

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Niwolumab w skojarzeniu
z ipilimumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry
lub błon śluzowych w stadium
zaawansowania III (nieoperacyjny)
lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%
–analiza efektywności klinicznej –

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
2. Indeks skrótów	6
3. Streszczenie.....	8
4. Metodyka.....	15
4.1. Modyfikacja raportu HTA w oparciu o minimalne wymagania.....	15
4.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	16
4.3. Pytanie kliniczne	17
4.4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	18
4.5. Metody identyfikacji badań.....	20
4.5.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	20
4.5.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	21
4.5.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	22
4.5.4. Wyszukiwanie badań pierwotnych-analiza pośrednia	23
4.5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	23
4.6. Ocena jakości danych	24
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	24
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	25
4.7. Analiza ilościowa	25
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	25
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	25
4.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia zdarzenia” (ang. time-to-event)	26
5. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	27
6. Wyniki wyszukiwania publikacji	29
7. Analiza efektywności klinicznej nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 < 5%...30	30
7.1. Charakterystyka badania <i>CheckMate 067</i>	30
7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	32
7.3. Charakterystyka interwencji.....	34
7.4. Skuteczność kliniczna	34
7.4.1. <i>Przeżycie całkowite (OS)</i>	35
7.4.1.1. Populacja z PD-L1 poniżej 5%	36
7.4.1.2. Populacja ogółem oraz BRAF (+/-).....	36
7.4.2. <i>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</i>	37
7.4.2.1. Populacja PD-L1 poniżej 5%	37
7.4.2.2. Populacja ogółem oraz BRAF (+/-).....	38
7.4.3. <i>3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii</i>	40
7.4.4. <i>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ogółem)</i>	41
7.4.4.1. Populacja z PD-L1 poniżej 5%	42
7.4.4.2. Populacja ogółem.....	42
7.4.5. <i>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</i>	43
7.4.6. <i>Obiektywna odpowiedź na leczenie</i>	44

7.4.6.1.	Populacja z PD-L1 poniżej 5%	44
7.4.6.2.	Populacja ogółem	45
7.4.7.	Zmiana rozmiaru guza (target lesion)	46
7.5.	Bezpieczeństwo	47
7.5.1.	Utrata pacjentów z leczenia ogółem	47
7.5.2.	Utrata pacjentów z leczenia – inne przyczyny	48
7.5.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem	49
7.5.4.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	49
7.5.5.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	50
7.5.6.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii	61
8.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	64
8.1.	Cel	64
8.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa	64
8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktów leczniczych Opdivo [®] +Yervoy [®]	65
8.3.1.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	65
8.3.2.	Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIWO+IPI	67
8.3.3.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	68
8.3.4.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	72
8.4.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB	73
8.5.	Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu	73
		73
8.5.2.	Badanie CA 209-004	79
		82
9.	Ograniczenia	84
9.1.	Ograniczenia	84
9.2.	Ograniczenia wyników	84
10.	Dyskusja	85
10.1.	Wyszukiwanie	85
10.2.	Wybór komparatora	85
10.3.	Wybór punktów końcowych	86
10.4.	Wiarygodność zewnętrzna	87
10.5.	Wiarygodność wewnętrzna	87
11.	Wyniki końcowe oraz wnioski	89
12.	Załączniki	96
12.1.	Strategia wyszukiwania – nivolumab +ipilimumab	96
12.2.	Aktualizacja strategii wyszukiwanianivolumab +ipilimumab	100
12.3.	Strategia wyszukiwania publikacji-analiza pośrednia	105
12.3.1.	Strategia wyszukiwania – pembrolizumab	105
12.3.2.	Strategia wyszukiwania – dabrafenib + trametynib	107
12.3.3.	Strategia wyszukiwania – wemurafenib+kobimetynib	110
12.4.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	113
12.5.	Diagram wyszukiwania publikacji	116
12.6.	Diagram wyszukiwania publikacji-aktualizacja	117
12.7.	Diagram wyszukiwania publikacji-analiza pośrednia	118

