. Po otrzymaniu próbek tkanek laboratorium określi poziom ekspresji PD-L1;
  - Kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym w wyniku testu ciążowego w oparciu o badanie krwi lub moczu w ciągu 24 godzin przed włączeniem do badania;
  - Brak karmienia piersią;
  - Zgoda na przestrzeganie instrukcji dot. metod antykoncepcji podczas leczenia oraz w ciągu 5 miesięcy od jego zakończenia;
  - Mężczyźni aktywni seksualnie muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji podczas badania i w ciągu 7 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku;
  - Pisemna zgoda na udział w badaniu.

#### Kryteria wyłączenia

- Wszelkie aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
- Pacjenci leczeni, stabilni w zakresie przerzutów do OUN w ciągu co najmniej 3 miesięcy mogą kwalifikować się do udziału w badaniu jeśli spełnią następujące kryteria: 1) przerzuty do OUN nie wymagające stałego przyjmowania kortykosteroidów przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją i brak oznak progresji lub krwotoku po leczeniu zakończonym co najmniej 3 miesiące przed randomizacją (badanie MRI lub CT). Stała dawka leków przeciwdrgawkowych jest dozwolona. Leczenie OUN może obejmować radioterapię mózgu, radiochirurgię, lub inną kombinację ustaloną przez lekarza;
- Pacjenci z przerzutami do OUN leczeni z zastosowaniem resekcji neurochirurgicznej lub biopsji mózgu wykonanej w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją nie kwalifikują się do badania. Wyniki obrazowania mózgu są wymagane w ciągu 28 dni przed randomizacją;
- Każda aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna;
- Każdy stan zdrowia wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10mg na dobę lub ekwiwalentem prednizonu) lub inne leki immunosupresyjne stosowane w ciągu 14 dni od randomizacji. Wziewne lub miejscowe steroidy oraz zastępcza hormonoterapia nadnerczy w dawce równoważnej wynoszącej >10 mg dziennej dawki prednizonu była dozwolona w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej;
- Wcześniejsza aktywność nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo które zostały wyleczone, takie jak rak podstawnokomórkowy lub płaskokomórkowy skóry, rak pęcherza, rak prostaty in situ, rak szyjki macicy lub piersi;
- Każdy guz naciekający SVC lub inne główne naczynia krwionośne;
- Jakikolwiek guz naciekający przewód pokarmowy, wewnątrztrzewniczy lub wewnątrzszkrzelowy w ciągu 30 dni przed randomizacją;
- Pozytywne wyniki testu w kierunku HIV lub AIDS;
- Stan kliniczny (np. związany z biegunką, tętniak lub rozwarstwienie aorty) które w opinii badacza mogą zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu, podawaniem badanego leku lub zakłócić interpretację wyników;

- Stwierdzona w wywiadzie obecność przetoki brzusznej, perforacji przewodu pokarmowego, ropnia w jamie brzusznej, niedrożność jelit lub żołądka w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- Upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, która może mieć znaczny wpływ lub zmieniać wchłanianie po zastosowaniu kabozantynibu lub sunitynibu (np. zaburzenia wchłaniania, choroba wrzodziejąca jelit, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka lub resekcja jelita cienkiego);
- Poważna, niegojąca się rana lub owrzodzenie w ciągu 30 dni przed randomizacją;
- Objawy aktywnego krwawienia lub podatności na krwawienia; lub medycznie istotne krwotok w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją;
- Niekontrolowana niedoczynność kory nadnerczy;
- Stwierdzony w wywiadzie incydent naczyniowo-mózgowego (CVA), w tym przemijający napad niedokrwienny w obrębie mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją;
- Stwierdzona w wywiadzie zakrzepica żył głębokich (DVT) lub zatorowość płucna (PE) w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją, chyba że była stabilna, bezobjawowa i leczona heparyną o niskiej masie cząsteczkowej (LMWH) przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;
- Każda niestabilna arytmia serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- Wydłużenie odstępu QT skorygowanego metodą Fridericia (QTcF) zdefiniowanego jako > 450 ms dla mężczyzn i > 470 ms dla kobiet, gdzie  $QTcF = QT / \sqrt{RR}$  (3 powtórzone pomiary);
- Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi (SBP) > 150 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) > 90 mmHg), pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego;
- Występowanie któregośkolwiek z poniższych schorzeń sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją: angioplastyka serca lub stentowanie, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, operacja pomostowania aortalno-wierćcowego, objawowa choroba naczyń obwodowych, klasa III lub dożylna zastoinowa niewydolność serca (CHF), zgodnie z definicją New York Heart Association (NYHA);
- Jakikolwiek radiologiczne lub kliniczne dowody zapalenia trzustki w ciągu 30 dni przed randomizacją;
- Niemożność połknięcia doustnej postaci leku;
- Stosowano uprzednio terapia celowania z zastosowaniem VEGF, MET, AXL, KIT lub RET (w tym, ale nie ograniczając się do sunitynibu, pazopanibu, aksytynibu, tiwozanibu, sorafenibu, lenwatyynibu, bewacycymab i kabozantynib);
- Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 lub jakiegokolwiek inne przeciwciało lub lek ukierunkowany specyficznie na kostymulację komórek T lub ścieżki kontrolne;
- Jednoczesne stosowanie silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4 w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- Jednoczesne leczenie, w dawkach terapeutycznych, lekami przeciwzakrzepowymi, takimi jak warfaryna lub leki pokrewne do warfaryny, inhibitory trombiny lub czynnika Xa. Stosowanie aspiryny do 325 mg/dzień i profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) jest dozwolone;
- Poważna operacja (np. nefrektomia) mniej niż 6 tygodni przed randomizacją;
- Każda z następujących wcześniejszych procedur radioterapii (radioterapia klatki piersiowej lub jamy brzusznej w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, radioterapia zmian kostnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją i radioterapia do dowolnego innego miejsca w ciągu 4 tygodni przed randomizacją) – brak komplikacji związanych z wcześniejszą radioterapią;
- Frakcja wyrzutowa serca  $\leq 50\%$  w obrazie EKG lub MUGA;
- Liczba białych krwinek  $< 2000/\mu\text{l}$ ;
- Liczba neutrofilii  $< 1500/\mu\text{l}$ ;
- Liczba płytek krwi  $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;
- Stężenie hemoglobiny  $< 9,0\text{g}/\mu\text{l}$ ;
- Stężenie kreatyniny  $> 1,5$ -krotnie górnej granicy normy lub klirens kreatyniny  $< 40\text{ mL}/\text{min}$ ;
- AST/ALT  $> 3,0$  krotnie powyżej górnej granicy normy;
- Bilirubina  $> 1,5$  powyżej górnej granicy normy;
- Stosunek białka do kreatyniny w moczu  $\geq 1,0$  chyba że dobowe stężenie białka w moczu wynosi  $< 1,0\text{g}$ ;
- INR  $> 1,2$ ;
- Pozytywny wynik testu w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B lub wirusa zapalenia wątroby typu C;
- Historia alergii lub nadwrażliwości na badane składniki leku;
- Brak w historii choroby ciężkiej nadwrażliwości na przeciwciało monoklonalne.



Cecha populacji/parametr		Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
		Pośrednie i niekorzystne rokowanie (populacja docelowa) [27]		Populacja ogółem (bez względu na czynnik rokowniczy) [23]	
Interwencje		NIVO+CABO	SUN	NIVO+CABO	SUN
Liczebność populacji, N		249	256	323	328
Wiek	Mediana (zakres); lata	62 (29; 90)	61 (28; 86)	62 (29; 90)	61 (28; 86)
	Pacjenci < 65 r.ż, n(%)	bd	bd	191 (59,1)	210 (64,0)
	Pacjenci ≥ 65 r.ż, n (%)	bd	bd	132 (40,9)	118 (36,0)
Płeć, n (%)	Kobiety	55*(22)	74*(29)	74 (22,9)	96 (29,3)
	Mężczyźni	194*(78)	182*(71)	249 (77,1)	232 (70,7)
Rejon geograficzny, n (%)	US and Europa	120*(48)	123*(48)	158 (48,9)	161 (49,1)
	Reszta świata	129*(52)	133*(52)	165 (51,1)	167 (50,9)
Stan sprawności wg Karnowskiego, n (%)	90 lub 100	189*(76)	184*(72)	257 (79,6)	241 (73,5)
	70 lub 80	60*(24)	72*(28)	66 (20,4)	85 (25,9)
	Nie odnotowano	bd	bd	0 (0)	2 (0,6)
Czynnik rokowniczy wg IMDC, n (%)	Korzystny: 0	-	-	74 (22,9)	72 (22,0)
	Pośredni:1-2			188 (58,2)	188 (57,3)
	Niekorzystny :3-6	249 (100)**	256 (100)**	61 (18,9)	68 (20,7)
Ekspresja PD- L1, n (%)	≥1%	70*(28)	72*(28)	83 (25,7)	83 (25,3)
	<1%	172*(69)	179*(70)	240 (74,3)	245 (74,7)
Komponenta sarkomatyczna, n (%)	Tak	29***(12)	35*(14)	34 (10,9)	41 (12,9)
	Nie	213***(88)	214*(86)	279 (89,1)	278 (87,1)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Radioterapia	bd	bd	46 (14,2)	45 (13,7)
	Nefrektomia	169*(68)	(71)	222 (68,7)	233 (71,0)
Liczba przerzutów, n (%)	1	bd	bd	63 (19,5)	69 (21,0)
	≥2	bd	bd	259 (80,2)	256 (78,0)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Płuca	184*(74)	182*(79)	238 (73,7)	249 (75,9)
	Węzły chłonne	105*(42)	105*(41)	130 (40,2)	131 (39,9)
	Kości	57*(23)	67*(26)	78 (24,1)	72 (22,0)
	Wątroba	62*(25)	46*(18)	73 (22,6)	53 (16,2)

Nadnercze		bd	bd	36 (11,1)	36 (11,0)
<b>Charakterystyka interwencji</b>					
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Oceniana interwencja</b> Niwolumab w postaci dożylniej zastosowano w dawce 240mg co 2 tygodnie, natomiast kabozantynib stosowano doustnie w dawce 40mg raz dziennie.</p>		<p><b>Grupa kontrolna:</b> Sunitynib stosowano w postaci doustnej w dawce 50mg raz dziennie przez okres 4 tygodni, po których następował 2 tygodniowy okres przerwy (długość cyklu wynosiła 6 tygodni)</p>		
<b>Dodatkowe informacje</b>	<p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, jednak nie dłużej niż 2 lata w przypadku niwolumabu. Zmiana stosowanego leczenia podczas badania nie była dozwolona. Redukcja dawki leku w przypadku niwolumabu nie była dozwolona, w przypadku kabozantynibu oraz sunitynibu była dozwolona. Opóźnienie w dawkowaniu leku było dozwolone w przypadku wszystkich interwencji.</p>				
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18,1 mies.</li> <li>▪ 23,5 mies.</li> <li>▪ 32,9 mies. (min. 25,4 mies.)</li> <li>▪ 44 mies. (min. 36,5 mies.)</li> </ul> <p>Maksymalny okres obserwacji: mediana dla OS wynosząca 44 miesiące (minimalny okres obserwacji - 36,5 miesiąca).</p>				
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>					
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>			
<b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</b>	<p>Przeżycie bez progresji choroby (PFS) będące głównym punktem punktem końcowym w badaniu CheckMate 9ER zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które ze zdarzeń nastąpiło jako pierwsze.</p> <p>Pacjenci którzy zmarli bez udokumentowanej progresji choroby (i nie rozpoczęli kolejnej terapii przeciwnowotworowej) zostali zareportowani w badaniu jako pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby.</p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu, ocena przeżycia bez progresji choroby została przeprowadzona na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. <i>blinded independent central review</i>, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI)			
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Mediana (95% CI) HR (95% CI)			
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</b>	Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej w opinii niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. <i>blinded independent central review</i> , BICR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.	n (%) OR (95% CI)			

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie	<p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);</li> <li>▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);</li> <li>▪ Stabilizację choroby;</li> <li>▪ Progresję choroby;</li> </ul> <p>Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których oraz nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (not evaluable/assessed).</p>	n (%) OR (95% CI)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	Czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	Różnica średnich zmian (95%CI)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej), a wystąpieniem progresji choroby lub zgonu, bez względu na fakt która z nich wystąpiła jako pierwsza.	Mediana (95%CI)
Długość leczenia	Mediana leczenia w miesiącach (zakres IQR)	Mediana (IQR)
Liczba (%) pacjentów, u których $\geq 1$ -krotnie zastosowano redukcję dawki CABO lub SUN	Odsetki pacjentów, u których konieczna była redukcja dawki leku	n (%), OR (95% CI)
Liczba pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których konieczne było zastosowanie kolejnej terapii ogółem lub z uwzględnieniem poszczególnego rodzaju leczenia.	n (%), OR (95% CI)
Zgony związane z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w związku z zastosowaną terapią	n (%), OR (95% CI)
Zgony ogółem	Liczba i odsetek pacjentów którzy zmarli ogółem, bez względu na przyczynę	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z leczenia	Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby, toksyczności leczenia, zgonu, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem, wycofania zgody na leczenie lub udział w badaniu, brak lub słaby stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance), powody administracyjne po stronie sponsora badania oraz inne przyczyny.	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z powodu progresji choroby	Liczby i odsetki pacjentów utraconych z leczenia z powodu progresji choroby.	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z powodu toksyczności leczenia	Liczby i odsetki pacjentów utraconych z leczenia z powodu toksyczności terapii.	n (%), OR (95% CI)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	Liczby oraz odsetki pacjentów u których konieczne było przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.	n (%), OR (95% CI)

<p>Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ogółem i <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ogółem i <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia).</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)</i> wersja 4.0. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>
---	--	---------------------------

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane dla 242 pacjentów w grupie NIVO+CABO oraz 249 w ramieniu SUN; Bd – brak danych; US – Stany Zjednoczone

### 7.5.2. Badanie po stronie komparatora (NIVO+IPI vs SUN)

Tabela 59. Charakterystyka badania *CheckMate 214*

Badanie	<i>CheckMate 214</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali RoB	Przedstawiono w załączniku
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (28 ośrodków)
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte ( <i>open-label</i> )
Opis randomizacji	<p>Pacjentów poddano randomizacji centralnej przy użyciu systemu IVRS. Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 (liczba bloków wynosi 4) do dwóch grup interwencyjnych: NIVO+IPI vs SUN.</p> <p>W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych zastosowano randomizację centralną ze stratyfikacją względem czynników rokowniczych wg IMDC (korzystne vs pośrednie vs niekorzystne), jak również rejon geograficzny (USA vs Kanada i Europa vs reszta świata)</p>
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> .
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości).
Wielkość próby	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest włączenie 1070 pacjentów, w tym 820 u których występowało pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg IMDC aby z odpowiednio 80% (PFS) i 90% (OS) mocą testu wykazać przewagę ocenianej interwencji względem komparatora.

<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>I-rzędowe: Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</p> <p>II-rzędowe:</p> <p>Przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczeniu w populacji z RCC o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (populacja docelowa).</p> <p>Dodatkowo ocena ekspozycji na leczenie oraz jakość życia wg kwestionariuszy: FKSJ-19, FACT-G oraz EQ-5D w ogólnej populacji pacjentów z RCC bez względu na czynniki rokownicze.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Bezpieczeństwo w ogólnej populacji pacjentów z RCC bez względu na czynniki rokownicze.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej dla populacji wnioskowanej, niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procedurze randomizacji, którzy przyjęli leczenie).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (extended follow up: min. 42 mies.) w grupie NIVO+IPI 487 pacjentów (89%) → 259 osób progresja choroby, 139 – toksyczność leczenia, 39 – zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem, 16 – osiągnięcie maksymalnej korzyści klinicznej, 13 osób - prośba o przerwanie leczenia; 11 wycofanie zgody, 1 osoba-zgon, 1 osoba-utrata z okresu obserwacji, 8 osób – inne przyczyny</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (extended follow up: min. 42 mies.): w grupie SUN: 508 pacjentów (94%) → 345 osób progresja choroby, 70 – toksyczność leczenia, 32 – zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem, 7 – osiągnięcie maksymalnej korzyści klinicznej, 23 osób - prośba o przerwanie leczenia; 9 wycofanie zgody, 1 osoba-zgon, 2 osoby-utrata z okresu obserwacji; 1 osoba -dły lub brak compliance; 18 osób – inne przyczyny</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Bristol Myers Squibb and Ono Pharmaceutical</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje: Motzer 2018 [31], Motzer 2020 [32], Motzer 2021 [33] Motzer 2022 [35]</li> <li>• Abstrakty/postery: Rini 2018, Escudier 2017, Grimm 2020, Tannir 2019, Tannir 2020, Motzer 2017, Hammers 2021 [36-42].</li> </ul>
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT02231749</p>
<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥18 lat;</li> <li>• Pacjenci wcześniej nieleczeni; z wyjątkiem wcześniejszej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej (z wyjątkiem inhibitorów VEGF) w przypadku całkowitej resekcyjnego RCC, jeśli nawrót choroby wystąpił co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;</li> <li>• Histologicznie potwierdzony zaawansowany, jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy lub rak nerkowokomórkowy z przerzutami (stadium IV wg AJCC);</li> <li>• Wynik w skali Karnofsky'ego ≥70%;</li> <li>• Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST;</li> <li>• Pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC zgodnie z kryteriami IMDC;</li> <li>• Aby pacjenci zostali zakwalifikowani do pośredniej lub niekorzystnej grupy ryzyka RCC wg IMDC co najmniej jedno kryterium musi zostać spełnione: 1) stan sprawności wg Karnofsky'ego równy 70%; 2) czas od wstępnej diagnozy do randomizacji pacjentów wynoszący poniżej roku; 3) hemoglobina poniżej dolnej granicy normy; 4) skorygowane stężenie wapnia &gt; 10 mg/dl; 5) bezwzględna liczba neutrofilii &gt; górnej granicy normy; 6) liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy. Jeśli nie występuje żaden z powyższych kryteriów pacjenci kwalifikowani są jako grupa z korzystnym rokowaniem RCC;</li> </ul>	

- Wycinki tkanek utrwalone i zatopione w formalinie zostaną przekazane w celu badania i randomizacji pacjentów;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

#### Kryteria wykluczenia

- Przerzuty do centralnego układu nerwowego (OUN);
- Wcześniejsza terapia z wykorzystaniem terapii opartej na VEGF lub receptorach VEGF (w tym m.in.: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem, tiwozanibem i bewacyzumabem);
- Leczenie z zastosowaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137) lub przeciwciał skierowanych przeciwko CTLA-4 lub innych przeciwciał regulujących aktywność limfocytów T;
- Aktywna, przeżyta niedawno lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania glikokortykoidów (prednizon > 10 mg/dobę lub ekwiwalent) lub immunosupresantów, z wyjątkiem syndromów które nie powinny wystąpić w przypadku braku zewnętrznego czynnika; 5) każdy stan wymagający ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami (>10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalent) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Steroidy wziewne i inne sterydy w dawce >10 mg/dobę prednizon lub ekwiwalenty dozwolone przy braku aktywnej choroby autoimmunologicznej;
- Każdy stan zdrowia wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10mg na dobę lub ekwiwalentem prednizonu) lub inne leki immunosupresyjne stosowane w ciągu 14 dni od randomizacji. Wziewne lub miejscowe steroidy oraz zastępcza hormonoterapia nadnerczy w dawce równoważnej wynoszącej >10 mg dziennej dawki prednizonu była dozwolona w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej;
- Niekontrolowana niedoczynność kory nadnerczy
- Wydłużenie odstępu QT skorygowanego metodą Fridericia (QTcF) zdefiniowanego jako > 450 ms dla mężczyzn i > 470 ms dla kobiet;
- Żle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi (SBP) > 150 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) > 90 mmHg), pomimo leczenia ciśnienia;
- Zdarzenia sercowo- naczyniowe (angioplastyka serca lub stenty, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, operacja pomostowania aortalno-wierćcowego, objawowe choroby naczyń obwodowych, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV) w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- Stwierdzony w wywiadzie incydent naczyniowo-mózgowy, zakrzepica żył głębokich (ostatnie 12 miesięcy), zatorowość płucna, przetoka brzuszna, perforacja przewodu pokarmowego lub ropnie w jamie brzusznej (ostatnie 6 miesięcy);
- Poważna niegojąca się rana;
- Objawy aktywnego krwawienia lub podatności na krwawienia; lub medycznie istotne krwotok w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją;
- Wcześniejsza aktywność nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo które zostały wyleczone, takie jak rak podstawnokomórkowy lub płaskokomórkowy skóry, rak pęcherza, rak prostaty in situ, rak szyjki macicy lub piersi;
- Pozytywne wyniki testu w kierunku HIV lub AIDS, WZW typu B i C;
- Stan zdrowia mogący zwiększać ryzyko w zakresie stosowanej terapii
- Zabiegi chirurgiczne w tym neferektoomia w ciągu 28 dni przed randomizacją;
- Terapia przeciwnowotworowa < 28 dni przed otrzymanie badanego leku;
- Frakcja wyrzutowa serca < dolnej granicy normy w obarzaniu EKG lub MUGA;
- Liczba białych krwinek < 2000/ $\mu$ l;
- Liczba neutrofilii < 1500/ $\mu$ l;
- Liczba płytek krwi <  $100 \cdot 10^3$ / $\mu$ l;
- Stężenie kreatyniny >1,5 krotnie górnej granicy normy lub klirens kreatyniny < 40 mL/min;
- AST/ALT > 3.0 krotnie powyżej górnej granicy normy;
- Bilirubina >1,5 powyżej górnej granicy normy.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		Pośrednie i niekorzystne rokowanie (populacja docelowa) [32]		Populacja ogółem (bez względu na czynnik rokowniczy) [33]	
		NIVO+IPI	SUN	NIVO+IPI	SUN
Interwencje					
Liczebność populacji, N		425	422	550	546
Wiek	Mediana (zakres); lata	62 (26;85)	61 (21; 85)	62 (26; 85)	62 (21; 85)
Płeć	Mężczyźni, n(%)	314 (74)	301(71)	413 (75)	395*(72)
	Kobiety, n(%)	111 (26)	121 (29)	137 (25)	151 (28)
Rejon geograficzny, n (%)	US	112 (26)	111 (26)	154 (28)	153 (28)
	Kanada i Europa	148 (35)	146 (35)	201 (37)	199 (36)
	Reszta świata	165 (39)	165 (39)	195 (35)	194 (36)
	≥70	425 (100)	422 (100)	550 (100)	546 (100)
	<70	0	0	0	0
Czynnik rokowniczy wg IMDC, n (%)	Korzystny: 0	0	0	125 (23)	124 (23)
	Pośredni:1-2	334 (79)	333 (79)	334 (61)	333 (61)
	Niekorzystny :3-6	91 (21)	89 (21)	91 (17)	89 (16)
Ekspresja PD- L1, n (%)	≥1%	100 (26)	114 (29)	113 (23)	127 (25)
	<1%	284 (74)	278 (71)	386 (77)	376 (75)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Radioterapia	52 (12)	52 (12)	63 (11)	70 (13)
	Nefrektomia	341 (80)	319 (76)	453 (82)	437 (80)
Liczba przerzutów, n (%)	1	90 (21)	84 (20)	123 (22)	118 (22)
	≥2	335 (79)	337 (80)	427 (78)	427 (78)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Płuca	294 (69)	296 (70)	381 (69)	373 (68)
	Węzły chłonne	190 (45)	216 (51)	246 (45)	268 (49)
	Kości	95 (22)	97 (23)	112 (20)	119 (22)
	Wątroba	88 (21)	89 (21)	99 (18)	107 (20)
<b>Charakterystyka interwencji</b>					
Dawkowanie	<p>Oceniana interwencja  <b>Faza indukcji:</b> niwolumab w postaci dożylniej zastosowano w dawce 3 mg/kg przez 60 min. +IPI w postaci dożylniej w dawce 1mg/kg przez 30 min co 3 tygodnie (4 dawki).</p>		<p>Grupa kontrolna:                      Sunitynib stosowano w postaci doustnej w dawce 50mg raz dziennie przez okres 4 tygodni, po których następował 2 tygodniowy okres przerwy (długość cyklu wynosiła 6 tygodni).</p>		

	<u>Faza podtrzymująca:</u> NIVO w postaci dożylniej w dawce 3mg/kg co 2 tygodnie. Dozwolona była zmiana dawkowania NIVO na 240 mg co 2 tyg.)	
Dodatkowe informacje	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Okres leczenia: 7,9 miesiąca (NIVO+IPI) vs 7,8 mies. w grupie SUN.	
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 25,2 mies.</li> <li>▪ 32,4 mies.</li> <li>▪ 43,6 mies. w grupie NIVO+IPI (min. 42 mies.) – dane dla okresu obserwacji uwzględnione w porównaniu pośrednim (analiza sieciowa)</li> <li>▪ 66,7 mies.</li> </ul>	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych<sup>^^</sup></b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	<p>Przeżycie bez progresji choroby (PFS) będące głównym punktem punktem końcowym w badaniu CheckMate 214 zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które ze zdarzeń nastąpiło jako pierwsze.</p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu, ocena przeżycia bez progresji choroby została przeprowadzona na podstawie oceny niezależnej komisji w oparciu o wyniki badań radiologicznych (ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i>; IRRC).</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu w oparciu o wyniki badań radiologicznych (ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i> ; IRRC).	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej Ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona zgodnie z kryteriami z kryteriami RECIST wersja .1.1.	n (%) OR (95% CI)
Wskaźniki odpowiedzi na leczenie	<p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);</li> <li>▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);</li> <li>▪ Stabilizację choroby;</li> <li>▪ Progresję choroby;</li> </ul> <p>Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.</p>	n (%) OR (95% CI)
Zgony związane z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w związku z zastosowaną terapią	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z leczenia ogółem	Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby, toksyczności leczenia, zgonu, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem, wycofania zgody na leczenie lub	n (%), OR (95% CI)



	udział w badaniu, brak lub słaby stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i> ), uzyskanie maksymalnej korzyści klinicznej, utrata z okresu obserwacji lub innych przyczyn.	
Utrata pacjentów z powodu progresji choroby	Liczy i odsetki pacjentów utraconych z leczenia z powodu progresji choroby.	n (%), OR (95% CI)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	Liczy oraz odsetki pacjentów u których konieczne było przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.	n (%), OR (95% CI)
Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w $\geq 3$ stopniu nasilenia, poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ogółem i $\geq 3$ stopniu nasilenia) Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)</i> wersja 4.0. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> ) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.	n (%), OR (95% CI)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ uwzględniono definicje dla punktów końcowych zbieżnych względem terapii NIVO+CABO dla których przeprowadzono porównanie pośrednie (analiza sieciowa)

### 7.5.3. Badanie po stronie komparatora (CABO vs SUN)

Tabela 60. Charakterystyka badania Cabosun

	Badanie	Cabosun
	Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
	Ocena wg skali RoB	Przedstawiono w załączniku
	Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (77 ośrodków w USA)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie II fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte ( <i>open-label</i> )
	Opis randomizacji	Randomizacja centralna w stosunku 1: 1 wraz ze stratyfikacją na czynnik rokowniczy wg IMDC (pośrednie vs niekorzystne) oraz obecność przerzutów do kości. Pacjentów poddano randomizacji centralnej przy użyciu systemu IVRS. Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 (liczba bloków wynosi 4) do dwóch grup interwencyjnych: NIVO+IPI vs SUN. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych zastosowano randomizację centralną ze stratyfikacją względem czynników rokowniczych wg IMDC (korzystne vs pośrednie vs niekorzystne), jak również rejon geograficzny (USA vs Kanada i Europa vs reszta świata)
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> .
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości).
	Wielkość próby	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest włączenie 150 pacjentów, aby z 85% mocą

	testu uzyskać wartość HR wynosząca 0,67 (oszacowano, iż konieczne jest wystąpienie 123 zdarzeń w zakresie niniejszego punktu końcowego).		
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowe: Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</p> <p>II-rzędowe:</p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (CR, PR, PD, PR, SD), kolejna terapia.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.</p>		
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej, niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli leczenie).		
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (extended follow up: 25 mies.)</p> <p><u>w grupie CABO</u>: 68 pacjentów (87%) → 44 osoby z powodu progresji choroby, 16 osób – zdarzenia niepożądane, 2 osoby – zgony, 3 osoby wycofanie zgody na udział w badaniu, 3 – osoby z powodu innych przyczyn.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (extended follow up: 25 mies. mies):</p> <p><u>w grupie SUN</u>: 70 pacjentów (97%) → 41 osób z powodu progresji choroby, 16 osób – zdarzenia niepożądane, 3 osoby – zgony, 7 osoby wycofanie zgody na udział w badaniu, 3 – osoby z powodu innych przyczyn.</p>		
Źródła finansowania	Exelixis		
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje: Choueiri 2017 [43], Choueiri 2018 [44].</li> </ul>		
Identyfikatory badania	NCT01835158		
<b>Kryteria włączenia/wyłączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥18 lat;</li> <li>Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponenta jasnokomórkową;</li> <li>Pacjenci z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem wg IMDC;</li> <li>Choroba mierzalna;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia w kierunku RCC;</li> <li>Stan sprawności wg ECOG wynoszący od 0-2;</li> <li>Właściwa funkcja organów;</li> <li>Brak niekontrolowanych oraz poważnych chorób;</li> <li>Pacjenci leczeni, stabilini pod względem przerzutów do mózgu.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
Pośrednie i niekorzystne rokowanie (populacja ITT)			
Interwencje CABO SUN			
Liczebność populacji, N			
Wiek	Mediana (zakres); lata	63,0 (40,0; 82,0)	64,0 (31,0; 87,0)
Płeć	Mężczyźni, n (%)	66 (83,5)	57 (73,1)
	Kobiety, n (%)	13 (16,5)	21 (26,9)

Rasa, n (%)	Biała	70 (88,6)	75 (96,2)
	Czarna/Afrykoamerykańska	3 (3,8)	2 (2,6)
	Hawaje/Pacyfik	1 (1,3)	0 (0)
	Azjatycka	1 (1,3)	0 (0)
	Amerykańska (indiańska) lub Alaska	1 (1,3)	0 (0)
	Nie odnotowano	1 (1,3)	0 (0)
	Nieznana	2 (2,5)	1 (1,3)
	Pośredni	64 (81,0)	63 (80,8)
	Niekorzystny	15 (19,0)	15 (19,2)
	Przerzuty do kości n (%)	Tak	29 (36,7)
Nie		50 (63,3)	50 (64,1)
Wcześniejsza nefrektomia, n (%)	Tak	57 (72,2)	60 (76,9)
	Nie	22 (27,8)	18 (23,1)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie	Oceniana interwencja <u>Kabozantinib stosowany doustnie, w dawce 60 mg na dobę.</u> Cykl leczenia wynosił 6 tygodni.	Grupa kontrolna: Sunitynib stosowany w postaci doustnej w dawce 50mg raz dziennie przez okres 4 tygodni, po których następował 2 tygodniowy okres przerwy (długość cyklu wynosiła 6 tygodni).	
Dodatkowe informacje	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, niekaceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na leczenie. Dawki leków podlegały redukcji w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym (do 40 lub 20mg w grupie CABO oraz do 37,5 lub 25mg). Okres leczenia: 6,5 miesiąca (CABO) vs 3,1 mies. w grupie SUN.		
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mies. (PFS, ORR, bezpieczeństwo)</li> <li>• 34,5 mies. (dane dla OS)</li> </ul>		
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych<sup>^^</sup></b>			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Przeżycie bez progresji choroby (PFS) będące głównym punktem punktem końcowym w badaniu Cabosun zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które ze zdarzeń nastąpiło jako pierwsze.	Mediana (95% CI) HR (95% CI)	

	Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu, ocena przeżycia bez progresji choroby została przeprowadzona na podstawie oceny niezależnej komisji w oparciu o wyniki badań radiologicznych (ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i> ; IRC).	
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu w oparciu o wyniki badań radiologicznych (ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i> ; IRRC).	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej Ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona zgodnie z kryteriami z kryteriami RECIST wersja .1.1.	n (%) OR (95% CI)
Wskaźniki odpowiedzi na leczenie	W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);</li> <li>▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);</li> <li>▪ Stabilizację choroby</li> <li>▪ Progresję choroby;</li> </ul> Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.	n (%) OR (95% CI)
Zgony związane z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w związku z zastosowaną terapią	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z leczenia ogółem	Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, zgonów, wycofania zgody na udział w badaniu oraz z powodu innych przyczyn.	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z powodu progresji choroby	Liczby i odsetki pacjentów utraconych z leczenia z powodu progresji choroby.	n (%), OR (95% CI)

<sup>A</sup> uwzględniono definicje dla punktów końcowych zbieżnych względem terapii NIVO+CABO dla których przeprowadzono porównanie pośrednie (analiza sieciowa)

#### 7.5.4. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych</li> <li>o Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych</li> <li>o Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją</li> </ul>	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<p><b>Określ oceniany wynik liczbowy:</b></p> <p>W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.</p>	
Odpowiedź	
<p><b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)</li> <li>o do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)</li> </ul>	
<p><b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem</li> <li>o niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy</li> <li>o nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania</li> </ul>	
<p><b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania</li> <li>o Protokół badania</li> <li>o Plan analizy statystycznej (SAP)</li> <li>o Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)</li> <li>o Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register)</li> <li>o „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)</li> <li>o Abstrakty konferencyjne dot. badania</li> <li>o Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)</li> <li>o Wniosek do komisji etyki badań</li> <li>o Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)</li> <li>o Osobista komunikacja z badaczem</li> <li>o Osobista komunikacja ze sponsorem</li> </ul>	

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji		T / PT / PN / N / BI

była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
<b>2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
<b>2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
<b>2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
<b>2.6.</b> Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
<b>2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>Opcjonalnie:</b> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
<b>3.1.</b> Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
<b>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
<b>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
<b>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>Opcjonalnie:</b> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
<b>4.1.</b> Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
<b>4.2.</b> Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI

4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależnie dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>Ogólne ryzyko błędu systematycznego</b>		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczość, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

### 7.5.5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg (RoB2)

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: Przeżycie bez progresji choroby (CheckMate 9ER)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	Projekt badania: = <i>CheckMate 9ER</i> = Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	NIVO+CABO	
Komparator	SUN	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Nie dotyczy	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<ul style="list-style-type: none"> <li>do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)</li> </ul>		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie dotyczy</li> </ul>		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Poster konferencyjny</li> <li>Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania</li> </ul>		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT, ang. <i>interactive response technology</i> )	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T



2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?  Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	PFS oceniała niezależna komisja oceniająca, która była zaślepiona.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego		ND

może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dalej od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane? Lub Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
<b>Ogólne ryzyko błędu systematycznego</b>		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zaślepienia (istnieje średnie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego)	średnie

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: Przeżycie bez progresji choroby (CheckMate 214)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	Projekt badania: <i>CheckMate 214</i> = Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIVO+IPI
Komparator	SUN
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	Nie dotyczy
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
= do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
= Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
= Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (ang. Interactive Voice Response System)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T

2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Możliwość cross over po wystąpieniu głównego punktu końcowego z ramienia SUN do NIVO+IPI	T
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Dane dla 24 pacjentów w stosunku do których zastosowano cross over nie zostały uwzględnione w ocenie wyników	N
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		PN
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Nie uwzględniono danych po cross over	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN/BI: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	PFS oceniała niezależna komisja oceniająca, brak informacji o zaślepieniu.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego	Punkt końcowy oceniano o powszechnie przyjęte kryteria, na podstawie wyników badań obrazowych	N

może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dalej od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależnie dane? Lub Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
<b>Ogólne ryzyko błędu systematycznego</b>		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zaślepienia (istnieje średnie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego)	średnie

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: Przeżycie bez progresji choroby (Cabosun)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	Projekt badania: Cabosun = Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	CABO	
Komparator	SUN	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Nie dotyczy	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
= do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
= Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
= Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT, ang. <i>interactive response technology</i> )	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		PN

2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?  Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na		ND

ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dalej od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?  Lub Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
<b>Ogólne ryzyko błędu systematycznego</b>		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku załączenia  (istnieje średnie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego)	średnie



## 7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:		Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:		
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wyłączenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego		<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu		
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metody badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli TAK:				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):		Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:		
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)		<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu		
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				

Pytanie	TAK	CZEŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<p>Jeśli TAK, jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych</li> <li><input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka</li> </ul>				
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				
<p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu</li> </ul>		<p>Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań</li> </ul>		
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				
<p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opis populacji</li> <li><input type="checkbox"/> opis interwencji</li> <li><input type="checkbox"/> opis komparatorów</li> <li><input type="checkbox"/> opis punktów końcowych</li> <li><input type="checkbox"/> opis metodyki badań</li> </ul>		<p>Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZEŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)</li> <li><input type="checkbox"/> opis ośrodków badania</li> <li><input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji</li> </ul>		
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu ( <i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
<p>RCTs</p> <p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)</li> </ul>		<p>Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZEŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> z nieprawdźliwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego</li> </ul>		
<p>nRCTs</p> <p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z błędów selekcji</li> </ul>		<p>Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZEŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego</li> </ul>		
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
<p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)</li> </ul>				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
<p>RCTs</p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i</li> </ul>		<p>nRCTs</p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> <li><input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</li> </ul>		

Pytanie	TAK	CZEŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<p>skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</p> <p><input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności</p>	<input type="checkbox"/>	<p>oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych</p> <p><input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie</p>		
<p>12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu</p> <p><input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu</p>				
<p>13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu</p> <p><input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki</p>				
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach</p> <p><input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu</p>				
<p>15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu</p>				
<p>16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,</p> <p><input type="checkbox"/> autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów</p>				

\*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 62. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
<b>Wysoka</b>	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Umiarkowana</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
<b>Niska</b>	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Krytycznie niska</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską

Tabela 63. Skala AMSTAR 2 (Aidin 2023, Farrukh 2023, Bosma 2022, Mocera 2022, Zhang 2022, Lalani 2022)

Domény	Aidin 2023	Farrukh 2023	Bosma 2022	Mocera 2022	Zhang 2022	Lalani 2022
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schematu PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyrażenie stwierdzenie, że jego miedoblego ustalone „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzajów/metodyk badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE&
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE&
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powod ich wykluczenia?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zestawiono przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	NIEDOTYCZY*	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w	TAK	NIEDOTYCZY*	TAK	TAK	NIE	NIE

	poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?												
33.	Czy na etapie interpretacji dyskusji i wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
34.	Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	NIEDOTYCZY*	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
35.	Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy końcowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIEDOTYCZY*	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
36.	Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	nie dotyczy (przebieg Cochrane)	TAK**	TAK**	TAK**	TAK**	NIE&	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK*
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)		WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

\* Kolem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; \*\* Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu; \*\* Brak finansowania zewnętrznego; \* Przegląd nie zawiera metaanaliz; & Nie zidentyfikowano informacji

## 7.7. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu z kabozantynibem względem sunitynibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu – analiza dodatkowa

### 7.7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia do analizy (*CheckMate 9ER*).

Badanie *CheckMate 9ER* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki pozwalają na przeprowadzenie analizy pośredniej dla NIVO+CABO względem wybranych komparatorów (NIVO+IPI oraz CABO), poprzez wspólną grupę referencyjną czyli sunitynib.

W badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) względem sunitynibu (SUN) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Mając na uwadze populację docelową, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa NIVO+CABO w porównaniu z SUN przeprowadzono na podstawie wyników badania *CheckMate 9ER*, wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniu, zgodnie z kryteriami IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Populacja docelowa analizowana w przeglądzie (pacjenci z pośrednim i umiarkowanym ryzykiem RCC stanowią około 80% ogólnej populacji badania *CheckMate 9ER*), stanowiącego główne źródło danych o efektywności klinicznej porównywanych terapii.

Wyniki badania *CheckMate 9ER* uwzględniającego dane dla populacji docelowej w różnych okresach obserwacji, przedstawione zostały zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak również posteru/abstraktów konferencyjnych oraz danych nieopublikowanych udostępnionych przez Zleceniodawcę.

Szczegółowe dane dotyczące źródeł oraz zakresu zidentyfikowanych danych do badania *CheckMate 9ER* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Zakres oraz źródła danych do badania *CheckMate 9ER*

Nazwa badania	Okres obserwacji (FU), miesiące	Populacja docelowa (pośrednie/niekorzystne rokowanie RCC)	Referencje
<i>CheckMate 9ER</i>	Mediana dla OS: <b>18,1</b> (zakres: 10,6; 30,6 mies.) data odcięcia danych: 30 marzec 2020r.	Skuteczność: TAK <sup>^</sup> Bezpieczeństwo: NIE*	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacja: <i>Chouairi 2021</i> [23]</li> <li>▪ CSR 2021: Dane nieopublikowane [29]</li> </ul>
	Mediana obserwacji: <b>23,5 mies.</b>	Skuteczność: TAK <sup>^</sup> Bezpieczeństwo: brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abstrakt konferencyjny: <i>Basso 2021</i> [24]</li> <li>▪ Abstrakt konferencyjny: <i>Pook 2021</i> [25]</li> </ul>
	Mediana dla OS: <b>32,9</b> (min. FU: 25,4 mies.)	Skuteczność: TAK <sup>†</sup> Bezpieczeństwo: NIE*	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacja: <i>Motzer 2022</i> [26]</li> </ul>

Nazwa badania	Okres obserwacji (FU), miesiące	Populacja docelowa (pośrednie/niekorzystne rokowanie RCC)	Referencje
	data odcięcia danych: 24 czerwiec 2021r.		▪ CSR 2021: Dane nieopublikowane [29]
	Mediana dla OS: <b>44</b> (min. FU: 36,5 mies.) data odcięcia danych: 27 maj 2022r.	Skuteczność: TAK <sup>†</sup> Bezpieczeństwo: NIE <sup>*</sup>	▪ Poster konferencyjny: Burotto 2023 [27]

FU – okres obserwacji (ang. follow up); mies. – miesiące; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); <sup>†</sup> Dane dla populacji z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC; <sup>\*</sup> Dane dla populacji docelowej, tj. pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC – dane przedstawione łącznie; <sup>‡</sup> Dane dla populacji ITT, wszyscy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (korzystne, pośrednie i niekorzystne rokowanie).

### 7.7.2. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania

Populację badania *CheckMate 9ER* stanowili dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego zgodnie z kryteriami IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), chorobą mierzalną zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (opinia badacza) oraz stanem sprawności wg Karnofskiego wynoszącym  $\geq 70\%$ , niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz grupy rokowniczej wg IMDC.

Zdecydowana większość populacji badania *CheckMate 9ER* (58,2% osób w grupie NIVO+CABO vs 57,3% w grupie SUN) to osoby z pośrednim ryzykiem RCC. 18,9% pacjentów zakwalifikowanych do grupy NIVO+CABO i 20,7% pacjentów w grupie SUN to osoby o niekorzystnym rokowaniu RCC. Natomiast niemal 23% pacjentów w grupie NIVO+CABO oraz 22% pacjentów w grupie SUN to osoby z korzystnym rokowaniem wg kryteriów IMDC.

Ogólna populacja w badaniu *CheckMate 9ER* jest szersza w stosunku do populacji docelowej, obejmującej dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem wg kryteriów IMDC.

Należy podkreślić, iż 22,9% pacjentów w grupie NIVO+CABO oraz 22% pacjentów w grupie SUN, spośród ogólnej populacji badania *CheckMate 9ER* (populacja ITT) to osoby z korzystnym rokowaniem RCC, które nie stanowią populacji docelowej w niniejszym przeglądzie [23].

Ponieważ populację docelową stanowią osoby z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC (ang. *intermediate/poor risk*) charakterystykę pacjentów w zakresie głównych cech demograficznych i klinicznych przedstawiono dla niniejszej subpopulacji pacjentów badania *CheckMate 9ER*.

### 7.7.3. Charakterystyka populacji docelowej – pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC (subpopulacja badania *CheckMate 9ER*).

Do analizowanych grup terapeutycznych zakwalifikowano następującą liczbę pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC:

- NIVO+CABO: 249 pacjentów
- SUN: 256 pacjentów



Populację badania CheckMate 9ER stanowią głównie mężczyźni (71% - 78%), mediana wieku wynosiła 61-62 lata. Zdecydowana większość pacjentów, tj. 76% w grupie NIVO+CABO oraz 72% w grupie SUN to osoby ze stanem sprawności wg Karnofskiego wynoszącym od 90 do 100. Od 24% do 28% pacjentów z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem to osoby ze stanem sprawności wynoszącym 70% lub 80%. U większości osób, tj. 68% w grupie NIVO+CABO oraz 71% w grupie SUN zastosowano uprzednio nefrektomię.

Brak komponenty sarkoidalnej odnotowano u 86%-88% pacjentów. U 74%-78% pacjentów wystąpiły przerzuty do płuc, 41%-42% przerzuty do węzłów chłonnych, 23%-26% przerzuty do kości oraz od 18% do 25% osób przerzuty do wątroby[27].

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania klinicznego CheckMate 9ER zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Ponadto, w celu zapewnienia równowagi potencjalnych czynników zakłócających, podczas randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych (NIVO+CABO vs SUN) zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na czynnik rokowniczy wg IMDC (korzystny vs pośredni vs niekorzystny), jak również rejon geograficzny (USA/Europa vs reszta świata) oraz ekspresję PD-L1 na komórkach guza ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ).

Na podstawie informacji zawartych w badaniu CheckMate 9ER można wnioskować o podobieństwie badanych grup (NIVO+CABO vs SUN) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

#### 7.7.4. Analizowane interwencje

Pacjentów spełniających kryteria włączenia poddano randomizacji w stosunku 1:1 z uwzględnieniem stratyfikacji ze względu na ryzyko prognostyczne wg IMDC [korzystne (0) vs 1 lub 2 (pośrednie) vs od 3 do 6 (niekorzystne), ekspresję PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  lub umiarkowana) oraz rejon geograficzny (Europa lub USA vs reszta świata) do dwóch grup interwencyjnych:

- NIVO +CABO: NIVO w dawce 240 mg, stosowany 2 razy w tygodniu w postaci infuzji dożylniej (IV) oraz kabozantynib raz dziennie w dawce 40 mg;
- SUN: sunitynib stosowano w postaci doustnej, raz dziennie w dawce 50 mg przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy (1 cykl leczenia trwa 6 tygodni).

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Długość leczenia niwolumabem wynosi maksymalnie 2 lata. Opóźnienie w dawkowaniu każdego z leków ocenianych w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym było dozwolone. Protokół badania nie zezwalał na redukcję dawki niwolumabu w przeciwieństwie do kabozantynibu oraz sunitynibu, w przypadku których dozwolona była redukcja stosowanych dawek leków.

#### 7.7.5. Sposób przedstawienia danych/wiarygodność badania

Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla NIVO+CABO vs SUN przedstawiono z uwzględnieniem pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC i komponentą jasnokomórkową oraz pośrednim i/lub niekorzystnym rokowaniem RCC wg kryteriów IMDC. W związku z powyższym w ocenie wyników z zakresu skuteczności klinicznej analiza ITT nie została zachowana.

Niemniej jednak zastosowano stratyfikację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych m.in. ze względu na czynniki rokownicze, w związku z powyższymi istotą randomizacji została zachowana, zapewniając równowagę potencjalnych czynników zakłócających w ocenianych ramionach terapeutycznych.

Analizę bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dane, tj. z uwzględnieniem pacjentów, u których zastosowano  $\geq$  jedną dawkę leku (populacja leczona), w związku z powyższym analiza ITT również nie została zachowana.

Badanie kliniczne *CheckMate 9ER* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędów systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (RoB-2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [2].

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 9ER* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

#### 7.7.6. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji, co najmniej dwóch próbeklinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem we wnioskowanej populacji odnaleziono 1 badanie z randomizacją (*CheckMate 9ER*), zamieszczenie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *CheckMate 9ER* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

#### 7.7.7. Skuteczność kliniczna

Badanie *CheckMate 9ER* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawione zostały w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

##### Podjęcie do analizy skuteczności klinicznej

Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej (pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC) w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (NIVO+CABO vs SUN) przedstawiono dane dla punktów końcowych w niniejszej populacji.

Populacja ITT, uwzględniająca pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym i komponentą jasnokomórkową bez względu na czynnik rokowniczy nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w ocenie skuteczności klinicznej NIVO+CABO vs SUN dla każdego ze zidentyfikowanych okresów obserwacji dostępne były dane dotyczące skuteczności klinicznej wśród pacjentów z pośrednim i/lub niekorzystnym rokowaniem RCC, w ramach analizy głównej przeglądu zdecydowano się na przedstawienie danych dla populacji docelowej w każdym z ocenianych okresów badania, bez względu na fakt czy dane dla punktu przedstawiono w populacji docelowej łącznie (pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC) czy oddzielnie (pośrednie lub niekorzystne ryzyko). W przypadku punktów końcowych uwzględniających oddzielne wyniki dla populacji z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, przeprowadzono statystyczną agregację danych (metaanaliza).

Głównym punktem końcowym w badaniu *CheckMate 9ER* było przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*, BICR), zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.

Ponadto w ramach populacji docelowej analizowano również:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)
- Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby, nieokreślona odpowiedź na leczenie)
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR)
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR)

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia analizy głównej przeglądu zdecydowano o przedstawieniu danych dotyczących poniższych punktów końcowych, dla których dostępne były dane wyłącznie dla ogólnej populacji badania. W ocenie niniejszych punktów końcowych uwzględniono dane dla najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji (mediana dla OS: 44 mies.; min. okres obserwacji: 36,5 mies.):

- Ekspozycja na badanie leczenie
- Zastosowanie kolejnej terapii

Podsumowując, mając na uwadze populację wnioskowaną (pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC), w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji autorzy przeglądu przedstawili dane dotyczące populacji wnioskowanej (populacja ogólna badania *CheckMate 9ER* nie stanowiła przedmiotu analizy). Wyjątek stanowił punkt końcowy z zakresu skuteczności klinicznej, czyli ekspozycja na badane leczenie, zastosowanie kolejnej terapii oraz konieczność zastosowania kortykosteroidów – ze względu na brak danych w populacji docelowej wyniki przedstawiono dla szerszej populacji pacjentów, tj. populacji ogółem w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań klinicznych”.

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej przedstawionej w załączniku przeanalizowano dane dotyczące jakości życia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC, bez względu na czynniki rokownicze (ogólna populacja badania *CheckMate 9ER*). Zdecydowano o przedstawieniu niniejszych danych dla najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji którego mediana wynosi 32,9 miesiąca [61].

#### 7.7.7.1. Przeżycie bez progresji (PFS)

Dane dotyczące median przeżycia bez progresji choroby (PFS), jak również prawdopodobieństwo wystąpienia PFS wśród pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC, zgodnie z kryteriami IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), w zależności od długości okresów obserwacji zestawiono w poniższej tabeli.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) będące głównym punktem końcowym w badaniu *CheckMate 9ER* zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które ze zdarzeń nastąpiło jako pierwsze.

Pacjenci którzy zmarli bez udokumentowanej progresji choroby (i nie rozpoczęli kolejnej terapii przeciwnowotworowej) zostali zareportowani w badaniu jako pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu, ocena przeżycia bez progresji choroby została przeprowadzona na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.

Dane dotyczące głównego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 65. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu: NIVO+CABO vs SUN (CheckMate 9ER) – hazardy względne †

Populacja	Interwencja	n/N	Mediana (95% CI) [mies.]*	Różnica median [mies.]**	HR (95% CI)*		
Mediana obserwacji: <b>18,1 miesiąca</b> (zakres: 10,6; 30,6 msc.) - data odcięcia danych 30 marzec 2020r. [23, 29]							
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Rokowanie pośrednie	NIVO+CABO	82/188		9,2	0,54 (0,40; 0,72)	
		SUN	108/188				
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	32/61		8,1	0,37 (0,23; 0,58)	
		SUN	48/68				
	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN **: HR = 0,48 (95%CI: 0,38; 0,62); p<0,001 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=1,829 ; p-value=0,176; I <sup>2</sup> (inconsistency)=45,3%				
	Mediana okresu obserwacji: <b>23,5 miesiąca</b> [24, 25]						
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	bd/188	17	8	0,58 (0,45; 0,76)	
		SUN	bd/188	9			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	bd/61	10	6	0,36 (0,23; 0,56)	
		SUN	bd/68	4			
	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN **: HR= 0,51 (0,41; 0,64); p<0,001 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=3,277 ; p-value=0,07; I <sup>2</sup> (inconsistency)=69,5%				
	Mediana okresu obserwacji dla OS wnosi <b>32,9 miesiąca</b> (minimalny okres obserwacji wynosił 25,4 mies.) - data odcięcia danych: 24 czerwiec 2021 rok [26, 29]						
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	162/249				
		SUN	179/256				
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	129/188	17,48 (12,29; 20,27)	8,97	0,59 (0,46; 0,76)	
		SUN	126/188	8,51 (7,00; 9,76)			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	42/61	9,92 (5,91; 17,68)	5,71	0,35 (0,23; 0,55)	
		SUN	53/68	4,21 (2,92; 5,62)			
Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		SUN 46/68		10,51 (6,83; 20,67)			
Mediana okresu obserwacji dla OS wnosi <b>44 miesiąca</b> (minimalny okres obserwacji wynosi 36,5 miesiąca) - data odcięcia danych: 27 maj 2022r. [27]							
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	16,4 (11,2; 19,3)	9,3	0,55 (0,45; 0,69)	
		SUN	256	7,1 (5,7; 8,9)			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	17,5 (12,3; 20,3)	9	0,61 (0,48; 0,79)	
		SUN	188	8,5 (7,0; 10,4)			
	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO 61		9,9 (5,9; 17,7)	5,7	0,38 (0,25; 0,58)

Rokowanie niekorzystne wg IMDC	SUN	68	4,2 (2,9; 5,6)
	SUN	68	10,5 (6,8; 20,7)

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\* Obliczono na podstawie dostępnych danych; † Oceniono na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaslepienia (ang. *blinded independent central review, BICR*) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1;

bd- brak danych.