12.8. Formularze ekstrakcji danych.....	119
12.8.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	119
12.8.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	119
12.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	120
12.8.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	120
12.8.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	120
12.8.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....	121
13. Piśmiennictwo.....	122
13.1. Metodyka.....	122
13.2. Przeglądy systematyczne.....	122
13.3. Badania włączone do analizy głównej.....	122
13.4. Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	123
13.5. Ograniczenia i dyskusja.....	123
13.6. Badania wyłączone z analizy głównej.....	124
13.6.1. Badania wyłączone z analizy głównej-aktualizacja wyszukiwania.....	124
13.6.2. Badania wyłączone-analiza pośrednia.....	127
14. Spis tabel.....	128
15. Spis Wykresów.....	130

1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Metodyka ▪ Analiza wyników ▪ Poszerzona analiza bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Poszerzona analiza bezpieczeństwa
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Aktualizacja przeglądu	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: styczeń 2018r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Bristol-Myers Squibb*.

2. Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Instytut Arcana
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IPI	ipilimumab
ITT	Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
JADAD	Skala oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	Liczba pacjentów w grupie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NIWO	Niwolumab
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
mc	masa ciała
MD	Różnica średnich zmian (ang. <i>mean difference</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%– analiza efektywności klinicznej

p	Prawdopodobieństwo przypadkowości wyniku
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progrssion free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Placebo
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

3. Streszczenie

Cel analizy

W związku z zmianami, będącymi konsekwencją ustaleń zapisów proponowanego programu lekowego [2] oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań [1], zmodyfikowano pytanie kliniczne w zakresie populacji docelowej, względem populacji zdefiniowanej w pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, celem raportu jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy) oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

Zakres analizy (PICOS):

➤ Populacja (P):

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego w kierunku czerniaka (1 linia leczenia).

➤ Interwencja (I):

Wnioskowana technologia medyczna obejmuje leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (produkty lecznicze Opdivo® + Yervoy®).

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu wraz z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie w drugim etapie leczenia zastosowano monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu, co 2 tygodnie.

➤ Komparator (C):

Mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie AOTMiT znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 roku, dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełnić analizy HTA, aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, aktualną praktykę kliniczną (opinia 3 ekspertów klinicznych), jak również stan finansowania terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych ze środków publicznych w Polsce jako potencjalne komparatory dla NIWO+IPI w ramach aktualizacji raportu rozważono:

- Niwolumab;
- Pembrolizumab;
- Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem;
- Wemurafenib stosowany w skojarzeniu z kobimetynibem.

Ostatecznie po przeanalizowaniu dostępnych dowodów naukowych, umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania efektywności klinicznej terapii skojarzonej z lekami z grupy anty-PD1, komparator dla ocenianej interwencji stanowi niwolumab.

Zasadność niniejszego podejścia potwierdza fakt, iż obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, którą w niniejszym przeglądzie stanowi niwolumab.

Ponadto, w ramach dodatkowych aktywności związanych z modyfikacją projektu, mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, jak również wytyczne postępowania terapeutycznego, rozważono możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla następujących opcji terapeutycznych: niwolumab+ipilimumab vs pembrolizumab lub niwolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametynib lub niwolumab+ipilimumab vs wemurafenib +kobimetynib przez wspólną grupę referencyjną (niwolumab lub ipilimumab).

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

W celu odnalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych (*Pubmed, Cochrane, Embase*). W ramach niniejszego wyszukiwania, poszukiwano badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych.

Podsumowując, w wyniku wyszukiwania publikacji pod kątem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla NIWO+IPI vs inna opcja terapeutyczna (pembrolizumab, dabrafenib+trametynimb, wemurafenib+kobimetynib) nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy pośredniej dla NIWO+IPI przez wspólną grupę referencyjną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

➤ **Analizowane punkty końcowe (O):**

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono ocenę następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS- *overall survival*)
- przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*);
- przeżycie bez kolejnej terapii;
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response rate*);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- zmiana rozmiaru guza
- bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

➤ **Typ badania (S):**

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head to head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [6] oraz najnowsze wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Wiarygodność badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą wytycznych *Cochrane Collaboration* [6]. Analizę i prezentację wyników badania klinicznego przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*).

Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) <5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [3].