Podsumowując, bez względu na długość okresu obserwacji zastosowanie terapii NIVO+CABO stanowi skuteczniejszą względem monoterapii sunitynibem opcję terapeutyczną wśród pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC.

**Mediana okresu obserwacji: 23,5 miesiąca [24, 25]**

Analogicznie, jak w przypadku najkrótszego okresu obserwacji, leczenie skojarzone NIVO+CABO wydłuża względem monoterapii SUN medianę PFS o odpowiednio 8 miesięcy (rokowanie pośrednie) oraz 6 miesięcy (rokowanie niekorzystne). Obliczony przez autorów przegląd hazard względny wynosi 0,51 (95% CI: 0,41; 0,64) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO ( $p < 0,001$ ).

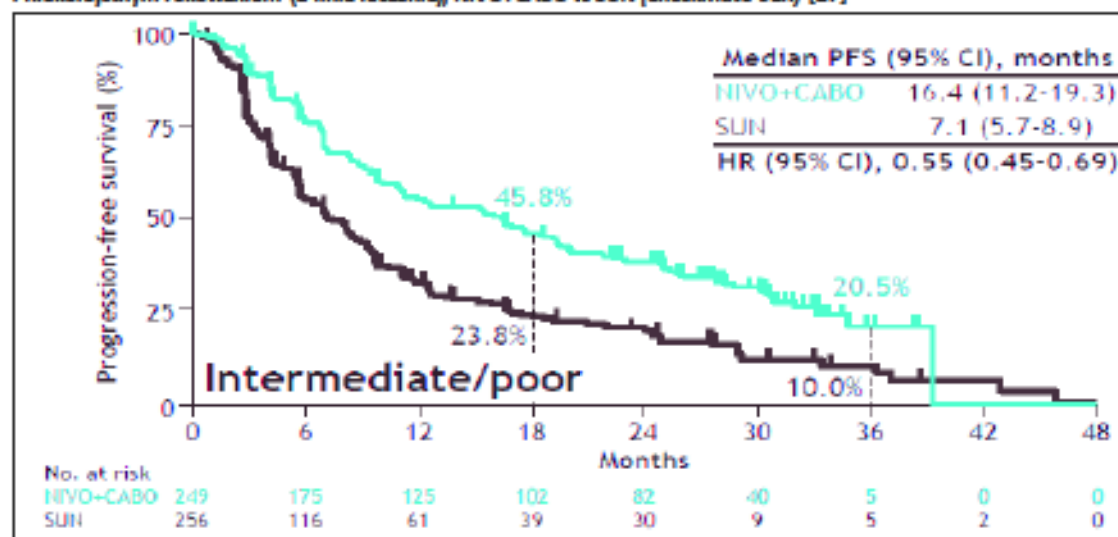
**Mediana obserwacji dla OS: 44 miesiące (minimalny okres obserwacji: 36,5 msc. ~ 3 lata) [27]**

Analiza danych dla najdłuższego okresu obserwacji wykazała iż:

- Zastosowanie leczenia NIVO+CABO wśród pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC istotnie wydłuża medianę przeżycia bez progresji choroby, względem pacjentów leczonych SUN, 16,4 mies. (11,2; 19,3) vs 7,1 mies. (5,7; 8,9);
- Obliczony przez autorów badania *CheckMate 9ER* hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,55 (95% CI: 0,45; 0,69), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+CABO ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 45% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (SUN). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z nivolumabem.

Dane dotyczące PFS w populacji docelowej (pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji przedstawiono również w postaci graficznej.

Wykres 75. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (1 linia leczenia); NIVO+CABO vs SUN (CheckMate 9ER) [27]



Podsumowując, bez względu na długość okresu obserwacji, zastosowanie terapii NIVO+CABO stanowi skuteczniejszą względem monoterapii sunitynibem opcję terapeutyczną wśród pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC. Leczenie NIVO+CABO pozwala na znaczące wydłużenie względem monoterapii sunitynibem mediany przeżycia bez progresji choroby lub zgonu (o 9,33 miesiąca podczas najdłuższego okresu obserwacji) oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w docelowej populacji pacjentów.

#### 7.7.7.2. Przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące mediany przeżycia całkowitego (OS), jak również prawdopodobieństwa wystąpienia OS w populacji docelowej, w zależności od długości okresów obserwacji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Przeżycie całkowite (OS) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu: NIVO+CABO vs SUN (CheckMate 9ER) – hazardy względne\*

Populacja	Interwencja	n/N	Mediana (95%CI)[mies.]*	Różnica median [mies.]**	HR (95% CI)*	
Mediana obserwacji: 18,1 miesiąca (zakres: 10,6; 30,6 msc.) - data odciążenia danych 30 marzec 2020r. [23, 29]						
Przeżycie całkowite (OS)	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	40/188	█	-	0,70 (0,46; 1,07)
		SUN	51/188	█		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	17/61	█	-	0,37 (0,21; 0,66)
		SUN	37/68	█		
	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN**: HR = 0,56 (95%CI: 0,40; 0,79); p<0,001 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=3,086 ; p-value=0,079; I <sup>2</sup> (inconsistency)=67,6%			
	Mediana okresu obserwacji: 23,5 miesiąca [24, 25]					
Przeżycie całkowite (OS)	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	bd/188	bd	-	0,74 (0,50; 1,08)
		SUN	bd/188	bd		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	bd/61	bd	-	0,45 (0,27; 0,76)
		SUN	bd/68	bd		

Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN <sup>**</sup> : HR = 0,62 (95%CI: 0,46; 0,84); p=0,002 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=2,285 ; p-value=0,131; I <sup>2</sup> (inconsistency)=56,2%					
Mediana okresu obserwacji dla OS wynosi <b>32,9 miesiąca</b> (minimalny okres obserwacji wynosi 25,4 mies.) - data odcięcia danych: 24 czerwiec 2021 rok [26, 29]							
Przeżycie całkowite (OS)	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	100/249				
		SUN	131/256				
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	71/188	37,55 (34,86; NA)		3,28	0,74 (0,54; 1,01)
		SUN	85/188	34,27 (25,66; NA)			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	29/61	32,53 (20,93; 39,36)		22,02	0,49 (0,31; 0,79)
		SUN	46/68	10,51 (6,83; 20,67)			
Mediana okresu obserwacji dla OS wynosi <b>44 miesiące</b> (minimalny okres obserwacji wynosi 36,5 miesiąca) - data odcięcia danych: 27 maj 2022r. [27]							
Przeżycie całkowite (OS)	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	49,5 (34,9; NE)		20,3	0,65 (0,51; 0,83)
		SUN	256	29,2 (23,7; 36,0)			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	49,5 (37,6; NE)		13,3	0,75 (0,56; 1,00)
		SUN	188	36,2 (25,7; 1,00)			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	34,8 (21,4; NE)		24,3	0,46 (0,30; 0,72)
		SUN	68	10,5 (6,8; 20,7)			

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\* Obliczono na podstawie dostępnych danych; † Ocena przeprowadzona zgodnie z kryteriami IMDC (ang. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IRT (ang. Interactive response Technology) ^ Dane pochodzące z Addendum Clinical Study Report for Study CA2099ER-OSA Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (dane od Zleceńiodawcy); bd- brak danych; NA – nie osiągnięto; NE – nie do oszacowania (ang. not estimable)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Mediana obserwacji: **18,1 miesiąca** (zakres: 10,6; 30,6 mies.) [23, 29]



Mediana okresu obserwacji: **23,5 miesiąca** [24, 25]

Obliczony przez autorów przeglądu hazard względny wynosi 0,62 (95%CI: 0,46; 0,84) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO (p=0,002).

Mediana obserwacji: **32,9 miesiąca** (minimalny okres obserwacji: 25,4 msc. ~ 2 lata) [26, 29]



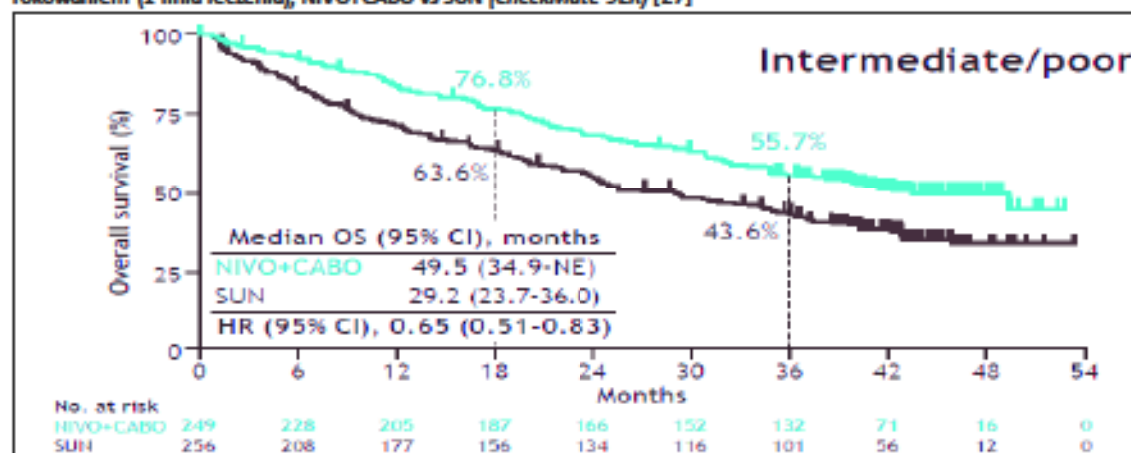
**Mediana obserwacji: 44 miesiące (minimalny okres obserwacji: 36,5 msc. ~ 3 lata) [27]**

Analiza danych dla najdłuższego okresu obserwacji którego mediana dla OS wynosiła 44 miesiące (minimalny okres obserwacji: 36,5 msc.) wykazała iż:

- Zastosowanie leczenia NIVO+CABO wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem RCC wydłuża o ponad 20 miesięcy medianę przeżycia całkowitego, względem pacjentów leczonych SUN; 49,5 mies. (95% CI: 34,9; NE) vs 29,2 mies. (95% CI: 23,7; 36,0);
- Obliczony przez autorów badania *CheckMate 9ER* hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+CABO ryzyko wystąpienia zgonu jest o 35% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (SUN). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO.

Dane w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 76. Przżycie całkowite u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (1 linia leczenia); NIVO+CABO vs SUN (*CheckMate 9ER*) [27]**



Podsumowując, bez względu na długość okresu obserwacji zastosowanie schematu NIVO+CABO związane jest z niższym względem pacjentów stosujących sunitynib ryzykiem wystąpienia zgonu wśród pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC.

Zastosowanie schematu NIVO+CABO istotnie wydłuża względem osób leczonych SUN medianę przeżycia całkowitego, tj. o 20,3 miesiąca podczas najdłuższego okresu obserwacji oraz istotnie statystycznie redukuje względem pacjentów leczonych SUN ryzyko wystąpienia zgonu w docelowej populacji pacjentów.

### 7.7.7.3. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Autorzy badania *CheckMate 9ER* analizowali wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizację choroby (SD), progresję choroby (PD) lub nieokreśloną odpowiedź na leczenie.

Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.



Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) zdefiniowano jako odsetki pacjentów, u których wystąpiła najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów z pośrednim i/lub niekorzystnym rokowaniem RCC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD, nie określona), w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu: NIVO+CABO vs SUN (CheckMate 9ER)

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95%CI); p**	NNT/NNH (95%CI)**	
Mediana obserwacji: <u>18,1 miesiąca</u> (zakres: 10,6; 30,6 msc.) - data odciążenia danych 30 marzec 2020r. [23, 29]							
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	106 (56,38)**	3,29 (2,14; 5,06); p<0,001	4 (3; 6)	
		SUN	188	53 (28,19)**			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	24 (39,34)**	6,70 (2,51; 17,91); p<0,001	4 (3; 7)	
		SUN	68	6 (8,82)**			
	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN**: OR = 3,69 (95%CI: 2,49; 5,47); p<0,001 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=1,689; p-value=0,194; I <sup>2</sup> (inconsistency)=40,8%				
	Mediana okresu obserwacji: <u>23,5 miesiąca</u> [24, 25]						
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	105** (56)*	3,06 (2,00; 4,68); p<0,001	4 (3; 6)	
		SUN	188	55** (29)*			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	23** (38)*	5,27 (2,06; 13,48); p<0,001	4 (3; 8)	
		SUN	68	7** (10)*			
	Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN**: OR = 3,36 (95%CI: 2,28; 4,94); p<0,001 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=1,068; p-value=0,301; I <sup>2</sup> (inconsistency)=6,4%				
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	21** (11)*	3,81 (1,50; 9,68); p=0,005	13 (8; 36)
SUN			188	6** (3)*			
Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	3** (5)*	3,47 (0,35; 34,23); p=0,288	-	
		SUN	68	1** (1)*			
Rokowanie pośrednie i niekorzystne wg IMDC		Wynik metaanalizy dla NIVO+CABO vs SUN**: OR = 3,76 (95%CI: 1,59; 8,92); p=0,003 Wyniki testu heterogeniczności: Cochran Q=0,005; p-value=0,941; I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,0%					
Mediana okresu obserwacji dla OS wynosi <u>32,9 miesiąca</u> (minimalny okres obserwacji wynosił 25,4 mies.) - data odciążenia danych: 24 styczeń 2021 rok [26, 29]							
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	█	█	█	
		SUN	256	█			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	108 (57,4)*	3,35 (2,18; 5,14); p<0,001	4 (3; 6)	
		SUN	188	54 (28,7)*			
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	23 (37,7)*	3,81 (1,50; 9,68); p=0,005	13 (8; 36)	
		SUN	68	7(10,3)*			
		NIVO+CABO	249	█	█	█	

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC		SUN	256			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC		NIVO+CABO	188	27 (14,4)*	3,77 (1,67; 8,54);	10 (7; 24)
			SUN	188	8 (4,3)*	p=0,001	
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	3 (4,9)*	3,47 (0,35; 34,23);	-
				SUN	68	1 (1,5)*	p=0,288
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	249			
			SUN	256			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC		NIVO+CABO	188	81 (43,1)*	2,34 (1,50; 3,63);	6 (4; 12)
			SUN	188	46 (24,5)*	p<0,001	
Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	20 (32,8)*	5,04 (1,87; 13,62);	5 (3; 10)	
				SUN	68	6 (8,8)*	p=0,001
Stabilizacja choroby (SD) <sup>†</sup>	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	249			
			SUN	256			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC		NIVO+CABO	188	55 (29,3)*	0,58 (0,38; 0,89);	9 (5; 39)
			SUN	188	78 (41,5)*	p=0,013	
Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	27 (44,3)*	1,21 (0,60; 2,43);	-	
				SUN	68	27 (39,7)*	p=0,601
Progresja choroby <sup>†</sup>	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	249			
			SUN	256			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC		NIVO+CABO	188	14 (7,4)	0,49 (0,25; 0,95);	19 (10; 216)
			SUN	188	28 (14,9)	p=0,034	
Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	4 (6,6)	0,26 (0,09; 0,80);	24 (13; 111)	
				SUN	68	15 (22,1)	p=0,019
Niekorześlona <sup>†</sup>	Ryzyko pośrednie/wysokie wg IMDC		NIVO+CABO	249			
			SUN	256			
	Rokowanie pośrednie wg IMDC		NIVO+CABO	188	11 (5,9)*	0,37 (0,18; 0,77);	12 (7; 42)
			SUN	188	27 (14,4)*	p=0,008	
Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	7 (11,5)*	0,33 (0,13; 0,86);	7 (4; 40)	
				SUN	68	19 (27,9)*	p=0,024
Mediana okresu obserwacji dla OS_wynosi 44 miesiące (minimalny okres obserwacji wynosi 36,5 miesiąca) - data odcięcia danych: 27 maj 2022r.) [27]							
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	249	131** (52,6)*	3,55 (2,43; 5,18);	4 (3; 5)
			SUN	256	61** (23,8)*	p<0,001	
	Rokowanie pośrednie wg IMDC		NIVO+CABO	188	108** (57,4)*	3,35 (2,18; 5,14);	4 (3; 6)
			SUN	188	54** (28,7)*	p<0,001	
Rokowanie niekorzystne wg IMDC		NIVO+CABO	61	23** (37,7)*	5,27 (2,06; 13,48);	4 (3; 8)	
				SUN	68	7** (10,3)*	p<0,001

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	30** (12,0)*	3,77 (1,75; 8,04); p<0,001	12 (8; 26)
		SUN	256	9** (3,5)*		
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	27** (14,4)*	3,77 (1,67; 8,54); p=0,001	10 (7; 24)
		SUN	188	8** (4,3)*		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	3** (4,9)*	3,47 (0,35; 34,23) p=0,288	-
		SUN	68	1** (1,5)*		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	101** (40,6)*	2,68 (1,81; 3,98); p<0,001	5 (4; 9)
		SUN	256	52** (20,3)*		
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	81** (43,1)*	2,34 (1,50; 3,63); p<0,001	6 (4; 12)
		SUN	188	46** (24,5)*		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	20** (32,8)*	5,04 (1,87; 13,62); p=0,001	5 (3; 10)
		SUN	68	6** (8,8)*		
Stabilizacja choroby (SD)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	82** (32,9)*	0,71 (0,49; 1,02); p=0,060	-
		SUN	256	105* (41,0)*		
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	55** (29,3)*	0,58 (0,38; 0,89); p=0,013	-
		SUN	188	78** (41,5)*		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	27** (44,3)*	1,21 (0,60; 2,43); p=0,601	-
		SUN	68	27** (39,7)*		
Progresja choroby (PD)	Rokowanie pośrednie/niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	249	18** (7,2)*	0,39 (0,22; 0,69); p=0,001	11 (7; 26)
		SUN	256	43** (16,8)*		
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	14** (7,4)*	0,46 (0,23; 0,90); p=0,024	14 (8; 96)
		SUN	188	28** (14,9)*		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	4** (6,6)*	0,25 (0,08; 0,79); p=0,019	7 (4; 31)
		SUN	68	15** (22,1)*		
Niekorześlona	Ryzyko pośrednie/wysokie wg IMDC	NIVO+CABO	249	18** (7,2)*	0,35 (0,20; 0,62); p<0,001	9 (6; 19)
		SUN	256	47** (18,4)*		
	Rokowanie pośrednie wg IMDC	NIVO+CABO	188	11** (5,9)*	0,36 (0,17; 0,74); p=0,005	12 (7; 35)
		SUN	188	28** (14,9)*		
	Rokowanie niekorzystne wg IMDC	NIVO+CABO	61	7** (11,5)*	0,33 (0,13; 0,86); p=0,024	7 (4; 40)
		SUN	68	19** (27,9)*		

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\* Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup> Dane pochodzące z Addendum Clinical Study Report for Study CA2099ER-OSA Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (dane otrzymane od Zleceniodawcy)

Bez względu na długość okresu obserwacji, zastosowanie terapii zawierającej NIVO+CABO w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową oraz pośrednim i niekorzystnym rokowaniem związane jest z:

- Wyższą względem pacjentów leczonych SUN częstością występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) jak również częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są znamienne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem;

- Niższą względem pacjentów leczonych SUN częstością występowania progresji choroby (PD). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych NIVO+CABO;
- Niższą względem grupy SUN częstością występowania stabilizacji choroby. Ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Analiza danych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, którego mediana dla OS wynosi 44 miesiące (minimalny okres obserwacji – 36,5 miesiąca) wykazała, iż:

- **Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR):** Wśród pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 52,6% w grupie NIVO+CABO vs 23,8% w grupie SUN. Obliczony iloraz szans wynosi 3,55 (95% CI: 2,43; 5,18) co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO jest 3,55 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów NIVO+CABO zamiast SUN podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ogólnej odpowiedzi na leczenie;
- **Całkowita odpowiedź na leczenie (CR):** Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO+CABO jest wyższa i wynosi 12,0% względem 3,5% w grupie SUN. Iloraz szans wynosi 3,77 (95% CI: 1,75; 8,04) co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO jest niemal 4-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem. Parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 26), co oznacza, iż lecząc 12 pacjentów NIVO+CABO zamiast SUN podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR):** W grupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC leczonych NIVO+CABO częściej względem pacjentów stosujących SUN odnotowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie (40,6% vs 20,3%). Iloraz szans wynosi 2,68 (95% CI: 1,81; 3,98) co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO jest niemal 3-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO. Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 9), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów NIVO+CABO zamiast SUN podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie;
- **Stabilizacja choroby (SD):** Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO+CABO vs SUN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia stabilizacji choroby;
- **Progresja choroby (PD):** W grupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym RCC, leczonych NIVO+CABO rejestrowano niższe względem grupy stosującej SUN odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (7,2% vs 16,8%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,39 (95% CI: 0,22; 0,69) co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO stanowi 39% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem. Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 7; 26), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów NIVO+CABO zamiast SUN podczas analizowanego okresu obserwacji można uniknąć wystąpienia jednego przypadku progresji choroby.

Należy zaznaczyć iż, porównywalne i korzystne efekty terapeutyczne stosowania NIVO+CABO w postaci wystąpienia poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie w docelowej populacji pacjentów obserwowano podczas krótszych okresów obserwacji.

#### 7.7.7.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Autorzy badania *CheckMate 9ER* analizowali czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie w docelowej populacji pacjentów, tj z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC podczas mediany obserwacji wynoszącej 32,9 miesiąca (minimalny okres obserwacji: 25,4 miesiąca).

Data odcięcia danych dla której analizowano czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie to 24 czerwiec 2021 rok [29].

The table content is completely redacted with black boxes, obscuring all data and headers.

#### 7.7.7.5. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

W badaniu *CheckMate 9ER* oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie w docelowej populacji pacjentów, tj z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC podczas mediany obserwacji wynoszącej 32,9 miesiąca (minimalny okres obserwacji: 25,4 miesiąca).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano okres pomiędzy datą udokumentowanej po raz pierwszy całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie a wystąpieniem udokumentowanej po raz pierwszy progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu, bez względu na przyczynę oraz fakt które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze.

Data odcięcia danych dla której analizowano czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie to 24 czerwiec 2021 rok [29].

The table content is completely redacted with black boxes, obscuring all data and headers.

#### 7.7.7.6. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *CheckMate 9ER* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na oceniane leczenie w oparciu o następujące punkty końcowe: czas trwania leczenia, redukcja dawki oraz konieczność zastosowania kolejnej terapii.

Autorzy badania *CheckMate 9ER* dane dla powyższych punktów końcowych przedstawili wyłącznie dla populacji ogółem, bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC. Niemniej jednak, autorzy przeglądu uznali iż, powyższe punkty końcowe są istotne z punktu widzenia efektywności klinicznej ocenianych interwencji, w związku z powyższym zdecydowano o uwzględnieniu niniejszych wyników w ramach analizy głównej przeglądu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 70. Ekspozycja na badane leczenie oraz częstość stosowania kolejnej terapii, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (1 linia leczenia) [27]

Parametr	NIVO+CABO	SUN	OR (95% CI)	MNT (95%CI)	
Mediana okresu obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (minimalny okres obserwacji wynosi 36,5 miesiąca) - data odcięcia danych: 27 maj 2022r. [27]					
N	320	320			
Mediana leczenia w miesiącach (zakres IQR)	21,8 (8;8; 34,0)	8,9 (2,9; 20,7)	-	-	
Liczba (%) pacjentów, u których $\geq$ 1-krotnie zastosowano redukcję dawki CABO lub SUN#	201** (62,8)*	174* (54,4)*	1,42 (1,03; 1,94); p=0,030	12 (7; 124)	
N	323	328			
Liczba pacjentów (%), u których zastosowano kolejną terapię	Ogółem	116** (36)	148** (45)	0,68 (0,50; 0,93); p=0,017	11 (7; 61)
	Radioterapia	45** (14)	39** (12)	1,20 (0,76; 1,90); p=0,438	-

Parametr	NIVO+CABO	SUN	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
Chirurgia	26** (8)	16** (5)	1,71 (0,90; 3,25); p=0,103	-
Terapia systemowa ogółem	81* (25)	134** (41)	0,48 (0,35; 0,68); p<0,001	7 (5; 12)
Inhibitory PD-(L) 1 <sup>^</sup>	23** (7)	102** (31)	0,17 (0,10; 0,28); p<0,001	5 (4; 6)
Inhibitory anty-VEGF (R) <sup>^^</sup>	68** (21)	62** (19)	1,14 (0,78; 1,68); P=0,493	-

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^ Receptor programowanej śmierci (ang. programmed death receptor 1, PD-1) ; ^^ czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor); # W przypadku terapii NIVO redukcja dawki leku nie była dozwolona

Mediana czasu trwania leczenia była znacznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem NIVO+CABO względem grupy kontrolnej (21,8 mies., w grupie NIVO+CABO vs 8,9 mies. w grupie SUN).

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO odnotowano wyższą względem pacjentów stosujących SUN częstość występowania  $\geq 1$  krotnej redukcji dawki leku (SUN lub CABO). Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUN. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze iż mediana długości terapii w grupie NIVO+CABO wynosi 21,8 mies. względem 8,9 miesiąca w ramieniu SUN. Ponadto, wśród osób leczonych NIVO+CABO protokół badania nie zezwalał na redukcję dawki niwolumabu w przeciwieństwie do CABO oraz SUN.

Wśród osób leczonych schematem NIVO+CABO rejestrowano niższe względem pacjentów leczonych SUN odsetki pacjentów, wymagających zastosowania kolejnej linii terapii ogółem (36% vs 45%). Obliczony iloraz szans dotyczący konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia wynosi 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie NIVO+CABO stanowi 68% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść schematu z niwolumabem. Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 7; 61), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów NIVO+CABO zamiast SUN podczas analizowanego okresu obserwacji uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej linii leczenia ogółem.

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO odnotowano niższą względem osób stosujących SUN konieczność zastosowania w ramach kolejnej linii leczenia terapii systemowej, w tym z zastosowaniem inhibitorów PD-(L)1. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść schematu terapii zawierającej niwolumab.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie konieczności zastosowania w ramach kolejnej linii leczenia radioterapii, chirurgii oraz terapii systemowej z zastosowaniem inhibitorów anty-VEGF.

### 7.7.8. Bezpieczeństwo

#### Podejście do analizy bezpieczeństwa

Bez względu na długość okresu obserwacji w ocenie bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (NIVO+CABO vs SUN) autorzy badania *CheckMate9ER* uwzględnili dane dla populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC RCC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W związku z powyższym, analizowana w ramach bezpieczeństwa populacja jest szersza względem populacji wnioskowanej, tj. pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na status rokowniczy wg IMDC.

Należy jednak podkreślić, iż 77% pacjentów w grupie NIVO+CABO oraz 78% pacjentów w ramieniu SUN to osoby o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu RCC (populacja docelowa przeglądu).

Mając powyższe na uwadze w ramach podstawowej analizy bezpieczeństwa, uwzględniono dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu *CheckMate 9ER* czyli minimum 36,5 miesiący (mediana OS wynosi 44 miesiące). Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu *CheckMate9ER* przedstawione zostały w posterze konferencyjnym *Burotto 2023* [data odcięcia danych: 27 maj 2022r.] [27].

Dodatkowo, w celu uzupełnienia oraz porównania profilu bezpieczeństwa NIVO+CABO vs SUN dla wybranych i kluczowych punktów końcowych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, względem krótszego okresu badania, zdecydowano się na przedstawienie w ramach analizy dodatkowej danych uwzględnionych w publikacji pełnotekstowej *Motzer 2022*. Mediana obserwacji dla OS w publikacji *Motzer 2022* wynosi 32,9 (min. okres obserwacji: 25,4 mies.) - data odcięcia danych: 24 czerwiec 2021 rok [26].

Podsumowując, ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniu *CheckMate 9ER*, tj. dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji (NIVO+CABO vs SUN) dotyczą populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, uprzednio nieleczonych z powodu RCC, bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC.

Analizę profilu bezpieczeństwa (NIVO+CABO vs SUN) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgony związane z leczeniem (TRAE) podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Zgony ogółem podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 32,9 mies.;
- Utrata pacjentów z leczenia ogółem podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii (TRAE) podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; sTEAE (ogółem i  $\geq 3$  stopnia) podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 32,9 mies.;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; TEAE (ogółem i  $\geq 3$  stopnia) podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.;
- Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej 44 i 32,9 mies.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (*safety population*):

- $N_{NIVO+CABO} = 320$  vs  $N_{SUN} = 320$

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.0. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 71. Bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnołórkową bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC: NIVO+CABO vs SUN [CheckMate 9ER] [27, 26]

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana dla OS) min. okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95%CI) p**	NIIT/NIH (95%CI)**
<b>ZBIGNIY</b>						
Zgony związane z leczeniem	<u>Analiza podstawowa</u> 44 mies.	NIVO+CABO	320	1 (0,31)**	0,33 (0,03; 3,21); p=0,340	-
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	3 (0,94)**		
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies.	NIVO+CABO	320	1 (0,31)**	0,33 (0,03; 3,20); p=0,340	-
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	3 (0,94)**		
Zgony ogółem	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies.	NIVO+CABO	320	3 (0,94)**	1,00 (0,20; 4,99); p=1,00	-
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	3 (0,94)**		
<b>UTRATA PACJENTÓW Z LECZENIA</b>						
Ogółem <sup>Δ</sup>	<u>Analiza podstawowa</u> 44 mies.	NIVO+CABO	320	263** (82,2)*	0,51 (0,32; 0,82); p=0,005	13 (8; 41)
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	288** (90,0)*		
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies.	NIVO+CABO	320	228 (71)**	0,42 (0,28; 0,62); p<0,001	7 (5; 13)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	274 (86)**		
Progresa choroby	<u>Analiza podstawowa</u> 44 mies.	NIVO+CABO	320	154** (48,1)*	0,55 (0,40; 0,75); p<0,001	7 (5; 15)
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	201** (62, 8)*		
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies.	NIVO+CABO	320	129 (40,31)**	0,47 (0,35; 0,65); p<0,001	6 (4; 10)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	188 (58, 75)**		
Tożsamość leczenia	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies.	NIVO+CABO	320	31 (9,69)**	0,87 (0,52; 1,46); p=0,603	-
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	35 (10,94)**		
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM (TRAE)</b>						
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO lub CABO (TRAE) <sup>Δ</sup>	<u>Analiza podstawowa</u> 44 mies.	NIVO+CABO	320	88** (27,5)*	3,19 (2,08; 4,90); p<0,001	6 (5; 10)
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	34** (10,6)*		

	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	87 (27)	3,25 (2,10; 5,02)† p<0,001	6 (5; 10)
		SUN	320	33 (10)	
<b>CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM (TRAE)</b>					
	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	bd	-	-
		SUN	320	bd	
Ogółem	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	83 (26)*	2,32 (1,54; 3,49)† p<0,001	8 (6; 15)
		SUN	320	42 (13)*	
Łącznie	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	bd	-	-
		SUN	320	bd	
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	70 (22)*	2,61 (1,66; 4,12)† p<0,001	9 (6; 16)
		SUN	320	31 (10)*	
<b>POSZCZEGÓLNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM (TRAE)</b>					
	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	310** (97)*	2,28 (1,06; 4,93)† p=0,034	27 (14; 298)
		SUN	320	298** (93)*	
Ogółem	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	311 (97)	2,55 (1,16; 5,63)† p=0,020	25 (14; 141)
		SUN	320	298 (93)	
Łącznie	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	214** (67)	1,65 (1,20; 2,27)† p=0,002	9 (6; 24)
		SUN	320	176** (55)	
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	208 (65)	1,60 (1,16; 2,20)† p=0,004	9 (6; 28)
		SUN	320	172 (54)	
Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	189** (59)	1,70 (1,24; 2,32)† p<0,001	8 (5; 19)
		SUN	320	147** (46)	
		NIVO+CABO 320	190 (59,38)**	1,72 (1,26; 2,35)†	8 (5; 18)

	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	147 (45,94)**	p<0,001
	<b>Analiza podstawowa</b> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+ CABO	320	22**(7)	1,40 (0,72; 2,72); p=0,318
Stopień ≥ 3		SUN	320	16**(5)	-
	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+ CABO	320	22 (6,88)**	1,50 (0,76; 2,95); p=0,238
	<b>Analiza podstawowa</b> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	15 (4,65)**	-
	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+ CABO	320	123 (38,44)**	0,87 (0,63; 1,19); p=0,375
Ogółem		SUN	320	134 (41,88)**	-
	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+ CABO	320	26**(8)	1,00 (0,57; 1,76); p=1,00
	<b>Analiza podstawowa</b> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	26**(8)	-
Stopień ≥ 3		NIVO+ CABO	320	25 (7,81)**	0,96 (0,54; 1,70); p=0,884
	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	26 (8,13)**	-
	<b>Analiza podstawowa</b> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+ CABO	320	106**(33)	0,96 (0,69; 1,33); p=0,802
Ogółem		SUN	320	109**(34)	-
	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+ CABO	320	105 (32,81)**	0,97 (0,70; 1,35); p=0,867
	<b>Analiza podstawowa</b> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	107 (33,44)**	-
Nadciśnienie		NIVO+ CABO	320	42**(13)	1,00 (0,63; 1,58); p=1,00
Stopień ≥ 3		SUN	320	42**(13)	-
	<b>Analiza dodatkowa:</b> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+ CABO	320	40 (12,50)**	1,03 (0,64; 1,65); p=0,904
	<b>Analiza podstawowa</b> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	39 (12,19)**	-
Zmęczenie		NIVO+ CABO	320	90**(28)	0,84 (0,60; 1,17); p=0,301
Ogółem		SUN	320	102**(32)	-

	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	87 (27,19)** 101 (31,56)**	0,81 (0,58; 1,14); p=0,225	-
Stopień ≥ 3	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	10**(3) 16**(5)	0,61 (0,27; 1,37); p=0,234	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	8 (2,5)** 15 (4,69)**	0,52 (0,22; 1,25); p=0,143	-
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	118**(37) 99**(31)	1,30 (0,94; 1,81); p=0,113	-
Ogółem	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	116 (36,25)** 96 (30,0)**	1,33 (0,95; 1,85); p=0,093	-
Medycyna tarczycy	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	bd (<1)* bd (<1)*	- -	-
Stopień ≥ 3	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	1 (<1)** 1 (<1)**	1,00 (0,06; 16,06); p=1,00	-
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	77**(24) 86**(27)	0,86 (0,60; 1,23); p=0,414	-
Ogółem	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	74 (23,13)** 87 (27,19)**	0,81 (0,56; 1,15); p=0,237	-
Międocię	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	bd (<1)* 0**(0)	- -	-
Stopień ≥ 3	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	1 (<1) 0 (0)	3,01 (0,12; 74,15)	-
Ogółem	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	67**(21) 83**(26)	0,76 (0,52; 1,09); p=0,136	-

	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	65 (20,31)** 83 (25,94)**	0,73 (0,50; 1,05); p=0,092	-
	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	3** (1) 10** (3)	0,29 (0,08; 1,08); p=0,064	-
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	3 (0,94)** 8 (2,5)**	0,37 (0,10; 1,40); p=0,144	-
Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	58* (18) 77** (24)	0,70 (0,48; 1,02); p=0,066	-
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	54 (16,88)** 77 (24,06)**	0,64 (0,43; 0,95); p=0,025	14 (8; 108)
Zapalenie jamy ustnej	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	6** (2) 10** (3)	0,59 (0,21; 1,65); p=0,316	-
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	7 (2,19)** 8 (2,5)**	0,87 (0,31; 2,43); p=0,794	-
Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	70** (22) 67** (21)	1,06 (0,72; 1,54); p=0,773	-
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	69 (22)* 67 (21)*	1,04 (0,71; 1,52); p=0,847	-
Zaburzenia smaku	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	0 (0) 0 (0)	- -	-
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	0 (0) 0 (0)	- -	-
Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	35** (11) 67** (21)	0,46 (0,30; 0,72); p<0,001	10 (7; 24)
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	0 (0) 0 (0)	- -	-

	<u>Analiza podstawowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	35** (11)	0,46 (0,30; 0,72) p<0,001	10 (7; 24)
	<u>Analiza rdzenia:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN 320	67** (21)		
Stopień ≥ 3	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	3** (1)	0,22 (0,06; 0,79) p=0,020	32 (17; 147)
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	13** (4)		
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	2 (0,63)**	0,16 (0,04 0,73) p=0,018	32 (18; 118)
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	12 (3,75)**		
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	22** (7)	0,30 (0,18; 0,49) p<0,001	8 (6; 13)
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	64** (20)		
Ogółem	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	21 (6,56)**	0,28 (0,17; 0,47) p<0,001	8 (6; 13)
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	64 (20,0)**		
Trombocytopenia	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	bd (<1)*	-	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	16** (5)*		
Stopień ≥ 3	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	1 (0,31)**	0,06 (0,01; 0,49) p=0,008	23 (14; 49)
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	15 (4,69)**		
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	70** (22)	1,38 (0,93; 2,05) p=0,110	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	54** (17)		
Ogółem	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	69 (21,56)**	1,32 (0,89; 1,96) p=0,162	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	55 (17,19)**		
Zmniejszenie apetytu	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	3** (1)	1,00 (0,20; 4,99) p=1,00	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	3** (1)		
Stopień ≥ 3	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO 320	4 (1,25)**	2,01 (0,37; 11,07) p=0,421	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	2 (0,63)**		
Ogółem	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO 320	86** (27)	2,99 (1,95; 4,60) p<0,001	7 (5; 11)
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN 320	35** (11)		

	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	83 (25,94)** 35 (10,94)**	2,85 (1,85; 4,39); p<0,001	7 (5; 12)
	Analiza dodatkowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	13**(4) 3**(1)	4,47 (1,26; 15,86); p=0,020	32 (17; 147)
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	12 (3,75)** 2 (0,63)**	6,19 (1,38; 27,91); p=0,018	32 (18; 118)
Ogółem	Analiza dodatkowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	90**(28) 22**(7)	5,30 (3,22; 8,71); p<0,001	5 (4; 7)
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	89 (27,81)** 22 (6,88)**	5,22 (3,17; 8,58); p<0,001	5 (4; 7)
Wzrost podłomu ALT <sup>ny</sup>	Analiza dodatkowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	19**(6) 3**(1)	6,67 (1,95; 22,77); p=0,022	20 (13; 45)
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	18 (5,63)** 3 (0,94)	6,30 (1,84; 21,60); p=0,003	22 (13; 51)
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	67**(21) 22**(7)	3,59 (2,15; 5,97); p<0,001	8 (6; 12)
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	66 (20,63)** 21 (6,56)**	3,70 (2,20; 6,22); p<0,001	8 (6; 12)
Ogółem	Analiza dodatkowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	6**(2) 0 (0)*	13,25 (0,74; 236, 17); p=0,079	-
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	6 (1,88)** 0 (0)*	13,25 (0,74; 236, 17); p=0,079	-
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	0 (0)* 0 (0)*	- -	-
	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	0 (0)* 0 (0)*	- -	-
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE O PODŁOŻU IMMUNOLOGICZNYM</b>						
Medycynność tarczycy	Ogółem	NIVO+CABO	320	90**(28)	5,05 (3,10; 8,24);	5 (4; 7)

	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>∞</sup>	SUN	320	23** (10)	p<0,001
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIV/O+CABO	320	88 (22)*	3,67 (2,34; 5,74)
		SUN	320	30 (9)*	p<0,001
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>∞</sup>	NIV/O+CABO	320	bd (<1)*	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIV/O+CABO	320	1 (<1)*	1,00 (0,06; 16,06); p=1,00
		SUN	320	1 (<1)*	
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>∞</sup>	NIV/O+CABO	320	29** (9)*	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIV/O+CABO	320	31 (10)*	34,22 (4,64; 252,26); <0,001
		SUN	320	1 (<1)*	11 (8; 17)
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>∞</sup>	NIV/O+CABO	320	3** (1)	7,07 (0,36; 137,36); p=197
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIV/O+CABO	320	0 (0)*	
		SUN	320	2 (<1)*	5,03 (0,24; 105,22); p=0,298
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>∞</sup>	NIV/O+CABO	320	26** (8)	-
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIV/O+CABO	320	25 (8)*	27,03 (9,64; 200,77); p=0,001
		SUN	320	1 (1)*	14 (10; 22)
	<u>Analiza podstawowa:</u> 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>∞</sup>	NIV/O+CABO	320	6** (2)*	13,25 (0,74; 236,17); p=0,079
	<u>Analiza dodatkowa:</u> 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIV/O+CABO	320	5 (2)*	11,17 (0,62; 202,94); p=0,103
		SUN	320	0 (0)*	-



Biegunka	Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	19** (6)* 0 (0)*	41,46 (2,49; 689,69); p=0,009	17 (12; 29)
	Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	18 (6)* 0 (0)*	39,20 (2,53; 653,39); p=0,011	18 (12; 31)
Hepatotoksyczność	Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	10** (3) 0 (0)*	21,68 (1,26; 371; 52); p=0,034	32 (18; 79)
	Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	8 (3)* 0 (0)*	17,44 (1,00; 303,37); p=0,050	40 (21; 127)
Zapalenie płuc	Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	13** (4)* bd (<1)*	2,22 (0,83; 5,90); p=0,112	-
	Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	12 (4)* 6 (2)*	2,04 (0,76; 5,50); p=0,159	-
Zapalenie płuc	Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	13** (4)* bd (<1)*	7,13 (0,87; 58,32); p=0,067	-
	Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	1 (<1)* 6** (2)*	13,51 (1,76; 103,89); p=0,012	27 (16; 65)
Zapalenie płuc	Ogółem	Analiza podstawowa: 44 mies. min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	6** (2)* 0 (0)*	13,25 (0,74; 236,17); p=0,079	-
	Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO SUN	320 320	5 (2)* 0 (0)*	11,17 (0,62; 202,94); p=0,103	-

Ogółem	Analiza podziaławcza: 44 mies.		NIVO+CA BO	320	1,3** (4)	-	-
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>		SUN	320	bd (<1)*	-	-
Wzrost poniżej 170 cm	Analiza dodatkowa: 32,9 mies.		NIVO+CA BO	320	1,3 (4)*	13,51 (1,76; 103,89); p=0,012	27 (16; 65)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>		SUN	320	1 (<1)*	-	-
Stopień z 3	Analiza podziaławcza: 44 mies.		NIVO+CA BO	320	10** (3)*	21, 68 (1,26; 371,52); p=0,034	32 (18; 79)
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>		SUN	320	0 (0)*	-	-
Ogółem	Analiza dodatkowa: 32,9 mies.		NIVO+CA BO	320	9 (3)*	19,55 (1,13; 337,33); p=0,041	36 (20; 97)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>		SUN	320	0 (0)*	-	-
Ogółem	Analiza podziaławcza: 44 mies.		NIVO+CA BO	320	13** (4)*	-	-
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>		SUN	320	bd (<1)**	-	-
Wzrost poniżej 170 cm	Analiza dodatkowa: 32,9 mies.		NIVO+CA BO	320	13 (4)*	13,51 (1,76; 103,89); p=0,012	27 (16; 65)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>		SUN	320	1 (<1)*	-	-
Stopień z 3	Analiza podziaławcza: 44 mies.		NIVO+CA BO	320	10** (2)*	21, 68 (1,26; 371,52); p=0,034	32 (18; 79)
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>		SUN	320	0 (0)*	-	-
Ogółem	Analiza dodatkowa: 32,9 mies.		NIVO+CA BO	320	9 (3)*	19, 55 (1,13; 337, 33); p=0,041	36 (20; 97)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>		SUN	320	0 (0)*	-	-
Wzrost poniżej 170 cm	Analiza podziaławcza: 44 mies.		NIVO+CA BO	320	10** (3)*	-	-
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>		SUN	320	bd (<1)*	-	-
Ogółem	Analiza dodatkowa: 32,9 mies.		NIVO+CA BO	320	9 (3)*	9,23 (1,16; 73,30); p=0,036	40 (21; 184)
	min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>		SUN	320	1 (<1)*	-	-
Stopień z 3	Analiza podziaławcza: 44 mies.		NIVO+CA BO	320	0 (0)*	-	-
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>		SUN	320	0 (0)*	-	-
			NIVO+CA BO	320	0 (0)*	-	-

Zapalenie wątroby	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	SUN	320	0 (0)*	
	Analiza podziałowa: 44 mies.	NIVO+CABO	320	6**(2)*	13,25 (0,74; 236,17); p=0,079
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	0 (0)*	
Ogółem	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO	320	5 (2)*	11,17 (0,62; 202,94); p=0,103
	Analiza podziałowa: 44 mies.	NIVO+CABO	320	3**(1)*	7,07 (0,36; 137,36); p= 0,197
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	0 (0)*	
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO	320	3 (<1)*	7,07 (0,36; 137,36); p=0,197
	Analiza podziałowa: 44 mies.	NIVO+CABO	320	6**(2)*	
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	bd (<1)*	
Wzrost poziomu bilirubiny	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO	320	5 (2,0)*	5,06 (0,59; 43,59); p=0,140
	Analiza podziałowa: 44 mies.	NIVO+CABO	320	1 (<1)*	
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	0 (0)*	
Stopień ≥ 3	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO	320	0 (0)*	
	Analiza podziałowa: 44 mies.	NIVO+CABO	320	13**(4)*	28,14 (1,67; 475,47); p=0,021
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	0 (0)*	
Nieodczynność nadnerczy	Analiza dodatkowa: 32,9 mies. min. okres obs. 25,4 mies. <sup>o</sup>	NIVO+CABO	320	13 (4,0)*	28,14 (1,67; 475,47); p=0,021
	Analiza podziałowa: 44 mies.	NIVO+CABO	320	6**(2)*	13,25 (0,74; 236,17); p=0,079
	min. okres obs. 36,5 mies. <sup>oo</sup>	SUN	320	0 (0)*	

Analiza dodatkowa		NIVO+CABO	320	6 (2)*	13,25 (0,74; 236,17);
32,9 mies.		SUN	320	0 (0)*	p=0,079
min. okres obs. 25,4 mies.					

\*Mediana okresu obserwacji dla OS wynosił 44 miesiące (mimalny okres obs. er wacji wynosił 36,5 miesiąca) [data odcięcia danych: 27 maj 2022r.] [27]; \*\*Mediana okresu obserwab. er wacji dla OS wynosił 32,9 miesiąca (mimalny okres obserwacji wynosił 25,4 mies.) – data odjęcia danych: 24 czerwiec 2021 rok [26, 29]; \*Wartości i raportowane przez autorów badania; \*\* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ Utrata pacjentów z badania obejmowała progresję choroby, toksyczność stosowanego leczenia, zgony, zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem, przerywanie leczenia na żądanie, wycofanie zgody na terapię, nieprzeżeganie stopnia dyscypliny terapeutycznej, powody administracyjne sponsora badania, uzyskania maksymalnej korzyści klinicznej, zakończenie maksymalnego dozwolonego protokołem okresu terapii, inne przyczyny; \$ uwzględnia zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii oraz w ciągu 30 dni od jej zakończenia; VAST - amiotrofia nerwa; WALT - aminotransferaza alaninowa

#### 7.7.8.1. Zgony związane z leczeniem

Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (analiza podstawowa) oraz 32,9 miesiąca (analiza dodatkowa). Bez względu na długość okresu obserwacji, tj. mediana obserwacji dla OS wynosząca odpowiednio 32,9 mies. oraz 44 miesiące częstość występowania zgonów związanych z leczeniem (TRAE) jest zbliżona i wynosi <1% w każdej z ocenianych grup pacjentów (NIVO+CABO vs SUN).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu związanego z leczeniem wynosi 0,33 (95% CI: 0,03; 3,21) i jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,340).

#### 7.7.8.2. Zgony ogółem

Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa. Podczas mediany obserwacji dla OS wynosząca odpowiednio 32,9 mies. częstość występowania zgonów ogółem jest niska (<1% w każdej z grup pacjentów).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,00 (95% CI: 0,20; 4,99) i nie wykazuje istotności statystycznej (p=1,00).

#### 7.7.8.3. Utrata pacjentów z leczenia

- Mediana obserwacji dla OS - 44 miesiące (analiza podstawowa) oraz 32,9 miesiąca (analiza dodatkowa)

##### Utrata z leczenia ogółem

Podczas najdłuższego okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie utraty pacjentów z leczenia ogółem. Obliczony iloraz szans wynosi 0,51 (95% CI: 0,32; 0,82); p=0,005 i jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem zawierającym niwolumab.

##### Utrata z leczenia z powodu progresji choroby

W grupie osób leczonych NIVO+CABO obserwowano niższe względem pacjentów stosujących SUN odsetki pacjentów utraconych z leczenia z powodu progresji choroby (48,1% vs 62,8%). Iloraz szans wynosi 0,55 (95% CI: 0,40; 0,75); p<0,001 i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO.

- Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa

##### Utrata z leczenia ogółem oraz powodu progresji choroby

Obliczone ilorazy szans dla utraty pacjentów z leczenia ogółem oraz utraty z powodu progresji choroby podczas krótszego okresu obserwacji (mediana dla OS wynosi 32,9 mies.) są zbliżone względem dłuższego okresu obserwacji.

##### Utrata pacjentów z powodu toksyczności leczenia

Iloraz szans utraty pacjentów z powodu toksyczności leczenia wynosi 0,87 (95% CI: 0,52; 1,46). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,603).

#### 7.7.8.4. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)

- Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (min. okres obserwacji – 36,5 mies.) – analiza podstawowa

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO obserwowano wyższą względem pacjentów leczonych monoterapią SUN częstość występowania utraty pacjentów z leczenia (27,5% vs 10,6%). Obliczony iloraz szans wynosi 3,19 (95% CI: 2,08; 4,90) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących sunitynib ( $p < 0,001$ ). Należy zaznaczyć, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem NIVO był zbliżony do odsetka pacjentów stosujących sunitynib (NIVO: 9,7% vs SUN: 10,6%)

- Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa

Profil bezpieczeństwa NIVO+CABO vs SUN w krótszym okresie obserwacji jest zbliżony względem dłuższego okresu obserwacji. Iloraz szans wynosi 3,25 (95% CI: 2,10; 5,02) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących sunitynib ( $p < 0,001$ ).

#### 7.7.8.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE)

- Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO rejestrowano wyższe względem monoterapii SUN odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (26% vs 13%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem wynosi 2,32 (95% CI: 1,54; 3,49) i jest istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego w  $\geq 3$  stopniu nasilenia wynosi 2,61 (95% CI: 1,66; 4,12) i jest istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ).

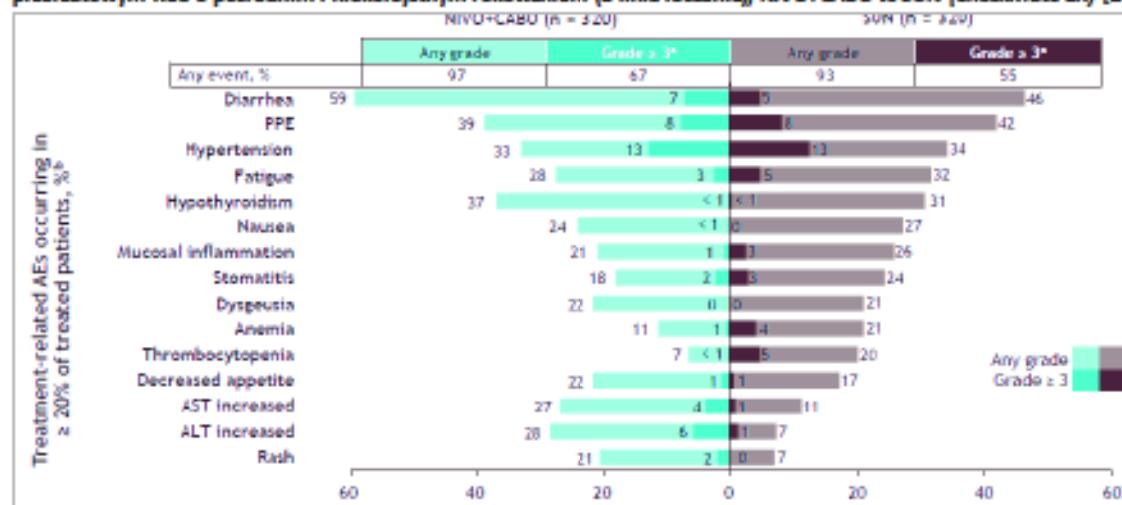
#### 7.7.8.6. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)

- Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (min. okres obserwacji – 36,5 mies.)

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również w  $\geq 3$  stopniu nasilenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Należy podkreślić iż, u żadnego z pacjentów leczonych NIVO+CABO nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych 5 stopnia. W przypadku jednego pacjenta w grupie SUN obserwowano zdarzenie niepożądane w 5 stopniu nasilenia.

Wykres 77. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (1 linia leczenia); NIVO+CABO vs SUN (CheckMate ER) [27]



Podsumowując, profil bezpieczeństwa ocenianych terapii (NIVO+CABO vs SUN) jest zbliżony zarówno podczas najdłuższego, jak również krótszego (analizowanego w ramach analizy dodatkowej) okresu obserwacji.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w  $\geq 3$  stopniu nasilenia:

- Erytodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
- Nadciśnienia
- Zmęczenia
- Niedoczynności tarczycy
- Mdłości
- Zapalenie błony śluzowej
- Zapalenie jamy ustnej
- Zaburzenia smaku
- Zmniejszenie apetytu.

Wśród osób stosujących NIVO+CABO odnotowano istotnie statystycznie niższą względem osób leczonych SUN częstość występowania anemii oraz trombocytopenii ogółem oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia. Obliczone ilorazy szans są znamienne statystycznie na korzyść terapii zawierającej niwolumab:

- Anemia: ogółem: OR= 0,46 (95% CI: 0,30; 0,72);  $p < 0,001$ ;  $\geq 3$  stopień: OR=0,22 (95% CI: 0,06; 0,79);  $p=0,020$ ;
- Trombocytopenia: ogółem: OR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,49);  $p < 0,001$ ;  $\geq 3$  stopień: OR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,49);  $p=0,008$  (dane dostępne dla krótszego okresu obserwacji).