Wyniki analizy efektywności klinicznej nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 poniżej 5%

Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno prospektywne randomizowane badanie kliniczne *CheckMate 067*, którego wyniki zostały przedstawione w publikacji *Larkin 2015*. Badanie *CheckMate 067* jest badaniem o najwyższym poziomie wiarygodności (7 punktów wg *Cochrane Collaboration*), w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz monoterapii nivolumabem w porównaniu z monoterapią ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w tym w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5% [15].

W wyniku aktualizacji wyszukiwania, odnaleziono publikację *Wolchok 2017*, przedstawiająca wyniki efektywności klinicznej badania *CheckMate 067* w docelowej populacji pacjentów podczas dłuższego niż przedstawiony w publikacji *Larkin 2015* okresu obserwacji, wynoszącego 35,7-38 miesięcy (mediana).

Mając na uwadze zasady postępowania diagnostycznego - terapeutycznego w leczeniu czerniaków skóry, pochodzące z 2016 roku, powszechną praktykę kliniczną w Polsce, jak również finansowane ze środków publicznych wskazanie do terapii ipilimumabem, niniejszy lek (IPI), nie stanowi odpowiedniego komparatora dla leczenia skojarzonego NIWO+IPI. W związku z powyższym grupa pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 067*, leczonych IPI, nie została poddana ocenie.

W związku z powyższym komparator dla terapii NIWO+IPI stanowi niwolumab. Zasadność niniejszego podejścia potwierdza fakt, iż obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [5], którą w niniejszym przeglądzie stanowi niwolumab.

Wyniki efektywności klinicznej NIWO+IPI vs NIWO

W badaniu *CheckMate 067*, bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIWO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

Należy podkreślić, iż autorzy badania *CheckMate 067* wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawili w zależności od rozpatrywanego punktu końcowego, jak również okresu obserwacji w populacji z ekspresją PD-L1 < 5%, w populacji ogółem oraz wśród pacjentów z obecnością /bez mutacji w genie BRAF.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono z uwzględnieniem okresów obserwacji:

- w publikacji *Larkin 2015*, w której mediana okresu obserwacji wynosi od 12,2 do 12,5 miesiąca (w zależności od stosowanej interwencji) [database lock -17 luty 2015 roku] [15]; i/lub
- w formie prezentacji *Wolchok 2016*, zaprezentowane podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego (*American Society of Clinical Oncology; ASCO 2016, Chicago*) [18]. Wyniki przedstawione w prezentacji dotyczą dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego minimum 18 miesięcy (mediana obserwacji: 20,7 miesiąca) [database lock- listopad 2015]; i/lub
- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [database lock- maj 2017].

Główny punkt końcowy zdefiniowany w badaniu *CheckMate 067* stanowi złożony punkt końcowy obejmujących przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby.

Terapia skojarzona NIWO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5% jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIWO.

Przeżycie całkowite (overall survival)

W publikacji *Wolchok 2017*, prezentującej wyniki badania *CheckMate 067*, przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy. Należy podkreślić, iż mediana obserwacji w grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI wynosiła 38 miesięcy, natomiast wśród osób stosujących monoterapię NIWO wyniosła 35,7 miesiąca [database lock- maj 2017].

- **Populacja: PD-L1 < 5%**

Wskaźnik przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI wynosi 56% w porównaniu do 49% pacjentów w grupie kontrolnej, leczonej niwolumabem (dane odczytane z wykresu).

Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W przypadku pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii wyniosła 35,9 miesiąca. Obliczony przez autorów badania *CheckMate 067* hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5% wynosi 0,82 (95% CI: 0,2; 1,08), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI redukuje o 18% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

➤ **Populacja: ogółem**

Wśród pacjentów w populacji ogółem, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W przypadku pacjentów stosujących nivolumab w monoterapii wyniosła 37,6 miesiąca.

Współczynnik 3 oraz 4-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI w populacji ogółem wynosi kolejno 64% oraz 58%, natomiast wśród pacjentów leczonych NIWO jest niższy i wynosi odpowiednio 59% oraz 52%.

Obliczony pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite w populacji ogółem wynosi 0,85 (95% CI: 0,68; 1,07). Terapia NIWO+IPI redukuje o 15% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Uzyskany wynik nie osiągnął jednak poziomu istotności statystycznej.