Przeprowadzona analiza wykazała, iż wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem osób leczonych SUN częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia:

- TRAE łącznie: bez względu na stopień nasilenia: OR= 2,28 (95% CI: 1,06; 4,93);  $\geq 3$  stopień: OR=1,65 (95% CI: 1,20; 2,27);  $p=0,002$ ;
- Wzrost poziomu AST: ogółem: OR = 2,99 (95% CI: 1,95; 4,60);  $p < 0,001$ ;  $\geq 3$  stopień: OR = 4,47 (95% CI: 1,26; 15,86);  $p=0,020$
- Wzrost poziomu ALT: ogółem: OR = 5,30 (95% CI: 3,22; 8,71);  $p < 0,001$ ;  $\geq 3$  stopień: OR = 6,67 (95% CI: 1,95; 22,77);  $p=0,022$ .

Iloraz szans wystąpienia wysypki ogółem wynosi 3,59 (95% CI: 2,15; 5,97) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUN ( $p < 0,001$ ). Pomędzy grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wysypki  $\geq 3$  stopnia [OR= 13,25 (95%CI: 0,74; 236,17)], co wskazuje iż większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych w postaci wysypki miało przebieg łagodny doumiarkowanego.

Profil bezpieczeństwa NIVO+CABO vs SUN w krótszym okresie obserwacji w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u  $\geq 20\%$  pacjentów jest zbliżony względem danych pozyskanych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego min. 36,5 miesiąca. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, bez względu na długość okresu obserwacji należy biegunka (~59% w grupie NIVO+CABO vs ~46% w grupie SUN), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (~39% w grupie NIVO+CABO vs ~42% w grupie SUN) oraz nadciśnienie (~33% w grupie NIVO+CABO vs ~34% w grupie SUN). Większość wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem charakteryzowała się przebiegiem łagodnym do umiarkowanego (stopień nasilenia 1-2).

#### 7.7.8.7. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Bez względu na długość okresu obserwacji analizowane opcje leczenia (NIVO+CABO vs SUN) są porównywalne pod względem następujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz  $\geq 3$  stopnia takich jak: hepatotoksyczność, zapalenie wątroby oraz wzrost stężenia bilirubiny. Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

W obu analizowanych okresach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów leczonych sunitynibem w szansie wystąpienia następujących zdarzeń ogółem: nadczynności tarczycy, wysypka, zapalenie płuc, wysypka plamisto-grudkowa oraz niedoczynność nadnerczy. W przypadku powyższych zdarzeń niepożądanych w stopniu  $\geq 3$  obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej lub częstość występowania niniejszych zdarzeń w stopniu  $\geq 3$  wynosi zero.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż wśród osób leczonych NIVO+CABO odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem osób leczonych SUN częstość występowania biegunki ogółem: OR= 41,46 (95% CI: 2,49; 689,69);  $p=0,009$  oraz biegunki  $\geq 3$  stopnia: OR=21,68 (95% CI: 1,26; 371,52);  $p=0,034$  (dane dla najdłuższego okresu obserwacji). Dane pozyskane podczas krótszej obserwacji są zbliżone. Ilorazyszans dla wzrostu poziomu ALT oraz AST ogółem oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia wykazują istotność statystyczną na korzyść pacjentów leczonych sunitynibem.

U 22% pacjentów w grupie NIVO+CABO konieczne było zastosowanie terapii kortykosteroidami w dawce  $\geq 40$  mg prednizonu/dzień lub jego ekwiwalentu w celu kontroli i zarządzania immunologicznymi zdarzeniami niepożądanymi. U kolejno 13% i 5% pacjentów stosowano kortykosteroidy w sposób ciągły przez odpowiednio  $\geq 14$  i  $\geq 30$  dni.

Interpretując wyniki dotyczące bezpieczeństwa ocenianych interwencji (NIVO+CABO) vs SUN należy podkreślić, iż interwencję ocenianą stanowi terapia skojarzona względem monoterapii sunitynibem. Ponadto, wnioskowany schemat leczenia (NIVO+CABO) zawiera w swoim składzie lek immunologiczny którego zastosowanie wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, niemniej jednak terapia skojarzona NIVO+CABO stanowi wysoce skuteczną opcję leczenia pozwalającą na istotne wydłużenie względem SUN mediany przeżycia, w tym przeżycia bez progresji choroby oraz redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Zdaniem autorów przeglądu profil bezpieczeństwa NIVO+CABO vs SUN w krótszym okresie obserwacji należy uznać za zbliżony względem immunologicznych zdarzeń niepożądanych rejestrowanych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego min. 36,5 miesiąca.



### 7.7.9. Podsumowanie wyników dla porównania (NIVO+CABO vs SUN) - analiza dodatkowa

#### **PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE: NIVO+CABO vs SUN – badanie CheckMate 9ER**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa NIVO+CABO w porównaniu z SUN przeprowadzono na podstawie wyników badania CheckMate 9ER, wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). Populacja docelowa analizowana w przeglądzie (pacjenci z pośrednim i umiarkowanym ryzykiem RCC stanowią około 80% ogólnej populacji badania CheckMate 9ER), stanowiącego główne źródło danych o efektywności klinicznej porównywanych terapii.

Wyniki badania CheckMate 9ER uwzględniającego dane dla populacji docelowej w różnych okresach obserwacji przedstawione zostały zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych (Chouairi 2021 [23], Motzar 2022 [26]), jak również posteru konferencyjnego Burotto 2023 [27] - dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, abstraktów konferencyjnych (Basso 2021 [24], Pook 2021 [25]) oraz danych nieopublikowanych udostępnionych przez Zleceniodawcę (CSR 2021: dane nieopublikowane [29]).

#### **Podejście do analizy skuteczności klinicznej**

W celu wykonania jak najbardziej kompleksowej oceny skuteczności klinicznej NIVO+CABO vs SUN przeanalizowano dane dla wszystkich zidentyfikowanych okresów obserwacji dla których dostępne były dane w populacji docelowej. Analizie poddano doniesienia naukowe dostępne zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak również posterów/abstraktów konferencyjnych oraz dane nieopublikowane otrzymane od Zleceniodawcy.

#### **Podejście do analizy bezpieczeństwa**

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii bez względu na długość okresu obserwacji dotyczyły ogólnej populacji badania CheckMate 9ER czyli pacjentów z RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (uwzględniając tym samym po ok. 20% pacjentów w każdej z grup z korzystnym rokowaniem RCC). Ocenę bezpieczeństwa w ramach analizy podstawowej przeprowadzono z uwzględnieniem danych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. mediana dla OS 44 miesiące (min. okres obserwacji 36,5 mies.) – dane dostępne w posterze konferencyjnym Burotto 2023 [27]. Dodatkowo, w celu uzupełnienia oraz porównania profilu bezpieczeństwa NIVO+CABO vs SUN dla wybranych i kluczowych punktów końcowych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, względem krótszego okresu badania przedstawionego w publikacji pełnotekstowej Motzar 2022, zdecydowano się na przedstawienie w ramach analizy dodatkowej danych uwzględnionych w niniejszej publikacji. Mediana obserwacji dla OS w publikacji Motzar 2022 wynosi 32,9 (min. okres obserwacji: 25,4 mies.) [26].

#### **Skuteczność kliniczna**

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla NIVO+CABO vs SUN wskazuje, na:

#### ➤ **Przeżycie bez progresji choroby (PFS)**

Mediana obserwacji: 18,1 miesiąca (zakres: 10,6; 30,6 mies.)

Mediana okresu obserwacji: 23,5 miesiąca

- Analogicznie, jak w przypadku najkrótszego okresu obserwacji, leczenie skojarzone NIVO+CABO wydłuża względem monoterapii SUN medianę PFS o odpowiednio 8 miesięcy (rokowanie pośrednie) oraz 6 miesięcy (rokowanie niekorzystne) oraz istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 49%, względem pacjentów stosujących sunitynib: HR 0,51 (95% CI: 0,41; 0,64). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO ( $p < 0,001$ ).

Mediana obserwacji dla OS: 44 miesiąca (minimalny okres obserwacji: 36,5 msc. ~ 3 lata)

- Analogicznie, jak w przypadku krótszej, tj. min. 25,4 mies. obserwacji, terapia z zastosowaniem NIVO+CABO w docelowej populacji pacjentów znacząco wydłuża medianę przeżycia bez progresji choroby, względem pacjentów leczonych SUN o 9,3 miesiąca [16,4 mies. (95% CI: 11,2; 19,3) w grupie NIVO+CABO vs 7,1 mies. (95% CI: 5,7; 8,9) w ramieniu SUN];
- Leczenie NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 45%, względem pacjentów stosujących sunitynib: HR 0,55 (95% CI: 0,45; 0,69). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO.

➤ **Przeżycie całkowite (OS)**

Mediana obserwacji: 18,1 miesiąca (zakres: 10,6; 30,6 mies.)

Mediana okresu obserwacji: 23,5 miesiąca

- Leczenie NIVO+CABO znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 38%, względem pacjentów leczonych SUN: HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,84);

Mediana obserwacji dla OS 32,9 miesiąca (minimalny okres obserwacji: 25,4 msc. ~ 2 lata)

Mediana obserwacji dla OS: 44 miesiąca (minimalny okres obserwacji: 36,5 msc. ~ 3 lata)

- Podczas najdłuższego okresu obserwacji, leczenie NIVO+CABO znacząco wydłuża medianę przeżycia całkowitego, o ponad 20 miesięcy względem pacjentów leczonych SUN [49,5 mies. w grupie NIVO+CABO vs 29,2 mies. (95% CI: 5,7; 8,9) w ramieniu SUN];
- Leczenie NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 35%, względem pacjentów stosujących sunitynib: HR 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO.

### ➤ Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Bez względu na długość okresu obserwacji, zastosowanie terapii zawierającej NIVO+CABO w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jaskokomórkową oraz pośrednim i niekorzystnym rokowaniem związane jest z:

- Wyższą względem pacjentów leczonych SUN częstością występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), jak również częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są znamienne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem;
- Niższą względem pacjentów leczonych SUN częstością występowania progresji choroby (PD). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie oraz korzystne dla pacjentów leczonych NIVO+CABO;
- Niższą względem grupy SUN częstością występowania stabilizacji choroby. Ilorazy szans nie są istotne statystycznie. Mediana obserwacji dla OS: 44 miesiące (minimalny okres obserwacji: 36,5 msc. ~ 3 lata)
- Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem SUN szansę wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem [52,6% w grupie NIVO+CABO vs 23,8% w ramieniu SUN: OR=3,55 (95% CI: 2,43; 5,18)], całkowitej odpowiedzi na leczenie [12,0% w grupie NIVO+CABO vs 3,5% w ramieniu SUN OR=3,77 (95% CI: 1,75; 8,04)], jak również częściowej odpowiedzi na leczenie [40,6% w grupie NIVO+CABO vs 20,3% w ramieniu SUN (OR=2,68 (95%CI: 1,81; 3,98))]. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych NIVO+CABO;
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia stabilizacji choroby. Obliczony iloraz szans wynosi 0,71 (95% CI: 0,49; 1,02) i nie jest znamienny statystycznie;
- Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem odnotowano niższe względem pacjentów stosujących SUN odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (7,2% vs 16,8%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,39 (95% CI: 0,22; 0,69) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+CABO.

### ➤ Ekspozycja na badane leczenie (dane dla populacji szerszej niż wnioskowana)

Bez względu na długość okresu obserwacji, ekspozycję na leczenie autorzy badania CheckMate 9ER analizowali w szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów (bez względu na czynniki rokownicze). Niemniej jednak, biorąc po uwagę istotność niniejszego punktu końcowego, zdecydowano o uwzględnieniu dodatkowo powyższych danych, w ramach analizy głównej przeglądu:

- Mediana czasu trwania leczenia była znacznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem NIVO+CABO względem grupy kontrolnej (21,8 mies., w grupie NIVO+CABO vs 8,9 mies. w grupie SUN), co może mieć wpływ na wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji ocenianej;
- W grupie NIVO+CABO rejestrowano wyższą względem pacjentów stosujących SUN częstość występowania  $\geq 1$  krotnej redukcji dawki leku (SUN lub CABO). Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUN. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż mediana długości terapii w grupie NIVO+CABO jest znacznie dłuższa względem ramienia SUN. Ponadto wśród osób leczonych NIVO+CABO protokół badania nie zezwalał na redukcję dawki niwolumabu w przeciwieństwie do CABO oraz SUN;
- Terapia NIVO+CABO związana jest z niższymi względem ramienia SUN odsetkami pacjentów, wymagających zastosowania kolejnej linii terapii ogółem (36% vs 45%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie NIVO+CABO stanowi 68% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść schematu z niwolumabem;

- Leczenie NIVO+CABO w docelowej populacji pacjentów skutkuje niższą względem grupy SUN koniecznością zastosowania w ramach kolejnej linii leczenia terapii systemowej, w tym z zastosowaniem inhibitorów PD-(L)1. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

➤ Ocena jakości życia pacjentów (dane dla populacji szerszej niż wnioskowana)

W badaniu *CheckMate 9ER*, przedstawione zostały wyniki bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (NIVO+CABO) względem grupy kontrolnej SUN w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC. Niemniej jednak, ze względu na brak danych dotyczących jakości życia w docelowej populacji pacjentów (RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu), zdecydowano się na przedstawienie wyników dla ogólnej populacji badania *CheckMate 9ER*, uwzględniając dane dla najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji. Dane przedstawione zostały w posterze konferencyjnym *Callo 2022* [63]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 32,9 miesiąca.

➤ Jakość życia wg FKSI-19

- Leczenie zawierające NIVO+CABO pozwala na utrzymanie jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem podczas całego analizowanego okresu obserwacji, tj. po 151 tygodniach względem wartości wyjściowej, w przeciwieństwie do pacjentów leczonych sunitynibem, w przypadku których podczas leczenia obserwowano pogorszenie stanu zdrowia wpływając negatywnie na jakość życia pacjentów;
- Obliczona przez autorów badania *CheckMate 9ER* różnica średnich zmian w zakresie liczby punktów wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem wynosi 2,37 pkt. i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów NIVO+CABO ( $p < 0,0001$ );
- Wśród osób leczonych NIVO+CABO obserwowano poprawę jakości życia wg FKSI-19 odnośnie objawów emocjonalnych związanych z chorobą (DRS), względem pogorszenia rejestrowano w grupie osób leczonych sunitynibem. Obliczona przez autorów przeglądu różnica wynosi 1,17 pkt. i jest istotna statystycznie na korzyść schematu NIVO+CABO ( $p < 0,0001$ );
- Różnica średnich zmian w jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FKSI-19 w obszarze objawów fizycznych związanych z chorobą (DRS-P) wynosi 1,54 (95% CI: 0,83; 2,25) i jest istotna statystycznie na korzyść osób leczonych NIVO+CABO ( $p < 0,0001$ );
- Różnica średnich zmian w zakresie dobrego samopoczucia (FWB) wynosi 0,29 (95% CI: -0,11; 0,68). Wynik nie jest znamieny statystycznie ( $p = 0,1523$ );
- Leczenia NIVO+CABO wydłuża względem osób stosujących sunitynib czas do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem o 2,76 miesiąca oraz istotnie statystycznie redukuje o 29% ryzyko wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia (TTFD); HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,87). Analogicznie, terapia NIVO+CABO stanowi istotnie statystycznie skuteczniejszą względem leczenia SUN opcję terapeutyczną w zakresie redukcji pogorszenia po raz pierwszy jakości życia we wszystkich składowych domenach skali FKSI-19 (objawy fizyczne, objawy emocjonalne związane z chorobą oraz dobrostan czynnościowy);
- Terapia NIVO+CABO wydłuża względem SUN o 11,26 mies. medianę czasu do wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia oraz istotnie statystycznie redukuje o 34% ryzyko wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD); HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84). Analogicznie, terapia NIVO+CABO stanowi istotnie statystycznie skuteczniejszą względem leczenia SUN opcję terapeutyczną w zakresie redukcji potwierdzonego pogorszenia jakości życia we wszystkich składowych domenach skali FKSI-19;
- Leczenie NIVO+CABO wydłuża względem SUN o 4,11 mies. medianę czasu do wystąpienia definitywnego pogorszenia jakości życia oraz istotnie statystycznie redukuje o 32% ryzyko wystąpienia definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD); HR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,90). NIVO+CABO stanowi istotnie statystycznie skuteczniejszą względem leczenia SUN opcję terapeutyczną w zakresie redukcji definitywnego pogorszenia jakości życia w zakresie emocjonalnych oraz fizycznych objawów związanych z chorobą, w przypadku dobrostanu czynnościowego uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

➤ **Jakość życia wg EQ-5D-3L**

- Terapia NIVO+CABO pozwala na poprawę jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (VAS) podczas całego analizowanego o okresu obserwacji, tj. po 151 tygodniach względem wartości wyjściowej, w przeciwieństwie do pacjentów leczonych sunitynibem, w przypadku których podczas leczenia rejestrowano pogorszenie stanu zdrowia w przypadku większości punktów czasowych, wpływając negatywnie na jakość życia pacjentów;
- Obliczona pomiędzy grupami pacjentów różnica średnich zmian w zakresie EQ-5D-3L (VAS) wynosi 3,68 pkt. i jest istotna statystycznie na korzyść terapii NIVO+CABO ( $p=0,0001$ );
- Obliczona przez autorów badania różnica w zakresie wskaźnika użyteczności stanu zdrowi (UI), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej wynosi 0,05 pkt. i jest istotna statystycznie ( $p=0,001$ );
- Leczenie NIVO+CABO wydłuża względem osób stosujących sunitynib czas do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (VAS) oraz EQ-5D-3L (UI) o odpowiednio 9,19 i 1,32 mies. oraz istotnie statystycznie redukuje wystąpienia pogorszenia po raz pierwszy jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) [HR= 0,74 (95% CI: 0,59; 0,92)]. W przypadku oceny wg EQ-5D-3L (UI) uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie uzyskał jednak poziomu istotności statystycznej [HR= 0,86 (95%CI: 0,70; 1,06)];
- Terapia NIVO+CABO wydłuża względem pacjentów leczonych SUN czas do wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (VAS) oraz EQ-5D-3L (UI) o odpowiednio 16,82 i 6,77 mies. oraz istotnie statystycznie redukuje wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) [HR= 0,74 (95% CI: 0,58; 0,95)]. W przypadku oceny wg EQ-5D-3L (UI) uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie uzyskał jednak poziomu istotności statystycznej [HR= 0,81 (95%CI: 0,64; 1,02)];
- NIVO+CABO wydłuża względem SUN czas do wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (VAS) oraz EQ-5D-3L (UI) o odpowiednio 6,37 i 8,25 mies. oraz istotnie statystycznie redukuje wystąpienie definitywnego pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) [HR= 0,64 (95% CI: 0,48; 0,86)], w przypadku oceny wg EQ-5D-3L (UI) uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie uzyskał jednak poziomu istotności statystycznej [HR= 0,77 (95%CI: 0,59; 1,02)].

**Ocena bezpieczeństwa**

➤ **Zgony związane z leczeniem**

*Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (analiza podstawowa) oraz 32,9 miesiąca (analiza dodatkowa)*

- Bez względu na długość okresu obserwacji (tj. mediana obserwacji dla OS wynosząca odpowiednio 32,9 mies. oraz 44 miesiące) częstość występowania zgonów związanych z leczeniem (TRAE) jest zbliżona i wynosi <1% w każdej z ocenianych grup pacjentów (NIVO+CABO vs SUN);
- Iloraz szans wystąpienia zgonu związanego z leczeniem wynosi 0,33 (95% CI: 0,03; 3,21) i jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,340$ ).

➤ **Zgony ogółem**

*Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa*

- Podczas mediany obserwacji dla OS wynoszącej odpowiednio 32,9 mies. częstość występowania zgonów ogółem jest niska (<1% w każdej z grup pacjentów);
- Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,00 (95% CI: 0,20; 4,99) i nie wykazuje istotności statystycznej ( $p=1,00$ ).

➤ **Utrata pacjentów z leczenia**

*Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (analiza podstawowa)*

- Terapia NIVO+CABO związana jest z istotnie statystycznie niższą względem SUN częstością występowania przerwania leczenia ogółem (OR=0,51; 95%CI: 0,32; 0,82);
- Leczenie NIVO+CABO związane jest z istotnie statystycznie niższą względem SUN częstością występowania przerwania leczenia z powodu progresji choroby (OR=0,55; 95%CI: 0,40; 0,75).

Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa

- Obliczone ilorazy szans dla utraty pacjentów z leczenia ogółem oraz utraty z powodu progresji choroby podczas krótszego okresu obserwacji (mediana dla OS wynosi 32,9 mies.) są zbliżone względem dłuższego okresu obserwacji, wynoszą kolejno 0,42 (95% CI: 0,28; 0,62) i 0,47 (95% CI: 0,35; 0,65);
- Iloraz szans utraty pacjentów z powodu toksyczności leczenia wynosi 0,87 (95%CI: 0,52; 1,46). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,603$ ).

➤ Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)

Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (analiza podstawowa)

- Obliczony iloraz szans wynosi 3,19 (95% CI: 2,08; 4,90) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących sunitynib ( $p<0,001$ ). Należy zaznaczyć, iż odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem NIVO był zbliżony do odsetka pacjentów stosujących sunitynib (NIVO: 9,7% vs SUN: 10,6%)

Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa

- Dane dotyczące punktu końcowego dla NIVO+CABO vs SUN w krótszym okresie obserwacji są zbliżone względem dłuższego okresu badania. Iloraz szans wynosi 3,25 (95% CI: 2,10; 5,02) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących sunitynib ( $p<0,001$ ).

➤ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)

Mediana obserwacji dla OS wynosi 32,9 miesiąca (min. okres obserwacji – 25,4 mies.) – analiza dodatkowa

- Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem wynosi 2,32 (95% CI: 1,54; 3,49) i jest istotny statystycznie ( $p<0,001$ ).
- Iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego w  $\geq 3$  stopniu nasilenia wynosi 2,61 (95%CI: 1,66; 4,12) i jest istotny statystycznie ( $p<0,001$ ).

➤ Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)

Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (analiza podstawowa) oraz 32,9 miesiąca (analiza dodatkowa)

- Profil bezpieczeństwa ocenianych terapii (NIVO+CABO vs SUN) jest zbliżony zarówno podczas najdłuższego, jak również krótszego (analizowanego w ramach analizy dodatkowej) okresu obserwacji;
- Pomędzy porównywanymi grupami pacjentów odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem [OR=2,28 (95%CI: 1,06; 4,93)], jak również w  $\geq 3$  stopniu nasilenia [OR= 1,65 (95%CI: 1,20; 2,27)];
- Pomędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w  $\geq 3$  stopniu nasilenia: erytodyzestezi dloniowo-podeszwowej, nadciśnienia, zmęczenia, niedoczynności tarczycy, mdłości, zapalenie błony śluzowej (analiza podstawowa), zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku (dane dla zdarzeń ogółem), zmniejszenie apetytu;
- Leczenie NIVO+CABO związane jest z niższą względem SUN częstością występowania anemii ogółem [OR= 0,46 (95% CI: 0,30; 0,72)], anemii  $\geq 3$  stopnia [OR=0,22 (95% CI: 0,06; 0,79)]; trombocytopenii ogółem [OR = 0,29 (95% CI: 0,18; 0,49)] i trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia [OR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,49)]. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych NIVO+CABO;
- Iloraz szans wystąpienia wzrostu poziomu AST ogółem (TRAE) bez względu na stopień nasilenia wynosi 2,99 (95% CI:1,95; 4,60), w przypadku  $\geq 3$  stopnia nasilenia wynosi 4,47 (95% CI:1,26; 15,86). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUN;
- Obliczony iloraz szans wystąpienia wzrostu poziomu ALT ogółem (TRAE) bez względu na stopień nasilenia wynosi 5,30 (95% CI:3,22; 8,71), w przypadku  $\geq 3$  stopnia nasilenia wynosi 6,67 (95% CI:1,95; 22,77). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUN;
- Iloraz szans wystąpienia wysypki ogółem wynosi 3,59 (95% CI: 2,16; 5,95) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUN ( $p<0,001$ ). Pomędzy grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wysypki  $\geq 3$  stopnia [OR= 13,28 (95% CI: 0,73; 236,03)], co wskazuje, iż większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych w postaci wysypki miało przebieg łagodny do umiarkowanego.

➤ Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Mediana obserwacji dla OS wynosi 44 miesiące (analiza podstawowa) oraz 32,9 miesiące (analiza dodatkowa)

- Opcje terapeutyczne NIVO+CABO vs SUN są porównywalne pod względem następujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz  $\geq 3$  stopnia takich jak: hepatotoksyczność, zapalenie wątroby oraz wzrost stężenia bilirubiny. Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej;
- W obu analizowanych okresach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów leczonych sunitynibem w szansie wystąpienia następujących zdarzeń ogółem: nadczynności tarczycy, wysypka, zapalenie płuc, wysypka plamisto-grudkowa oraz niedoczynność nadnerczy. W przypadku powyższych zdarzeń niepożądanych w stopniu  $\geq 3$  obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej lub częstość występowania niniejszych zdarzeń w stopniu  $\geq 3$  wynosi zero;
- Wśród osób leczonych NIVO+CABO odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem osób leczonych SUN częstość występowania biegunki ogółem: OR= 41,46 (95% CI: 2,49; 689,69) oraz biegunki  $\geq 3$  stopnia: OR=21,68 (95% CI: 1,26; 371,52); (dane dla najdłuższego okresu obserwacji). Dane pozyskane podczas krótszej obserwacji są zbliżone;
- Ilorazy szans dla wzrostu poziomu ALT oraz AST ogółem oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia wykazują istotność statystyczną na korzyść pacjentów leczonych sunitynibem;
- U 22% pacjentów w grupie NIVO+CABO konieczne było zastosowanie terapii kortykosteroidami w dawce  $\geq 40$  mg prednizonu/dzień lub jego ekwiwalentu w celu kontroli i zarządzania immunologicznymi zdarzeniami niepożądanymi. U kolejno 13% i 5% pacjentów stosowano kortykosteroidy w sposób ciągły przez odpowiednio  $\geq 14$  i  $\geq 30$  dni.

#### 7.7.10. Wnioski końcowe dla porównania (NIVO+CABO vs SUN) – analiza dodatkowa

Zastosowanie nivolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem jest skuteczniejszą względem sunitynibu opcją terapeutyczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC.