➤ **Populacja: BRAF (+)/BRAF (-)**

Wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF [BRAF (+)], leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jak również nivolumabem w monoterapii mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Obliczony pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite w populacji BRAF (+) wynosi 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07). Terapia NIWO+IPI redukuje o 31% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Uzyskany wynik nie osiągnął jednak poziomu istotności statystycznej.

W grupie pacjentów BRAF (-), leczonych NIWO+IPI obserwowano dłuższą niż w grupie stosującej monoterapię NIWO medianę przeżycia całkowitego (39,1 msc. vs 35,8 msc.).

Hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite w populacji BRAF (-) wynosi 0,94. Sposób przedstawienia wyników dla niniejszej populacji, nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji dotyczących ryzyka względnego. Mając na uwadze graficzny sposób przedstawienia danych, należy wnioskować, iż obliczony hazard względny nie jest istotny statystycznie (w oparciu o graficzną interpretację wyniku).


Terapia skojarzona NIWO+IPI jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie przeżycia całkowitego (OS) zarówno w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem oraz w populacji BRAF (+)/BRAF (-), w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIWO. Należy podkreślić, iż w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5% odnotowano korzystniejsze niż w populacji ogółem wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.

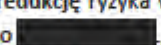

Przeżycie bez progresji choroby (progression free survival)

Przeżycie bez progresji choroby (PFS), autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, jak również w populacji ogółem oraz wśród pacjentów z obecnością/brakiem mutacji w genie BRAF.

➤ **Populacja: PD-L1 < 5%**

Dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w populacji pacjentów z PD-L1 < 5% zestawiono poniżej.

Obserwacja	Interwencja	N	Mediana PFS (95%CI) (mies.)	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
					
Mediana: 20,7 miesiąca	NIWO+IPI	210	11,1 (8,0; 22,2)	5,8	0,74 (0,58; 0,96)
	NIWO	208	5,3 (2,8; 7,1)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy	NIWO+IPI	210	11,5 (8,7; 19,3)	4,6	0,78 (0,64; 0,96)
	NIWO	208	6,9 (5,1; 9,7)		

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, leczonych NIWO+IPI obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby względem monoterapii NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej kolejno , 20,7 msc. oraz 35,7-38 msc. o odpowiednio , 26% oraz 22%. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIWO+IPI vs NIWO), mediana PFS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji wynosi prawie rok (11,1-11,5 miesiąca). Uzyskane wyniki przekładają się bezpośrednio na wydłużenie mediany czasu do progresji choroby w grupie NIWO+IPI w porównaniu do monoterapii NIWO o odpowiednio 5,9 i 5,8 oraz 4,6 miesiąca.

Zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI w populacji pacjentów z PD-L1 < 5%, istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z monoterapią nivolumabem.

➤ Populacja: ogółem

Dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w populacji ogółem zestawiono poniżej.

Obserwacja	Interwencja	N	Mediana PFS (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca	NIWO+IPI	314	11,5 (8,9;16,7)	4,6	0,74 (0,60; 0,92)
	NIWO	316	6,9 (4,3; 9,5)		
Mediana: 20,7 miesiąca	NIWO+IPI	314	11,5 (8,9; 22,2)	4,6	0,76 (0,60; 0,92)
	NIWO	316	6,9 (4,3; 9,5)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy	NIWO+IPI	314	11,5 (8,7; 19,3)	4,6	0,78 (0,64; 0,96)
	NIWO	316	6,9 (5,1; 9,7)		

Współczynnik 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI w populacji ogółem jest wyższy i wynosi 39% w porównaniu do 32% wśród pacjentów leczonych NIWO.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, mediana przeżycia bez progresji choroby w populacji ogółem, wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest dłuższa i wynosi 11,5 miesiąca w porównaniu z pacjentami stosującymi NIWO (4,6 miesiąca).