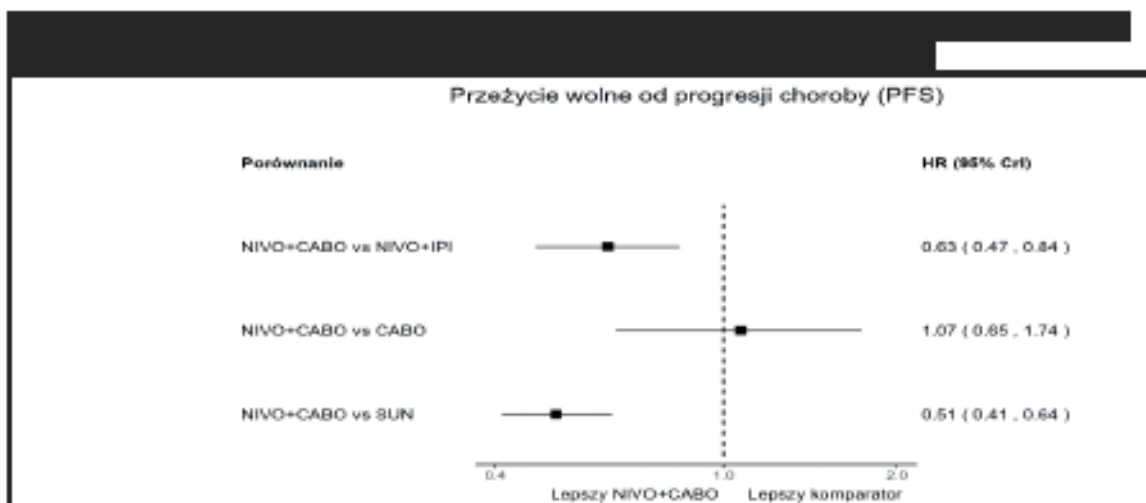
Terapia skojarzona NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje względem monoterapii sunitynibem ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu, jak również ponad 2-krotnie wydłuża medianę przeżycia bez progresji choroby względem terapii sunitynibem. Leczenie NIVO+CABO istotnie wydłuża względem osób leczonych SUN medianę przeżycia całkowitego oraz istotnie statystycznie redukuje względem pacjentów leczonych SUN ryzyko wystąpienia zgonu w docelowej populacji chorych. Zastosowanie NIVO+CABO skutkuje istotnie statystycznie wyższą względem terapii SUN częstością wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również niższymi odsetkami pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Terapia NIVO+CABO ponad 2-krotnie wydłuża medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO jest o niemal 2 miesiące krótszy względem terapii sunitynibem.

Analiza danych dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów (pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze) wskazuje, iż zastosowanie terapii NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje konieczność zastosowania kolejnej terapii u pacjentów z RCC, jak również istotnie statystycznie wydłuża względem monoterapii SUN czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FCSI-19 oraz EQ-5D-3L (VAS).

Zastosowanie leczenia NIVO+CABO związane jest z istotnie statystycznie niższą względem SUN częstością utraty pacjentów z leczenia ogółem, jak również z powodu progresji choroby oraz toksyczności leczenia. Wśród osób leczonych NIVO+CABO obserwowano wyższą względem SUN częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w obu porównywanych grupach terapeutycznych była niska i wynosiła <1%. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa oraz nadciśnienie. Interpretując wyniki dotyczące bezpieczeństwa ocenianych terapii należy mieć na uwadze, iż interwencję ocenianą stanowi terapia skojarzona zawierająca swoim składzie lek biologiczny (NIVO+CABO), względem monoterapii sunitynibem. Terapia nivolumabem we wnioskowanej populacji pacjentów jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi.







[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

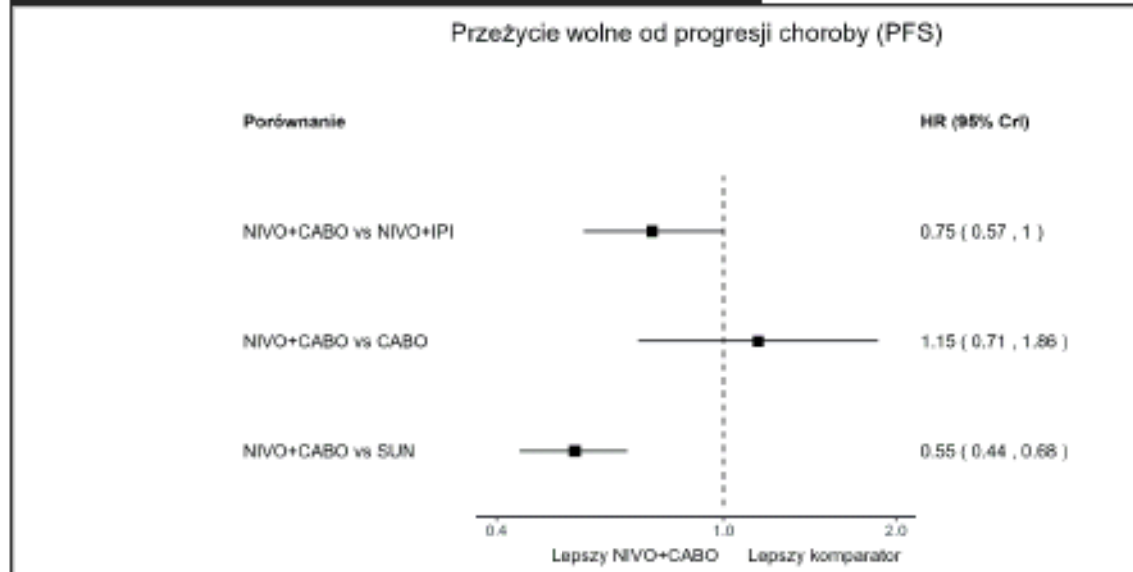
[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted table content]

[Redacted table content]



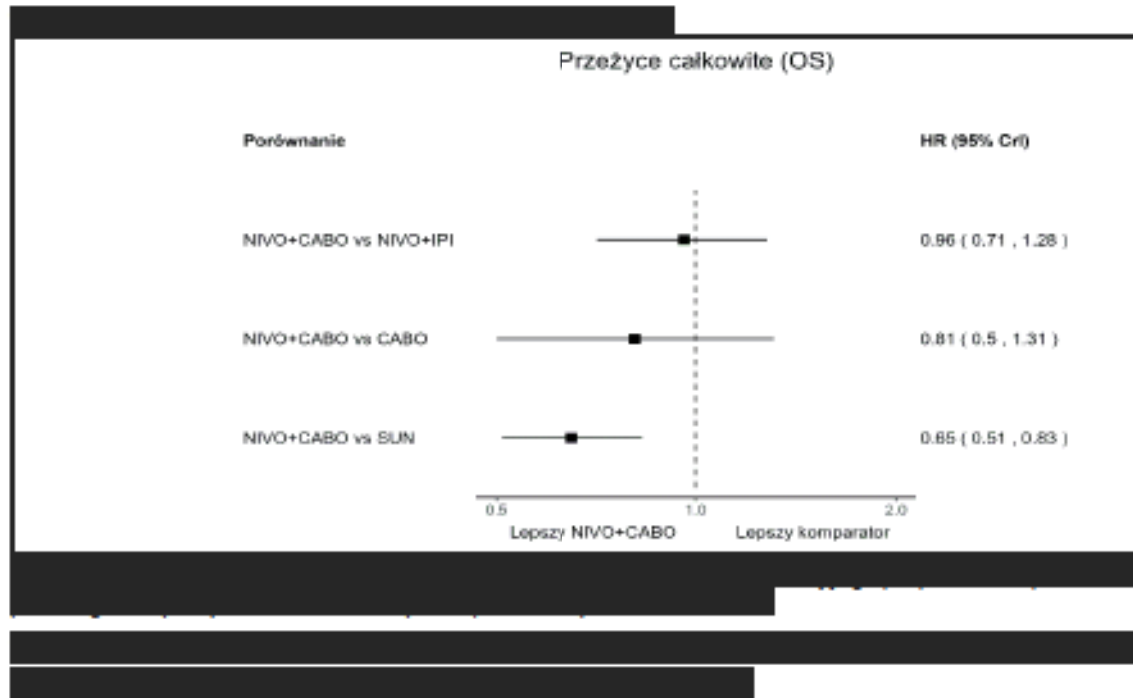
[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]



[Redacted text]



Porównanie	HR (95% CrI)
NIVO+CABO vs SUNI	0,65 (0.51, 0.83)
NIVO+HPI vs SUNI	0,68 (0.58, 0.80)
CABO vs SUNI	0,80 (0.53, 1.21)

## 7.10. Dodatkowa analiza jakości życia wśród pacjentów z RCC bez względu na czynnik rokowniczy (ogólna populacja badania *CheckMate 9ER*)

W ramach publikacji do badania głównego *CheckMate 9ER*, przedstawione zostały wyniki bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (NIVO+CABO) względem grupy kontrolnej SUN w populacji szerszej niż populacja wnioskowana, tj. w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) – populacja ITT.

Niemniej jednak, ze względu na brak danych dotyczących jakości życia w docelowej populacji pacjentów (RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu), zdecydowano się na przedstawienie danych dla ogólnej populacji badania *CheckMate 9ER*, uwzględniając dane dla najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji, które przedstawione zostały w posterze konferencyjnym *Cella 2022* roku [61].

Mediana okresu obserwacji w posterze konferencyjnym *Cella 2022* wynosiła 32,9 miesiąca.

Charakterystyka wyjściowa badania *CheckMate 9ER* w zakresie populacji ogólnej została przedstawiona w załączniku (Rozdział 7.5.1).

### 7.10.1. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*)

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*; PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Wyniki dla omawianych punktów końcowych PRO zostały przedstawione dla populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz u których przeprowadzono ocenę jakości życia przed rozpoczęciem udziału w badaniu (ang. *baseline*) oraz przed rozpoczęciem każdego cyklu terapii (co 2 tygodnie w przypadku grupy NIVO+CABO oraz co 6 tygodni w ramieniu SUN), jak również podczas wizyt kontrolnych (tj. 30 i 100 dni od zastosowania ostatniej dawki leku).

Autorzy badania zaznaczyli, iż ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO) została przeprowadzana znacznie częściej w ramieniu NIVO+CABO względem grupy stosującej SUN, niemniej jednak ocena jakości życia obejmuje wyłącznie dane dla wspólnych w obu ramionach terapeutycznych punktów czasowych.

Ocenę jakości życia w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową, bez względu na czynniki rokownicze (ogólna populacja badania *CheckMate 9ER* – populacja ITT) przedstawiono w oparciu o następujące narzędzia:

- ❖ Kwestionariusz oceny jakości życia FKSI-19 (ang. *Functional Assessment Symptom Index-19*);
- ❖ Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D-3L (ang. *European Quality of life questionnaire – 5 dimensions – 3 levels*).

Szczegółowe informacje dotyczące kwestionariuszy zastosowanych w celu oceny jakości życia pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80. Ocena jakości życia wg FKS1-19 oraz EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]

Skala	Definicja
Kwestionariusz oceny jakości życia FKS1-19 (ang. <i>Functional Assessment Symptoms Index-19</i> )	Ogółem Ocena jakości życia w 19 subskalach łącznie w 4 domenach (fizyczne objawy związane z chorobą, emocjonalne objawy związane z chorobą, skutki uboczne leczenia oraz dobrostan czynnościowy) wg skali w zakresie 0-76, punktowanej. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.
	Objawy emocjonalne związane z chorobą - DRS (ang. <i>disease-related symptoms</i> ) Ocena jakości życia w 9 subskalach łącznie w zakresie 0-36
	Objawy fizyczne związane z chorobą - DRS-P (ang. <i>disease-related symptoms-physical</i> ) Ocena jakości życia w 12 subskalach w zakresie 0-48
	Dobrostan czynnościowy - FWB (ang. <i>functional well-being</i> ) Ocena jakości życia w 3 subskalach w zakresie 0-12
Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D-3L (ang. <i>European Quality of life questionnaire – 5 dimensions – 3 levels</i> )	Kwestionariusz EQ-5D-3L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 3-stopniowej skali. W niniejszej skali oceniano następujące obszary jakości życia: (1) poruszanie się, (2) samoobsługa, (3) zwykłe czynności, (4) ból/dyskomfort, (5) niepokój/przygnębienie.
	Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. <i>Health State Utility Index Value</i> ) Wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonałe zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Interpretacja wyniku: im wyższa liczba punktów tym lepszy stan zdrowia pacjentów. Klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas leczenia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,08 punkta.
	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale, VAS</i> ) Ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia). Zmiana VAS na poziomie 7 pkt. po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie.

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową w populacji ogółem (bez względu na czynniki rokownicze) przedstawiono poniżej.

#### 7.10.1.1. Jakość życia wg FKS1-19

Średnią wyjściową liczbę punktów w skali FKS1-19, jak również różnicę średnich zmian w liczbie punktów w niniejszej skali z zastosowaniem analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed models repeated measures; MMRM*), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej przedstawiono w tabeli.

Tabela 81. Ocena jakości życia wg FKSI-19; NIVO+CABO vs SUN [61]

FKSI-19	Interwencja	N	Średnia wyjściowa liczba punktów w skali (SD)*	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowej^*	Różnica średnich zmian (95% CI), p*
Ogółem	NIVO+CABO	323	58,74 (10,57)	-0,47	2,37 (bd) p<0,0001
	SUN	328	58,39 (9,92)	-2,84	
DRS	NIVO+CABO	323	30,24 (5,19)	0,71	1,17 (bd) p<0,0001
	SUN	328	30,06 (5,03)	-0,46	
DRS-P	NIVO+CABO	323	38,19 (6,96)	bd	1,54 (0,83; 2,25); p<0,0001
	SUN	328	38,14 (6,47)	bd	
FWB	NIVO+CABO	323	7,17 (3,49)	bd	0,29 (-0,11; 0,68); p= 0,1523
	SUN	328	7,08 (3,48)	bd	

bd- brak danych; \*Wartości raportowane przez autorów badania; ^ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares)

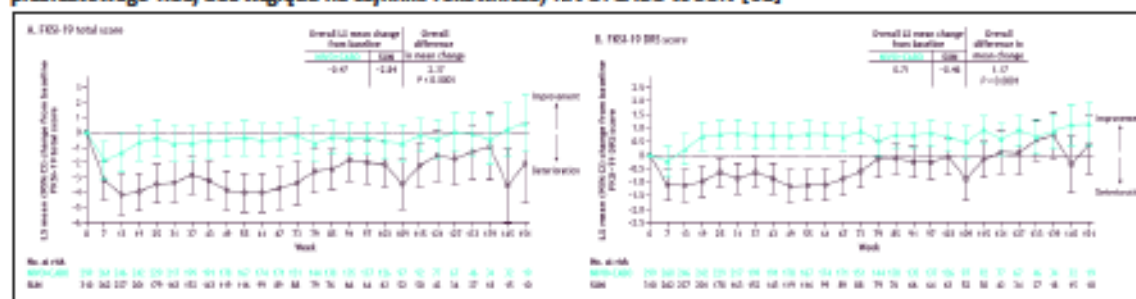
Przeprowadzona przez autorów badania analiza wykazała, iż zastosowanie leczenia zawierającego nivolumab (NIVO+CABO) pozwala na utrzymanie jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem podczas całego analizowanego okresu obserwacji, tj. po 151 tygodniach względem wartości wyjściowej, w przeciwieństwie do pacjentów leczonych sunitynibem, w przypadku których podczas leczenia obserwowano pogorszenie stanu zdrowia wpływając negatywnie na jakość życia pacjentów. W obu grupach pacjentów obserwowano redukcję liczby punktów w niniejszej skali, niemniej jednak redukcja liczby punktów wg FKSI-19 ogółem była znacznie wyższa w grupie NIVO+CABO względem osób leczonych sunitynibem.

Obliczona przez autorów badania *CheckMate 9ER* różnica średnich zmian w zakresie liczby punktów wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem wynosi 2,37 pkt. i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów NIVO+CABO (p<0,0001).

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO obserwowano poprawę jakości życia wg FKSI-19 w obszarze objawów emocjonalnych związanych z chorobą (DRS), względem pogorszenia rejestrowano w grupie osób leczonych sunitynibem. Obliczona przez autorów przeglądu różnica wynosi 1,17 pkt. i jest istotna statystycznie na korzyść osób leczonych NIVO+CABO (p< 0,0001).

Dane w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 81. Ocena jakości życia wg FKSI- 19 ogółem oraz FKSI-19 DRS, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs SUN [61]



Obliczona przez autorów badania *CheckMate 9ER* różnica średnich zmian w zakresie zmiany jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 w obszarze objawów fizycznych związanych z chorobą (DRS-P) wynosi 1,54 (95% CI: 0,83; 2,25) i jest istotna statystycznie na korzyść osób leczonych NIVO+CABO (p<0,0001).

Różnica średnich zmian w zakresie dobrego samopoczucia wynosi 0,29 (95%CI: -0,11; 0,68). Wynik nie jest zmienny statystycznie (p=0,1523).

Podsumowując, po około 3 latach obserwacji, u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem raportowano poprawę jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FKSI-19, względem osób stosujących sunitynib w monoterapii. Korzystny trend w zakresie poprawy jakości życia pacjentów mierzony nasileniem objawów związanych z chorobą, skutkami ubocznymi leczenia oraz dobrostanem czynnościowym w grupie stosującej NIVO+CABO został podtrzymany podczas całego okresu obserwacji.

#### 7.10.1.2. Jakość życia wg EQ-5D-3L

Szczegółowe dane dotyczące średniej wyjściowej liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS), jak również różnicy średnich zmian w liczbie punktów w niniejszej skali, obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square*) przedstawiono w tabeli.

W niniejszej tabeli zestawiono również dane dotyczące wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (ang. *utility index: UI*) wg kwestionariusza EQ-5D-3L.

Tabela 82. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS oraz UI); NIVO+CABO vs SUN [61]

EQ-5D-3L	Interwencja	N*	Średnia wyjściowa liczba punktów w skali (SD)*	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowej* (95% CI)*	Różnica zmian (95% CI), p*
VAS (MID=7 pkt.)	NIVO+CABO	323	74,23 (22,23)	2,73	3,68 (bd) p=0,0001
	SUN	328	75,68 (20,92)	-0,95	
UI (ang. <i>utility index</i> ) (MID=0,08 pkt.)	NIVO+CABO	323	0,78 (0,25)	-0,01 (bd)	0,05 (bd) p=0,001
	SUN	328	0,73 (0,29)	-0,06	

MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); \*Wartości raportowane przez autorów badania

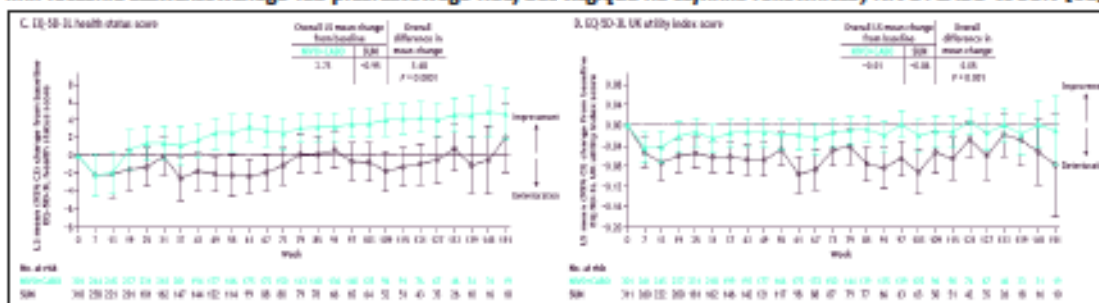
Zarówno wśród pacjentów stosujących NIVO+CABO, jak również SUN obserwowano zbliżoną wyjściową liczbę punktów wg EQ-5D-3L (VAS). Przeprowadzona przez autorów badania analiza wykazała, iż zastosowanie leczenia zawierającego niwolumab (NIVO+CABO) pozwala na poprawę jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (VAS) podczas całego analizowanego okresu obserwacji, tj. po 151 tygodniach względem wartości wyjściowej, w przeciwieństwie do pacjentów leczonych sunitynibem, w przypadku których podczas leczenia obserwowano pogorszenie stanu zdrowia w przypadku większości punktów czasowych, wpływając negatywnie na jakość życia pacjentów. Obliczona pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+CABO vs SUN) różnica w zakresie EQ-5D-3L (VAS), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej wynosi 3,68 pkt. Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest istotna statystycznie (p=0,0001), nie uzyskuje jednak poziomu istotności klinicznej.

Obliczona przez autorów badania różnica w zakresie wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej wynosi 0,05 pkt. i jest istotna statystycznie (p=0,001).

Dane w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 82. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) oraz EQ-5D-3L (UI; wskaźnika użyteczności stanu zdrowia) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs SUN [61]



### 7.10.1.3. Czas do pogorszenia jakości życia wg FKSI-19 oraz EQ-5D-3L

Autorzy badania *CheckMate 9ER* analizowali jakość życia pacjentów wg FKSI-19 oraz EQ-5D-3L z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia (TTFD; ang. *time to first deterioration*)
- Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD; ang. *time to confirmed deterioration*)
- Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD; ang. *time to definitive deterioration*)

Czas do pogorszenia po raz pierwszy jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 i EQ-5D-3L (TTFD)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83. Czas do pogorszenia po raz pierwszy jakości życia (TTFD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]

Skala	Interwencja	Mediana w miesiącach*	HR (95% CI)*	p*
<b>Jakość życia wg FKSI-19</b>				
Ogółem	NIVO+CABO	6,24	0,71 (0,57; 0,87)	0,0011
	SUN	3,48		
DRS	NIVO+CABO	12,48	0,70 (0,56; 0,87)	0,0017
	SUN	5,78		
DRS-P	NIVO+CABO	7,49	0,73 (0,59; 0,91)	0,0050
	SUN	4,93		
FWB	NIVO+CABO	19,38	0,69 (0,54; 0,87)	0,0019
	SUN	6,97		
<b>Jakość życia wg EQ-5D-3L</b>				
VAS	NIVO+CABO	13,86	0,74 (0,59; 0,92)	0,0071
	SUN	4,67		
UI	NIVO+CABO	6,87	0,86 (0,70; 1,06)	0,1543
	SUN	5,55		

\*Wartości raportowane przez autorów badania

Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+CABO wydłuża znacząco względem osób leczonych sunitynibem medianę czasu do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC zarówno wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem (6,24 mies. w grupie NIVO+CABO vs 3,48 mies.

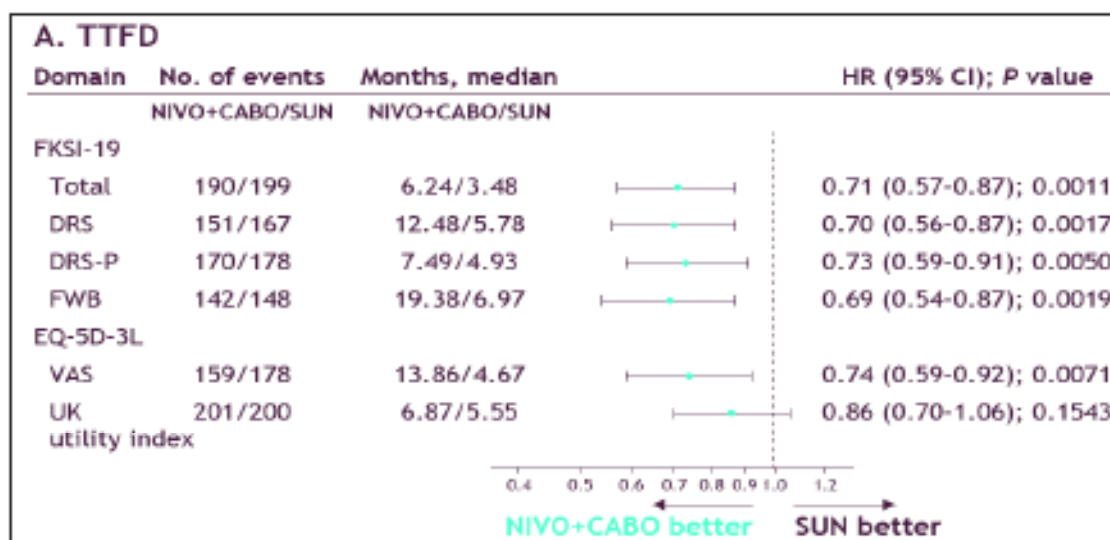
w grupie SUN), EQ-5D-3L VAS (13,86 mies w grupie NIVO+CABO vs 4,67 mies. w grupie SUN) oraz EQ-5D-3L UI (6,87 mies w grupie NIVO+CABO vs 5,55 mies. w grupie SUN).

Terapia NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje względem osób leczonych SUN ryzyko wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia wg:

- Kwestionariusza FKSI-19 ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych domen wchodzących w skład niniejszej skali (DRS, DRS-P, dobrostan czynnościowy); oraz
- Kwestionariusza EQ-5D-3L mierzonej za pomocą skali wizualno-analogowej (VAS) oraz wskaźnika użyteczności (UI).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawione w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 83. Czas do pogorszenia po raz pierwszy jakości życia (TTFD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]



Podsumowując, zastosowanie leczenia NIVO+CABO wydłuża względem osób stosujących sunitynib czas do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem o 2,76 miesiąca oraz o odpowiednio 9,19 miesiąca wg EQ-5D-3L (VAS) i 1,32 miesiąca wg EQ-5D-3L (UI).

Obliczone dla powyższych punktów końcowych hazardy względne dla porównania (NIVO+CABO vs SUN) są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczenia schematem z niwolumabem.

### Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 i EQ-5D-3L (TTCD)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]

Skala	Interwencja	Mediana w miesiącach*	HR (95% CI)*	p*
<b>Jakość życia wg FKSI-19</b>				
Ogółem	NIVO+CABO	18,23	0,66 (0,52; 0,84)	0,0005
	SUN	6,97		
DRS	NIVO+CABO	NR	0,65 (0,50; 0,86)	0,0020
	SUN	15,28		
DRS-P	NIVO+CABO	NR	0,56 (0,43; 0,73)	<0,0001
	SUN	10,05		
FWB	NIVO+CABO	NR	0,67 (0,50; 0,88)	0,0045
	SUN	22,77		
<b>Jakość życia wg EQ-5D-3L</b>				
VAS	NIVO+CABO	34,56	0,74 (0,58; 0,95)	0,0183
	SUN	17,74		
UI	NIVO+CABO	19,35	0,81 (0,64; 1,02)	0,0747
	SUN	12,58		

NR – nie osiągnięto; \*Wartości raportowane przez autorów badania

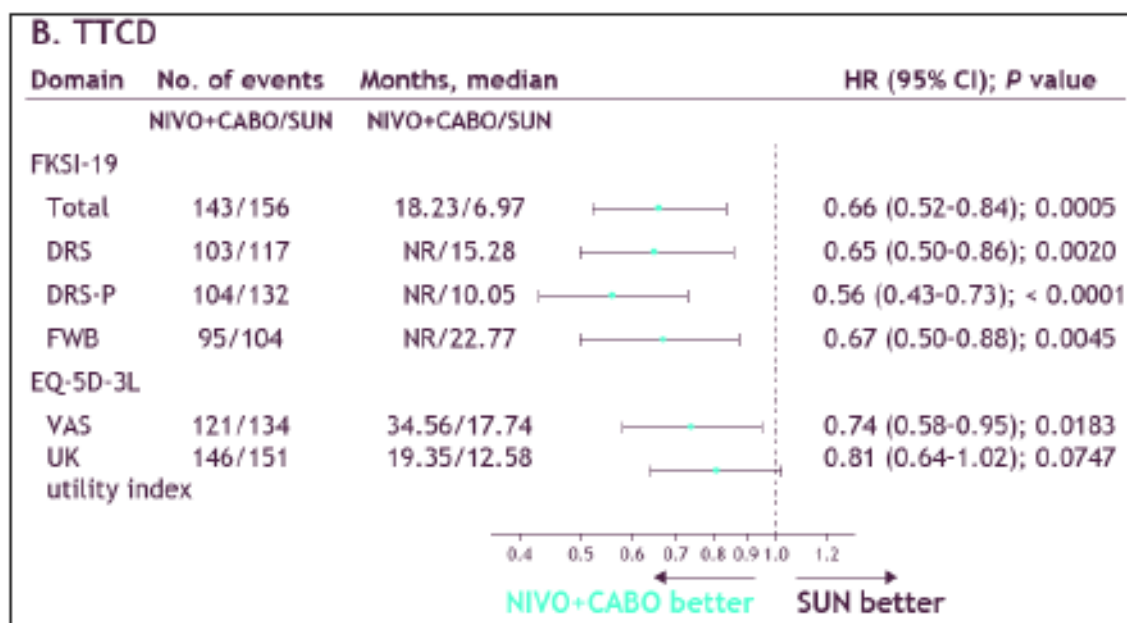
Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+CABO wydłuża znacząco względem osób leczonych sunitynibem medianę czasu do wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC zarówno wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem (18,23 mies. w grupie NIVO+CABO vs 6,97 mies. w grupie SUN), EQ-5D-3L VAS (34,56 mies w grupie NIVO+CABO vs 17,74 mies. w grupie SUN) oraz EQ-5D-3L UI (19,35 mies w grupie NIVO+CABO vs 12,58 mies. w grupie SUN).

Terapia NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje względem osób leczonych SUN ryzyko wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia wg:

- Kwestionariusza FKSI-19 ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych domen wchodzących w skład niniejszej skali (DRS, DRS-P, dobrostan czynnościowy); oraz
- Kwestionariusza EQ-5D-3L mierzonej za pomocą skali wizualno-analogowej (VAS) oraz wskaźnika użyteczności (UI).

Wyniki w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 84. Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]



Podsumowując, obliczone dla powyższych punktów końcowych hazardy względne dla porównania (NIVO+CABO vs SUN) są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczenia schematem z niwolumabem.

#### Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 i EQ-5D-3L (TTDD)

Dane dotyczące punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Tabela 85. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]

Skala	Interwencja	Mediana w miesiącach*	HR (95% CI)*	p*
<b>Jakość życia wg FKSI-19</b>				
Ogółem	NIVO+CABO	34,76	0,68 (0,52; 0,90)	0,007
	SUN	30,65		
DRS	NIVO+CABO	NR	0,53 (0,37; 0,75)	0,0003
	SUN	34,50		
DRS-P	NIVO+CABO	NR	0,52 (0,38; 0,72)	<0,0001
	SUN	32,23		
FWB	NIVO+CABO	NR	0,79 (0,57; 1,11)	0,1715
	SUN	NR		
<b>Jakość życia wg EQ-5D-3L</b>				
VAS	NIVO+CABO	37,65	0,64 (0,48; 0,86)	0,0026
	SUN	31,28		
UI	NIVO+CABO	37,62	0,77 (0,59; 1,02)	0,0653
	SUN	29,37		

NR – nie osiągnięto; \*Wartości raportowane przez autorów badania

Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+CABO wydłuża względem osób leczonych sunitynibem medianę czasu do definitywnego pogorszenia jakości życia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC zarówno wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem (34,76 mies. w grupie NIVO+CABO vs 30,65 mies. w grupie SUN), EQ-5D-3L VAS (37,65 mies w grupie NIVO+CABO vs 31,28 mies. w grupie SUN) oraz EQ-5D-3L UI (37,62 mies w grupie NIVO+CABO vs 29,37 mies. w grupie SUN).

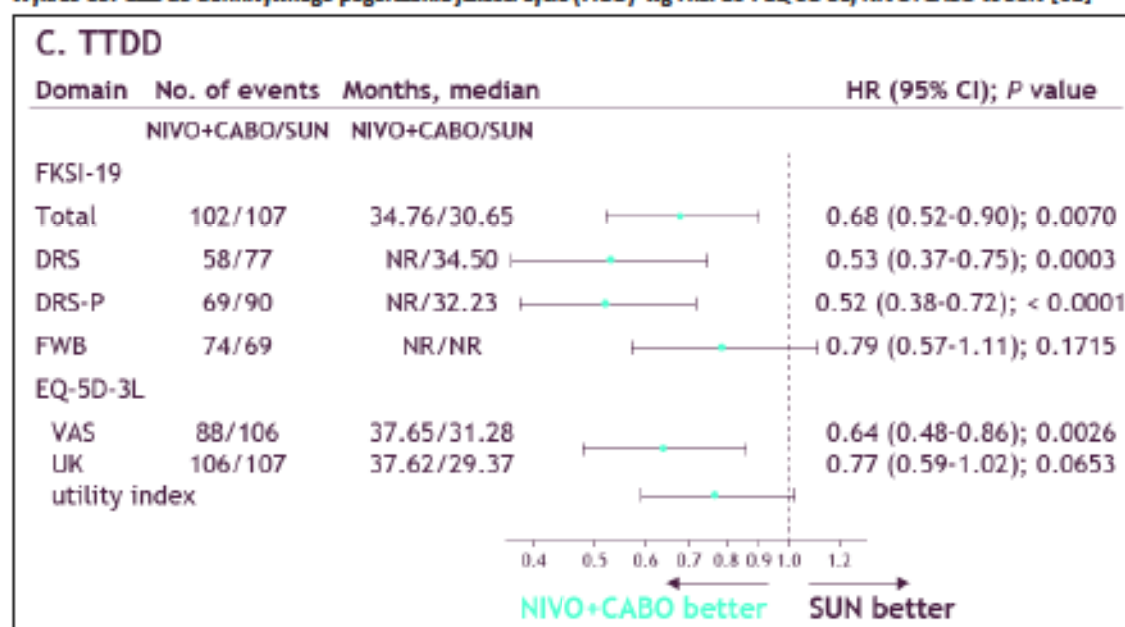
Terapia NIVO+CABO istotnie statystycznie redukuje względem osób leczonych SUN ryzyko wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia wg:

- Kwestionariusza FKSI-19 ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych domen wchodzących w skład niniejszej skali (DRS, DRS-P); oraz
- Kwestionariusza EQ-5D-3L mierzonej za pomocą skali wizualno-analogowej (VAS).

W przypadku czasu do wystąpienia definitywnego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 w obszarze dobrostan czynnościowy (FWB) oraz kwestionariusza EQ-5D-3L dla wskaźnika użyteczności (UI) obliczone hazardy względne są korzystne dla pacjentów leczonych NIVO+CABO, nie uzyskały jednak poziomu istotności statystycznej.

Wyniki w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 85. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [61]



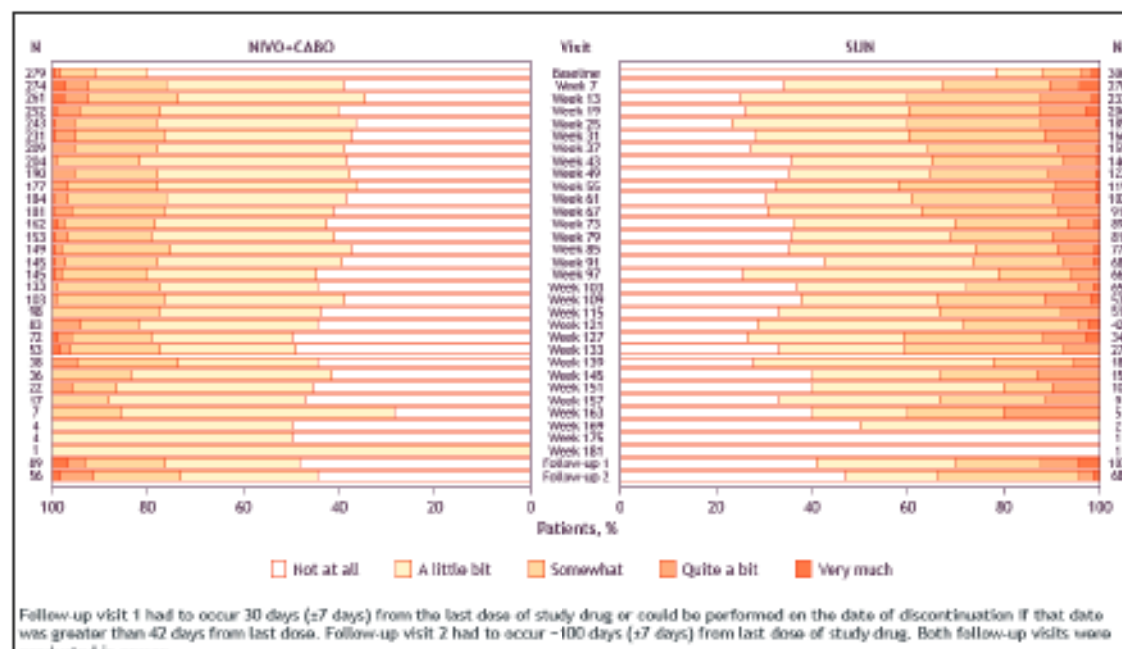
Zastosowanie leczenia NIVO+CABO wydłuża względem osób stosujących sunitynib czas do wystąpienia definitywnego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 ogółem o 4,11 miesiąca oraz o odpowiednio 6,37 miesiąca wg EQ-5D-3L (VAS) i 8,25 miesiąca wg EQ-5D-3L (UI).

Ponadto, terapia NIVO+CABO redukuje względem terapii SUN ryzyko wystąpienia definitywnego pogorszenia jakości życia w obu analizowanych kwestionariuszach.

#### 7.10.1.4. Uboczne skutki leczenia wpływające na jakość życia wg FKSI-19

Rozkład odpowiedzi na pytanie uwzględnione w kwestionariuszu oceniającym jakość życia pacjentów FKSI-19 GP5 – „Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia” przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 86. Rozkład odpowiedzi pacjentów dotyczący oceny jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 GPS – „Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia”; NIVO+CABO vs SUN [61]



Wśród pacjentów leczonych NIVO+CABO znacznie rzadziej względem grupy SUN pacjenci raportowali występowanie skutków ubocznych stosowanego leczenia.

Tabela 86. Ocena jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 GPS – „Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia”; NIVO+CABO vs SUN [61]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p**	NNT (95% CI)
Skutki uboczne leczenia	NIVO+CABO	323	bd	0,52 (0,35; 0,77)	bd
	SUN	328	bd		

Bd – Brak danych; \*Wartości raportowane przez autorów badania

Obliczony przez autorów badania iloraz szans potwierdzonego przez pacjentów niepokojem wynikającego z występowania skutków ubocznych zastosowanych terapii wg FKSI-19 GPS wynosi 0,52 (95%CI: 0,35; 0,77), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie NIVO+CABO jest niższa i stanowi 48% analogicznej szansy w grupie SUN. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych nivolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem.

## 8. PIŚMIENNICTWO

### 8.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3, 2022 (updated February 2022). Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. [Redacted]
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269. <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
11. Charakterystyka Produktu leczniczego Opdivo<sup>®</sup>
12. Charakterystyka Produktu leczniczego Cabometyx<sup>®</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 27.06.2023]
13. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”.
14. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 ([www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)).
15. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> [dostęp: 19.09.2023r.].
19. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013 Jul;33(5):641-56. doi: 10.1177/0272989X12455847. PMID: 23804508; PMCID: PMC3704208.
20. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation, AHRQ Publication No. 13-EHC039-EF February 2013
21. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu Introduction to Mixed Treatment Comparisons, available at <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>

22. Guyatt G, Murad H, Heels-Ansdell D, Puhan M. Problems with Bayesian random effects in network meta-analysis. In: Filtering the information overload for better decisions. Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria. John Wiley & Sons; 2015

## 8.2. Analiza główna – NIVO+CABO vs SUN

### Badanie CheckMate 9ER

23. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41.
24. Basso, U., Powles, T., Burotto, M., Bourlon, M. T., Hsieh, J. J., Shah, A. Y., Suarez, C., Porta, C., Barrios, C., Gurney, H., Kessler, E. R., Retz, M., George, S., Escudier, B., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Motzer, R. J., Choueiri, T. K. and Apolo, A. B. 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. *Tumori*. 2021. Vol.107(2 SUPPL):42-43p.
25. Pook, D., Powles, T., Burotto, M., Bourlon, M. T., Hsieh, J. J., Basso, U., Shah, A. Y., Suarez, C., Porta, C., Barrios, C., Gurney, H., Kessler, E. R., Retz, M., George, S., Escudier, B., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Motzer, R. J., Choueiri, T. K. and Apolo, A. B. 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. Vol.17(SUPPL 9):131p.
26. Motzer, R. J., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bourlon, M. T., Shah, A. Y., Su, acute;rez, C., Hamzaj, A., Porta, C., Hocking, C. M., Kessler, E. R., Gurney, H., Tomita, Y., Bedke, J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Apolo, A. B. and Choueiri, T. K. 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. *The lancet. Oncology*. Vol.23(7):888-898p.
27. Burotto, M., Powles, T., Escudier, B., Apolo, A. B., Bourlon, M. T., Shah, A. Y., Suarez, C., Porta, C., Barrios, C. H., Richardet, M., Gurney, H., Kessler, E. R., Tomita, Y., Bedke, J., George, S., Scheffold, C., Wang, P., Fedorov, V., Motzer, R. J. and 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. Vol.41(6):603p.
28. Anonymous. Erratum: Nivolumab Plus Cabozantinib vs Sunitinib for First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC): 3-Year Follow-Up From the Phase 3 CheckMate 9 ER Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023.JCO2300901.

30. Rejestra badań klinicznych: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177>

## 8.3. Analiza główna – NIVO+IPI vs SUN (porównanie pośrednie)

### Badanie CheckMate 2014

31. 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.
32. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Aug 21; Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):e304. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):e518.
33. 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. doi: 10.1136/jitc-2020-000891. Erratum in: J Immunother Cancer. 2021 May;9(5): PMID: 32661118.
34. Albiges, L, Tannir, N. M., Burotto, M., McDermott, D., Plimack, E. R., Barth, E., Escudier, B., Porta, C., Powles, T., Donskov, F., George, S., Kollmannsberger, C. K., Gurney, H., Grimm, M. O., Tomita, Y., Castellano, D., Rini, B. I., Choueiri, T. K., Saggi, S. S., McHenry, M. B. and Motzer, R. J. 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. ESMO open. 2020. Vol.5(6):e001079p.
  35. 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, Ejszkowicz 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.
  36. Rini, B. I., Tannir, N. M., Escudier, B., McDermott, D. F., Grimm, M. O., Porta, C., Powles, T., Kollmannsberger, C. K., Gurney, H. P., Tykodi, S. S., Harrison, M., Heng, D. Y. C., Grünwald, V., Choueiri, T. K., Mekan, S., McHenry, M. B., Hammers, H. J., Motzer, R. J. and 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. Annals of oncology. 2018. 29(2018-10) (abstrakt).
  37. Escudier, B., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Frontera, O. A., Melichar, B., Plimack, E. R., Barthelemy, P., George, S., Neiman, V., Porta, C., Choueiri, T. K., Powles, T., Donskov, F., Salman, P., Kollmannsberger, C. K., Rini, B., Mekan, S., McHenry, M. B., Hammers, H. J. and Motzer, R. J. 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. 621(28):2017-09.(abstrakt).
  38. Grimm, M. O., Tannir, N., McDermott, D., Escudier, B., Hammers, H., Aren Frontera, O., Plimack, E., Barthelemy, P., Neiman, V., George, S., Porta, C., Powles, T., Donskov, F., Amin, A., Tykodi, S., Tomita, Y., Rini, B., McHenry, M. B., Saggi, S. S. and Motzer, R. Long-term follow-up on overall survival and independent review of response in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (arcc). Oncology research and treatment. 2020. 43(208):2020-10. (abstrakt).
  39. Tannir, N. M., Frontera, O. A., Hammers, H. J., Carducci, M. A., McDermott, D. F., Salman, P., Escudier, B., Beuselink, B., Amin, A., Porta, C., George, S., Bracarda, S., Tykodi, S. S., Powles, T., Rini, B. I., Tomita, Y., McHenry, M. B., Mekan, S. F. and Motzer, R. J. 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). Journal of clinical oncology. 2019. 37(2019-02) (abstrakt).
  40. Tannir, N. M., McDermott, D. F., Escudier, B., Hammers, H. J., Aren, O. R., Plimack, E. R., Barthelemy, P., Neiman, V., George, S., Porta, C., Powles, T., Donskov, F., Grimm, M. O., Amin, A., Tykodi, S. S., Tomita, Y., Rini, B. I., McHenry, M. B., Saggi, S. S. and Motzer, R. J. 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). Journal of Clinical Oncology. Conference. 2020. 38(6 Supplement).
  41. Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Frontera, O. A., Melichar, B., Plimack, E. R., Barthelemy, P., George, S., Neiman, V., Porta, C., Choueiri, T. K., Powles, T., Donskov, F., Salman, P., Kollmannsberger, C. K., Rini, B., Mekan, S., McHenry, M. B., Wind-Rotolo, M., Hammers, H. J. and 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(2017-11) (abstrakt).
  42. Hammers HJ at all. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Presented at the International Kidney Cancer Symposium (IKCS), November 5–6, 2021, Austin, TX.

#### 8.4. Analiza główna – CABO vs SUN (porównanie pośrednie)

##### Badanie CABOSUN

43. 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. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3736. Erratum in: J Clin Oncol. 2018 Feb 10;36(5):521.
44. 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. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:287.
45. George, D. J., Hessel, C., Halabi, S., Michaelson, M. D., Hahn, O., Walsh, M., Picus, J., Small, E. J., Dakhil, S., Feldman, D. R., Mangeshkar, M., Scheffold, C., Morris, M. J. and Choueiri, T. K. 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. 24(11):1497-1501.
46. George, D. J., Hessel, C., Halabi, S., Sanford, B. L., Dror Michaelson, M., Hahn, O. M., Walsh, M. K., Olencki, T., Picus, J., Small, E. J., Dakhil, S. R., Feldman, D. R., Mangeshkar, M., Scheffold, C., Morris, M. J. and Choueiri, T. K. Cabozantinib versus sunitinib for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk: Subgroup analysis of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) in the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2018. 36(6 Supplement 1) [https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6\\_suppl.582](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.582) (abstrakt).

## 8.5. Przeglądy systematyczne

47. 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 metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD013798.
48. Farrukh M, Ali MA, Naveed M, Habib R, Khan H, Kashif T, Zubair H, Saeed M, Butt SK, Niaz R, Garg I, Fatima A, Aiman W. Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Trials. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023 Apr 4;16(3):170-185.
49. Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, Karim S, Heng DYC, 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.
50. 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. *J Urol*. 2022 Jan;207(1):16-24.
51. Zhang, S., Xu, X., Chen, J., Zhang, Z. and Liu, F. Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology*. 2022. 2022
52. 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.

## 8.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

53. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
54. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
55. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
56. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
57. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)
58. Plan zarządzania ryzykiem. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-eur-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-eur-risk-management-plan-summary_en.pdf) (data dostępu: 05.07.2023r.)
59. Hilser, T., Darr, C., Niegisch, G., Schnabel, M. J., Foller, S., Haeuser, L., Zschaebitz, S., Lewerich, J., Anders-Meyn, M, Ivanyi, P., Schlack, K. and Grunwald, 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.
60. <http://www.vigiaccess.org/>

## 8.7. Dodatkowa analiza jakości życia w ogólnej populacji badania *CheckMate 9ER*

61. Cella, D., Motzer, R. J., Blum, S. I., Ejzykowitz, F., Hamilton, M., Wallace, J., Zhang, J., Simsek, B., Ivanescu, C. and Choueiri, T. K. 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):2022-02.

## 8.8. Badania wyłączone z analizy dla NIVO+CABO

### Nieadekwatna populacja (brak danych dla pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem)

62. Choueiri, T. K., Powles, T., Burotto, M., Bourlon, M. T., Zurawski, B., Oyervides-Juarez, V. M., Hsieh, J. J., Basso, U., Shah, A. Y., Suarez, C., Hamzaj, A., Barrios, C. H., Richardet, M., Pook, D., Tomita, Y., Escudier, B., Zhang, J., Simsek, B., Apolo, A. B. and Motzer, R. J. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Annals of oncology*. 1159. 31(2020-10). (abstrakt)
63. Motzer, R. J., Choueiri, T. K., Powles, T., Burotto, M., Bourlon, M. T., Hsieh, J. J., Maruzzo, M., Shah, A. Y., Suarez, C., Barrios, C. H., Richardet, M. E., Porta, C., Goh, J. C., Tomita, Y., Bedke, J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Gupta, S. and Apolo, A. B. 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):2021-01. (abstrakt).
64. Shah, A. Y., Motzer, R. J., Apolo, A. B., Powles, T., Escudier, B., Zhang, J., Scheffold, C., Karumanchi, S., Nguyen, L. T. and Choueiri, T. K. Cabozantinib (C) exposure-response (ER) analysis for the phase 3 Check Mate 9ER (CM 9ER) trial of nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) in first-line advanced renal cell carcinoma (1L aRCC). *Journal of clinical oncology*. Vol.39(15 SUPPL):2021-06-04 to 2021-06-08. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. (abstrakt)
65. Apolo, A. B., Powles, T., Burotto, M., Bourlon, M. T., Hsieh, J. J., Basso, U., Shah, A. Y., Suarez, C., Porta, C., Barrios, C. H., Gurney, H., Kessler, E. R., Retz, M., George, S., Escudier, B., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Motzer, R. J. and Choueiri, T. K. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 Check Mate 9ER trial. *Journal of clinical oncology*. Vol.39(15 SUPPL):2021-06-04 to 2021-06-08. (abstrakt).
66. Cella, D., Choueiri, T. K., Blum, S. I., Ejzykowitz, F., Hamilton, M., Zhang, J., Ivanescu, C. and Motzer, R. J. 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):2021-01.
67. Cella, D., Porta, C. G., Hamilton, M., Ejzykowitz, F., Blum, S. I., Ivanescu, C., Suarez Rodriguez, C., Choueiri, T. K. and Motzer, R. J. 1458P 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). *Annals of Oncology*. 2022. 33(Supplement 7):S1211-S1212. (abstrakt).
68. Cella, D., Motzer, R. J., Blum, S. I., Ejzykowitz, F., Hamilton, M., Wallace, J., Zhang, J., Simsek, B., Ivanescu, C. and Choueiri, T. K. 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):2022-02. (abstrakt)
69. Cella, D., Motzer, R. J., May, J., Wallace, J., Marteau, F., Kwon, Y., Rusibamayila, N., Botteman, M., Ejzykowitz, F. and Choueiri, T. K. 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. *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2021. 39(15 SUPPL)<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.suppl.6567> (poster konferencyjny).
70. Powles, T., Choueiri, T. K., Burotto, M., Escudier, B., Bourlon, M. T., Shah, A. Y., Suarez, C., Hamzaj, A., Porta, C., Hocking, C., Kessler, E. R., Gurney, H., Tomita, Y., Bedke, J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Apolo, A. B. and Motzer, R. J. 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):2022-02 (poster konferencyjny).
71. Ravindranathan, D., Liu, Y., Martini, D. J., Nazha, B., Brown, J. T., Russler, G., Yantorni, L. B., Caulfield, S., Master, V. A., Carthon, B. C., Kucuk, O. and Bilen, M. A. Clinical outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with combination of nivolumab and cabozantinib (nivocabo) in the salvage setting. *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2021. 39(15 SUPPL)[https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.e16570](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16570) (abstrakt).

72. Choueiri, T. K., Apolo, A. B., Powles, T., Escudier, B., Aren, O. R., Shah, A., Kessler, E. R., Hsieh, J. J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C. and Motzer, R. J. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with cabozantinib vs sunitinib in patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC; CheckMate 9ER). *Journal of clinical oncology*. Vol.36(15):2018-06-01 to 2018-06-05. 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology(abstrakt).

#### Nieadekwatny cel badania

73. Choueiri, T. K., Stwalley, B., Huo, S., May, J. R., Malcolm, B., Nickel, K., Szabo, N. and Klijn, S. Comparison of long-term survival and cost-effectiveness (CE) of first-line (1L) treatment options in advanced renal cell carcinoma (aRCC) with intermediate or poor (I/P) prognostic risk. *Annals of Oncology*. 2020. 31(Supplement 4)(S563-S564). (abstrakt).
74. Suarez, C., Choueiri, T. K., Burotto, M., Powles, T., Bourlon, M. T., Shah, A. Y., Tomita, Y., Bedke, J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Escudier, B., Motzer, R. J. and Apolo, A. B. 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. *Journal of clinical oncology*. Vol.40(16):2022-06-03 to 2022-06-07. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.(abstrakt).
75. Choueiri, T. K., Motzer, R. J., Powles, T., Burotto, M., Apolo, A. B., Escudier, B., Tomita, Y., McDermott, D. F., Braun, D. A., Han, C., Lee, G., Dwivedi, B., Vemula, S. V., Li, J., Fedorov, V. and Gupta, S. Biomarker analysis from the phase 3 CheckMate 9ER trial of nivolumab + cabozantinib v sunitinib for advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(6 Supplement)(608). (abstrakt).
76. McGregor, B., Geynisman, D. M., Burotto, M., Porta, C., Suarez, C., Bourlon, M. T., Del Tejo, V., Du, E. X., Yang, X., Sendhil, S. R., Betts, K. A. and Huo, S. Grade 3/4 Adverse Event Costs of Immuno-oncology Combination Therapies for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2023. 28(1):72-79.
77. McGregor, B., Geynisman, D., Burotto, M., Porta, C., Suarez, C., Bourlon, M. T., Stwalley, B., Du, E. X., Gu, C., Sendhil, S., Betts, K. A., Huo, S. and Choueiri, T. K. PCNS3 Grade 3/4 Adverse Event (AE) Costs of Nivolumab Plus Ipilimumab (N+I) Versus Nivolumab Plus Cabozantinib (N+C) and Pembrolizumab Plus Axitinib (P+A) for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Value in Health*. 2021. 24(Supplement 1)(S28-S29) (abstrakt).
78. Tran, B. D., Li, J., Ly, N., Faggioni, R. and Roskos, L. Cabozantinib exposure&ndash;response analysis for the phase 3 CheckMate 9ER trial of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line advanced renal cell carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04500-9>.

#### Typ badania (badania obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, komentarz do badań)

79. Barthelemy, P., Dutailly, P., Quick, B., Perrot, V. and 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(6 Supplement)(TP5740).
80. Hilser, T., Darr, C., Niegisch, G., Schnabel, M. J., Foller, S., Haeuser, L., Zschaebitz, S., Lewerich, J., Anders-Meyn, M., Ivanyi, P., Schlack, K. and Grunwald, 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).
81. Kinsey, E., Brown, L., Kao, C., Healy, P., Armstrong, A., McNamara, M., Ramalingam, S., Harrison, M., George, D. and Zhang, T. Combination cabozantinib and nivolumab treatment in patients with refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Kidney Cancer*. 2020. 4(Supplement 1)(S16).
82. Grunwald, V. and Hadaschik, B. Re: Nivolumab plus Cabozantinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-cell Carcinoma. *European Urology*. 2021. 80(2)(256-257).(abstrakt).

#### Opracowanie wtórne

83. 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 metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD013798.
84. Farrukh M, Ali MA, Naveed M, Habib R, Khan H, Kashif T, Zubair H, Saeed M, Butt SK, Niazi R, Garg I, Fatima A, Aiman W. Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Trials. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023 Apr 4;16(3):170-185.
85. 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.
86. 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. *J Urol*. 2022 Jan;207(1):16-24.

87. Zhang, S., Xu, X., Chen, J., Zhang, Z. and Liu, F. Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology*. 2022. 2022
88. 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.
89. Cao, G., Wang, Z., Tian, X., Zhang, C., Wu, X., Zhang, H., Jing, G. and Yan, T. 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. *BMI open*. 2020. 10(8)(e034626). (brak ocenianej interwencji).
90. Mori, K., Mostafaei, H., Egawa, S. and Shariat, S. F. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: Network meta-analysis. *European Urology Open Science*. 2020. 21(Supplement 3)(S185). (brak ocenianej interwencji).
91. Riaz, I. B., He, H., Ryu, A. J., Siddiqi, R., Naqvi, S. A. A., Yao, Y., Husnain, M., Narasimhulu, D. M., Mathew, J., Sipra, Quar, Vandvik, P. O., Joseph, R. W., Liu, H., Wang, Z., Herasevich, V., Singh, P., Hussain, S. A., Ho, T. H., Bryce, A. H., Pagliaro, L. C., Murad, M. H. and Costello, B. A. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2021. 80(6):712-723.
92. Wallis, C. J. D., Klaassen, Z., Bhindi, B., Ye, X. Y., Chandrasekar, T., Farrell, A. M., Goldberg, H., Boorjian, S. A., Leibovich, B., Kulkarni, G. S., Shah, P. S., Bjarnason, G. A., Heng, D. Y. C., Satkunasingam, R. and Finelli, A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology*. 2018. 74(3):309-321.
93. Benjamin, D. J., Nolla, K. and Cella, D. Nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. *Future Oncology*. 2022. 18(39)(4351-4359).
94. Goldkuhle, M., Aldin, A., Jakob, T., Adams, A., Monsef, I., Heidenreich, A., Dahm, P. and Skoetz, N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. 2020(12) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013798>).
95. Karner, C., Kew, K., Wakefield, V., Masento, N. and Edwards, S. J. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. *BMI Open*. 2019. 9(3) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024691>).
96. Liao, Y., Hou, H., Han, Z. and Liu, Y. Systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in the second-line setting: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2022. 101(37)(E30333).
97. Markham, A. Cabozantinib plus Nivolumab: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Targeted Oncology*. 2022. 17(2)(193-201).
98. Qahal, F., Mori, K., Fajkovic, H., Remzi, M., Shariat, S. F. and 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. *Current Opinion in Urology*. 2022. 32(1)(61-68).
99. Qahal, F., Mori, K., Bruchbacher, A., Resch, I., Mostafaei, H., Pradere, B., Schuettfort, V. M., Laukhina, E., Egawa, S., Fajkovic, H., Remzi, M., Shariat, S. F. and Schmidinger, M. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Oncology*. 2021. 4(5)(755-765).
100. Rizzo, A., Mollica, V., Dall'Olivo, F. G., Ricci, A. D., Maggio, I., Marchetti, A., Rosellini, M., Santoni, M., Ardizzoni, A. and Massari, F. Quality of life assessment in renal cell carcinoma Phase II and III clinical trials published between 2010 and 2020: A systematic review. *Future Oncology*. 2021. 17(20)(2671-2681).
101. Wang, J., Li, X., Wu, X., Wang, Z., Zhang, C., Cao, G., Zhang, X., Peng, F. and Yan, T. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine*. 2019.
102. Tarigopula, V. Long-Term follow-up results of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell cancer: checkmate 9ER trial. *Indian journal of urology*. 2022. Vol.38(4):317-318p.
103. Geynisman, D. M., Burotto, M., Porta, C., Suarez, C., Bourlon, M. T., Huo, S., Del Tejo, V., Du, E. X., Yang, X., Betts, K. A., Choueiri, T. K. and 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. *Clinical drug investigation*. 2022. Vol.42(7):611-622p.
104. McGregor, B. A., Petersohn, S., Klijn, S., May, J., Ejzykowicz, F., Kurt, M., Dyer, M., Kroep, S. and George, S. Network meta-analysis (NMA) of first-line advanced renal cell carcinoma (1L aRCC) treatments: Development of a decision algorithm for fractional polynomial (FP) model selection. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2022. 40(6 SUPPL) (abstrakt).
105. Sabino, F., Debiasi, M., Cauduro, C., Schutz, F., Sasse, A., Soares, A., Mendes, G., Bastos, D. and Maluf, F. F. A. Choosing first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the Immuno-oncology (IO) Era: Systematic review and network meta-analysis. *Kidney Cancer*. 2020. 4(Supplement 1)(S11-S12). (abstrakt).

106. Marciniak, A., Orbzut, G., Dlotko, E., Fu, S., Mollon, P. and Wallace, J. F. SAB Comparison of Network Meta-Analysis Methodologies Used to Assess First-Line Treatments in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Value in Health*. 2022. 25(7 Supplement)(S605-S606) (abstrakt).
107. Mo, D. C., Huang, J. F., Luo, P. H., Huang, S. X. and Wang, H. L. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Immunology*. 2021. 232 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2021.108876>).

Brak dostępu do publikacji (opracowanie wtórne)

108. Lombardi, P., Filetti, M., Falcone, R., Di Bidino, R., Iacovelli, R., Ciccarese, C., Bria, E., Tortora, G., Scambia, G. and Daniele, G. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2022. 106 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102377>).
109. Nolla, K., Benjamin, D. J. and Cella, D. Patient-reported outcomes in metastatic renal cell carcinoma trials using combinations versus sunitinib as first-line treatment. *Nature Reviews Urology*. 2023.

Język publikacji

110. Oing, C. and Bokemeyer, C. Increasing combination possibilities for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma with nivolumab plus cabozantinib: results of the CheckMate-9ER trial. *Onkologie*. 2021. Vol.27(2):168-171p. (opracowanie wtórne).

## 8.9. Badania wyłączone z analizy dla NIVO+ IPI

Nieadekwatna populacja (brak danych dla pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem)

111. Albiges, L., Tannir, N. M., Burotto, M., McDermott, D., Plimack, E. R., Barth, Eacute;, eacute;my, P., Porta, C., Powles, T., Donskov, F., George, S., Kollmannsberger, C. K., Gurney, H., Grimm, M. O., Tomita, Y., Castellano, D., Rini, B. I., Choueiri, T. K., Leung, D., Saggi, S. S., Lee, C. W., McHenry, M. B. and Motzer, R. J. First-line Nivolumab plus ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial. *European urology*. 2022. Vol.81(3):266-271p.
112. Motzer, R. J., Choueiri, T. K., May, J., Kwon, Y., Rusibamayila, N., Botteman, M., Hamilton, M., Ejzykowicz, F. and Cella, D. Long-term trend of quality-adjusted time without symptoms or toxicities (Q-TWiST) of nivolumab+ipilimumab (N+I) versus sunitinib (SUN) for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2021. 39(15 SUPPL)(<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.suppl.6568>) (abstrakt).
113. Cella, D., Choueiri, T. K., Hamilton, M., Ejzykowicz, F., Blum, S. I., Ivanescu, C. and Motzer, R. J. 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):2022-02. (abstrakt).
114. Rini, B. I., Signoretti, S., Choueiri, T. K., McDermott, D. F., Motzer, R. J., George, S., Powles, T., Donskov, F., Tykodi, S. S., Pal, S. K., Gupta, S., Lee, C. W., Jiang, R. and Tannir, N. M. Long-Term outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2022. 10(12)(<https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005445>).
115. 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. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1;27(1):78-86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2063. Epub 2020 Sep 1
116. Tannir, N. M., Signoretti, S., Choueiri, T. K., McDermott, D. F., Motzer, R. J., George, S., Powles, T., Donskov, F., Tykodi, S. S., Pal, S. K., Gupta, S., Lee, C. W., McHenry, M. B. and Rini, B. I. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) for first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma (aRCC) in the phase 3 CheckMate 214 trial with extended 5-year minimum follow-up. *Journal of clinical oncology*. 2022. 40(6 SUPPL):2022-02.(abstrakt).
117. Cella, D., Grunwald, V., Escudier, B., Hammers, H. J., George, S., Nathan, P., Grimm, M. O., Rini, B. I., Doan, J., Ivanescu, C., Paty, J., Mekan, S. and Motzer, R. J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *Journal of clinical oncology*. Vol.36(15):2018-06-01 to 2018-06-05. 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. (abstrakt).
118. George, S., Betts, K., Yang, S., Du, E., Johansen, J., Rao, S. and 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(2018-11) (abstrakt).

119. Grimm, M. O., McDermott, D. F., Choueiri, T. K., Motzer, R. J., Frontera, O. A., George, S., Powles, T., Donskov, F., Harrison, M. R., Rodriguez-Cid, J., Ishii, Y., McHenry, B., Rini, B. I. and Tannir, N. M. Checkmate 214 post hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) with sarcomatoid features (SRCC). *Oncology research and treatment*. 2020. 43(70-71).
120. Motzer, R. J., Choueiri, T. K., McDermott, D. F., Powles, T., Yao, J., Ammar, R., Papillon-Cavanagh, S., Saggi, S. S., McHenry, B. M., Ross-Macdonald, P. and Wind-Rotolo, M. Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2020. 38(15) (abstrakt).
121. Tannir, N. M., Hammers, H. J., Amin, A., Grimm, M. O., Rini, B. I., Mekan, S., Brent McHenry, M. and Kollmannsberger, C. K. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2018. 36(6 Supplement 1) [https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6\\_suppl.686](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.686) (abstrakt).
122. Vyas, C., Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Frontera, O. A., Melichar, B., Plimack, E. R., Barthelemy, P., George, S., Neiman, V., Porta, C., Choueiri, T. K., Powles, T., Donskov, F., Salman, P., Kollmannsberger, C. K., Rini, B., Mekan, S., Brent McHenry, M., WindRotolo, M., Hammers, H. J. and 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 of oncology pharmacy practice*. 2018. Vol.24(5):17-18p (abstrakt).

#### Nieadekwatna subpopulacja pacjentów (japończycy)

123. Tomita, Y., Kondo, T., Kimura, G., Inoue, T., Wakumoto, Y., Yao, M., Sugiyama, T., Oya, M., Fujii, Y., Obara, W., Motzer, R. J. and 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. *Japanese journal of clinical oncology*. 2020. Vol.50(1):12-19p.

#### Cel badania

124. Grunwald, V., Tannir, N. M., Motzer, R. J., Plimack, E. R., McDermott, D. F., Barthelemy, P., Porta, C., George, S., Powles, T., Donskov, F., Kollmannsberger, C. K., Gurney, H., Amin, A., Grimm, M. O., Rini, B. I., Tomita, Y., McHenry, M. B., Escudier, B. and Hammers, H. J. CheckMate 214 patients who discontinued first-line Nivolumab + Ipilimumab or sunitinib due to treatment-related adverse events. *Oncology research and treatment*. 2019. 42(150):2019-10.
125. Grunwald, V., Choueiri, T., Rini, B., Powles, T., George, S., Grimm, M. O., Mc Henry, B., Maurer, M., Motzer, R., Hammers, H., Tannir, N. and 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*. 2019. 4(S5-S6) (abstrakt).
126. Grunwald, V., Choueiri, T. K., Rini, B. I., Powles, T., George, S., Grimm, M. O., McHenry, M. B., Maurer, M., Motzer, R. J., Hammers, H. J., Tannir, N. M. and Albiges, L. Association between depth of response (DepOR) and overall survival (OS): exploratory analysis of nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) in checkmate 214. *Oncology research and treatment*. 2020. 43(74-75) (abstrakt)
127. Grunwald, V., Cella, D., Escudier, B. J., Hammers, H. J., George, S., Nathan, P., Grimm, M. O., Rini, B. I., Doan, J., Ivanescu, C., Paty, J., Mekan, S. and Motzer, R. J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *Oncology research and treatment*. 2018. 41(42):2018-09 (abstrakt).

#### Brak adekwatnych punktów końcowych w populacji docelowej (pośrednie i niekorzystne rokowanie RCC) po stronie interwencji ocenianej (NIVO+CABO)

128. Cella, D., Grunwald, V., Escudier, B., Hammers, H. J., George, S., Nathan, P., Grimm, M. O., Rini, B. I., Doan, J., Ivanescu, C., Paty, J., Mekan, S. and Motzer, R. J. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The lancet*. 2019. *Oncology*. Vol.20(2):297-310p.
129. Cella, D., Escudier, B., Ivanescu, C., Maurer, M., Lord-Bessen, J. and Gooden, K. Quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in checkmate 214: Updated results. *Kidney Cancer*. 2020. 4(Supplement 1)(S49-S50) (abstrakt).
130. Cella, D., Escudier, B., Ivanescu, C., Mauer, M., Lord-Bessen, J. and Gooden, K. Quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: updated results. *Annals of oncology*. 2019. 38(30):2019-09.
131. Cella, D., Escudier, B., Saggi, S. S., Blum, S., Ezykowitz, F. and Ivanescu, C. Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Annals of oncology*. 2020. 31(2020-10) (abstrakt).

## 8.10. Badania wyłączone z analizy dla CABO

Nieadekwatna populacja (brak danych dla pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem)

132. Chen, R. C., Choueiri, T. K., Feuille, M., Meng, J., Lister, J., Marteau, F., Falchook, A. D., Morris, M. J., George, D. J. and Feldman, D. R. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). *Cancer*. 2020. 126(24):5311-5318.
133. Choueiri, T. K., Hessel, C., Halabi, S., Sanford, B., Hahn, O., Michaelson, M. D., Walsh, M., Olencki, T., Picus, J., Small, E. J., Dakhil, S., Scheffold, C., George, D. J. and Morris, M. J. 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.
134. Feldman, D. R., Feuille, M., Meng, J., Lister, J., Marteau, F., Morris, M. J., George, D. J. and Choueiri, T. K. ECOG score analysis as a proxy for health-related quality of life assessment in patients with poor or intermediate risk metastatic renal cell carcinoma from the CABOSUN trial (Alliance A031203). *Journal of clinical oncology*. Vol.36(15):2018-0601 to 2018-06-05. 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.

Cel badania

135. Chen, R. C., Feuille, M., Meng, J., Lister, J., Marteau, F., Morris, M. J., George, D. J. and Choueiri, T. K. 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*. Vol.36(15):2018-06-01 to 2018-06-05. 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.



## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS).....	17
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS) – porównanie pośrednie.....	19
Tabela 3. Badanie dla NIVO+CABO zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 26.09.2023r.).....	22
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Aldin 2023).....	31
Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Bosma 2022).....	32
Tabela 6. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Lalani 2022).....	37
Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Farrukh 2023).....	39
Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Nocera 2022).....	40
Tabela 9. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Zhang 2022).....	42
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego (analiza sieciowa) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasknomórkową; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI oraz CABO). .....	44
Tabela 11. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (CheckMate 9ER vs CheckMate 214 vs Cabosun) – analiza pośrednia.....	45
Tabela 12. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (CheckMate 9ER vs CheckMate 214 vs Cabosun) – analiza pośrednia.....	47
Tabela 13. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim - PFS.....	50
Tabela 14. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - PFS.....	51
Tabela 15. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim - OS.....	53
Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - OS.....	53
Tabela 17. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD i PR).....	55
Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - ORR.....	56
Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - CR.....	57
Tabela 20. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - PR.....	59
Tabela 21. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - SD.....	60
Tabela 22. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - PD.....	62
Tabela 23. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla zgonów związanych z zastosowanym leczeniem – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>§</sup> .....	63
Tabela 24. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory dla zgonów związanych z leczeniem – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>§</sup> .....	63
Tabela 25. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla utraty pacjentów z leczenia ogółem – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>§</sup> .....	65

Tabela 26. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory – utrata pacjentów z leczenia ogółem pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>a</sup> .....	65
Tabela 27. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>a</sup> .....	67
Tabela 28. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory dla utraty pacjentów z powodu progresji choroby – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>a</sup> .....	67
Tabela 29. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem).....	68
Tabela 30. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem).....	68
Tabela 31. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem).....	70
Tabela 32. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem).....	70
Tabela 33. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem $\geq 3$ stopniu nasilenia – pierwsza linia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem).....	72
Tabela 34. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....	73
Tabela 35. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - biegunka.....	76
Tabela 36. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – erytrodyzestezja dłoniowo-podesznowa.....	78
Tabela 37. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – nadciśnienie.....	81
Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zmęczenie.....	83
Tabela 39. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – niedoczynność tarczycy.....	85
Tabela 40. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – mdłości.....	87
Tabela 41. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zapalenie jamy ustnej.....	88
Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zapalenie błony śluzowej.....	90
Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zaburzenia smaku.....	93
Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - anemia.....	94
Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - trombocytopenia.....	97
Tabela 46. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zmniejszenie apetytu.....	98

Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wysypka .....	101
Tabela 48. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem [11].....	105
Tabela 49. Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia lub podania dużych dawek kortykosteroidów; niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem [11].....	108
Tabela 50. Zalecane modyfikacje leczenia dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu [11].....	110
Tabela 51. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Opdivo <sup>®</sup> [59].....	113
Tabela 52. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo <sup>®</sup> [59].....	113
Tabela 53. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo <sup>®</sup> [6161].....	117
Tabela 54. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla NIVO+CABO [60] .....	118
Tabela 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych) – niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem.....	127
Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla NIVO+IPI – porównie pośrednie.....	127
Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla CABO – porównie pośrednie.....	128
Tabela 58. Charakterystyka badania <i>CheckMate 9ER</i> .....	133
Tabela 59. Charakterystyka badania <i>CheckMate 214</i> .....	140
Tabela 60. Charakterystyka badania <i>Cabosun</i> .....	145
Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7] .....	161
Tabela 62. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 .....	164
Tabela 63. Skala AMSTAR 2 ( <i>Aldin 2023, Farrukh 2023, Bosma 2022, Nocera 2022, Zhang 2022, Lalani 2022</i> ).....	165
Tabela 64. Zakres oraz źródła danych do badania <i>CheckMate 9ER</i> .....	167
Tabela 65. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu: NIVO+CABO vs SUN ( <i>CheckMate 9ER</i> ) – hazardy względne †.....	172
Tabela 66. Przeżycie całkowite (OS) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu: NIVO+CABO vs SUN ( <i>CheckMate 9ER</i> ) – hazardy względne† 174	174
Tabela 67. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD, nie określona), w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu: NIVO+CABO vs SUN ( <i>CheckMate 9ER</i> ) .....	177
Tabela 68. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (1 linia leczenia): NIVO+CABO vs SUN ( <i>CheckMate 9ER</i> ) [30]^.....	181
Tabela 69. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (1 linia leczenia) [30]^.....	181
Tabela 70. Ekspozycja na badane leczenie oraz częstość stosowania kolejnej terapii, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (1 linia leczenia) [28] .....	182
Tabela 71. Bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC: NIVO+CABO vs SUN ( <i>CheckMate 9ER</i> ) [28, 27].....	185
Tabela 72. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS (analiza wrażliwości) .....	208
Tabela 73. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - PFS (analiza wrażliwości) .....	208
Tabela 74. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS (analiza wrażliwości).....	209
Tabela 75. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - PFS (analiza wrażliwości) .....	210

Tabela 76. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania technologii medyczne rozpatrywane w analizie vs sunitynib - PFS (analiza wrażliwości) .....	210
Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim OS (analiza wrażliwości) .....	211
Tabela 78. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania NIVO+CABO vs wybrane komparatory - OS (analiza wrażliwości) .....	211
Tabela 79. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania technologii medyczne rozpatrywane w analizie vs sunitynib - PFS (analiza wrażliwości) .....	212
Tabela 80. Ocena jakości życia wg FKSJ-19 oraz EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	214
Tabela 81. Ocena jakości życia wg FKSJ-19; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	215
Tabela 82. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS oraz UI); NIVO+CABO vs SUN [62] .....	216
Tabela 83. Czas do pogorszenia po raz pierwszy jakości życia (TTFD) wg FKSJ-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	217
Tabela 84. Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) wg FKSJ-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	219
Tabela 85. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD) wg FKSJ-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	220
Tabela 86. Ocena jakości życia wg kwestionariusza FKSJ-19 GP5 – „Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia”; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	222

## 10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Podejście do analizy sieciowej dla NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) przez wspólną grupę referencyjną (SUN) .....	43
Wykres 2. Przeżycie bez progresji choroby w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* – PFS .....	51
Wykres 3. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) – PFS .....	52
Wykres 4. Przeżycie całkowite w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* – OS .....	53
Wykres 5. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) – OS .....	54
Wykres 6. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* – ORR .....	56
Wykres 7. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) – ORR .....	57
Wykres 8. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	58
Wykres 9. Wyniki rankogramu SUCRA dla całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) .....	58
Wykres 10. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	59
Wykres 11. Wyniki rankogramu SUCRA dla częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) .....	60
Wykres 12. Stabilizacja choroby (SD) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	61
Wykres 13. Wyniki rankogramu SUCRA dla stabilizacji choroby (SD) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) ..	61
Wykres 14. Progresja choroby (PD) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	62
Wykres 15. Wyniki rankogramu SUCRA dla progresji choroby (PD) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) ..	63
Wykres 16. Zgony związane z leczeniem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>§</sup> ; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	64
Wykres 17. Wyniki rankogramu SUCRA dla zgonów związanych z leczeniem w pierwszej terapii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) .....	64
Wykres 18. Utrata z leczenia ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>§</sup> ; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	66
Wykres 19. Wyniki rankogramu SUCRA dla utraty z leczenia ogółem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO) .....	66

Wykres 20. Utrata z powodu progresji choroby, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) <sup>6</sup> ; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)*	67
Wykres 21. Wyniki rankogramu SUCRA dla utraty z leczenia z powodu progresji choroby w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)	68
Wykres 22. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC (populacja ogółem) NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	69
Wykres 23. Wyniki rankogramu SUCRA dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	69
Wykres 24. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze (populacja ogółem); NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	71
Wykres 25. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	71
Wykres 26. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	72
Wykres 27. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	73
Wykres 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - biegunka ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	77
Wykres 29. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – biegunka ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	77
Wykres 30. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – biegunka ≥ 3 stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	78
Wykres 31. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – biegunka ≥ 3 stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	78
Wykres 32. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	79
Wykres 33. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	79
Wykres 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa ≥ 3 stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	80
Wykres 35. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa ≥ 3 stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	80

Wykres 36. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - nadciśnienie ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	81
Wykres 37. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – nadciśnienie ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	82
Wykres 38. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – nadciśnienie $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	82
Wykres 39. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – nadciśnienie $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	83
Wykres 40. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - zmęczenie ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	84
Wykres 41. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zmęczenie ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	84
Wykres 42. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zmęczenie $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	85
Wykres 43. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zmęczenie $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	85
Wykres 44. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - niedoczynność tarczycy ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	86
Wykres 45. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – niedoczynność tarczycy ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	86
Wykres 46. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – mdłości ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	87
Wykres 47. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – mdłości ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	88
Wykres 48. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - zapalenie jamy ustnej ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	89
Wykres 49. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zapalenie jamy ustnej ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	89
Wykres 50. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zapalenie jamy ustnej $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	90
Wykres 51. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zapalenie jamy ustnej $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	90

Wykres 52. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - zapalenie błony śluzowej ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	91
Wykres 53. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zapalenie błony śluzowej w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	92
Wykres 54. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zapalenie błony śluzowej $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	92
Wykres 55. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zapalenie błony śluzowej $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	93
Wykres 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zaburzeń smaku ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	94
Wykres 57. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zaburzeń smaku ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	94
Wykres 58. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - anemia ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	95
Wykres 59. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – anemia ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	96
Wykres 60. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – anemia $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	96
Wykres 61. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – anemia $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	97
Wykres 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - trombocytopenia ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	98
Wykres 63. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – trombocytopenia ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	98
Wykres 64. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zmniejszenie apetytu ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	99
Wykres 65. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zmniejszenie apetytu ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	100
Wykres 66. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – zmniejszenie apetytu $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)*	100
Wykres 67. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – zmniejszenie apetytu $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)	101



Wykres 68. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wysypka ogółem, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	102
Wykres 69. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – wysypka ogółem w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	102
Wykres 70. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wysypka $\geq 3$ stopnia, w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI)* .....	103
Wykres 71. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – wysypka $\geq 3$ stopnia w pierwszej linii terapii zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs wybrany komparator (NIVO+IPI) .....	103
Wykres 72. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla interwencji (NIVO+CABO).....	130
Wykres 73. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora (NIVO+IPI).....	131
Wykres 74. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora (CABO).....	132
Wykres 75. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (1 linia leczenia); NIVO+CABO vs SUN (CheckMate 9ER) [28] .....	174
Wykres 76. Przeżycie całkowite u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (1 linia leczenia); NIVO+CABO vs SUN (CheckMate 9ER) [28] .....	176
Wykres 77. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (1 linia leczenia); NIVO+CABO vs SUN (CheckMate ER) [28] .....	199
Wykres 78. Przeżycie bez progresji choroby w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory (NIVO+IPI i CABO)* .....	209
Wykres 79. Przeżycie bez progresji choroby w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu; NIVO+CABO vs wybrane komparatory* .....	210
Wykres 80. Przeżycie całkowite, NIVO+CABO vs wybrane komparatory* .....	211
Wykres 81. Ocena jakości życia wg FKSI-19 ogółem oraz FKSI-19 DRS, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	215
Wykres 82. Ocena jakości życia wg EQ-5D -3L (VAS) oraz EQ-5D -3L (UI; wskaźnika użyteczności stanu zdrowia) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	217
Wykres 83. Czas do pogorszenia po raz pierwszy jakości życia (TTFD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	218
Wykres 84. Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	220
Wykres 85. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD) wg FKSI-19 i EQ-5D-3L; NIVO+CABO vs SUN [62] .....	221
Wykres 86. Rodkład odpowiedzi pacjentów dotyczący oceny jakości życia wg kwestionariusza FKSI-19 GP5 – „Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia”; NIVO+CABO vs SUN [62].....	222