W populacji ogółem, leczonych NIWO+IPI obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby względem monoterapii NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej kolejno 12,2-12,5 msc., 20,7 msc. oraz 35,7-38 msc. o odpowiednio 26%, 24% oraz 22%. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

➤ Populacja: BRAF (+/-)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby w populacji pacjentów z BRAF (-) we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Należy jednak podkreślić, iż uzyskane w badaniu *CheckMate 057* wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Zastosowanie leczenia NIWO+IPI w populacji pacjentów BRAF (+) korzystnie wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby we wszystkich ocenianych okresach obserwacji. Hazardy względne wystąpienia progresji choroby podczas [redacted], jak również 35,7-38-miesięcznej obserwacji są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI. Podczas najdłuższego analizowanego okresu obserwacji tj. 35,7-38 miesięcy, mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej analizowanych opcji terapeutycznych.

3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii

➤ Populacja: ogółem

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano znacznie wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej NIWO odsetek pacjentów, u których obserwowano 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii (59% vs 45%).

Obliczony iloraz szans dla punktu końcowego 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii wynosi 1,76 (95% CI: 1,28; 2,41), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem stanowi 176% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (*objective response*)

Obiektywną odpowiedź na leczenie autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, jak również w populacji ogółem.

➤ Populacja: PD-L1 < 5%

12,2-12,5-miesięczna terapia NIWO+IPI związana jest z wyższą częstością występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej NIWO (54,8% vs 41%).

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest wyższa i wynosi 56% w porównaniu do 42% w grupie pacjentów leczonych NIWO.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO), zarówno podczas 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia, obliczone ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynoszą kolejno 1,72 (95% CI: 1,14; 2,58) oraz 1,78 (95%CI: 1,21; 2,63), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest wyższa i stanowi odpowiednio 172% oraz 178% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI.

Iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie podczas 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia wynosi 1,62 (95% CI: 1,06; 2,46) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

➤ Populacja: ogółem

12,2-12,5-miesięczna terapia NIWO+IPI związana jest z wyższą częstością występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej NIWO (57,6% vs 43,7%).

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest wyższa i wynosi 58% w porównaniu do 44% w grupie pacjentów leczonych NIWO.

Zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie podczas [redacted] oraz 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia nie została osiągnięta. [redacted]

Obliczone ilorazy szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem podczas 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Zastosowanie terapii skojarzonej istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (46,2% vs 34,8%), jak również zmniejsza szansę wystąpienia progresji choroby podczas 12,2-12,5 miesięcznego okresu obserwacji (22,6% vs 37,7%).

Leczenie skojarzone NIWO+IPI istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (39% vs 28%), jak również zmniejsza szansę wystąpienia progresji choroby podczas 35,7-38 miesięcznego okresu obserwacji (24% vs 38%).

[redacted]

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż wśród pacjentów stosujących nivolumab w monoterapii szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, zarówno w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem podczas 12,2-12,5 oraz 35,7-38-miesięcznego okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej NIWO+IPI, przedstawione w badaniu *CheckMate 067* dotyczą populacji ogółem, bez wyodrębnienia populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowanych interwencji (NIWO+IPI vs NIWO), w zależności od analizowanego punktu końcowego przedstawiono podczas 12,2-12,5 msc., 20,7 msc., jak również 35,7-38-miesięcznego okresu obserwacji.

- Zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI skutkuje istotnie statystycznie niższą niż wśród pacjentów leczonych NIWO częstością utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby.
- Pomędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIWO+IPI vs NIWO) odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania w stopniu I-IV zarówno podczas 12,2-12,5, 20,7, jak również 35,7-38 miesięcy obserwacji. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów stosujących NIWO.

Podczas krótszego okresu obserwacji (12,2-12,5 miesiąca), pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- zmęczenia w stopniu I-IV;
- świądu, nudności, gorączki, zmniejszenia apetytu, niedoczynności tarczycy oraz duszności występujących w stopniu III-IV;
- bólu stawów oraz bólu głowy w I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia.

W okresie obserwacji wynoszącym 35,7-38 miesięcy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- zmęczenie, wysypka w stopniu I-IV;
- świąd, nudności, gorączka, zmniejszenie apetytu, niedoczynność tarczycy w stopniu III-IV;
- bóle stawów, bóle głowy, duszność w stopniu I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych jest zbliżony zarówno podczas krótszego, jak również dłuższego okresu obserwacji. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii (stopień I-IV), zarówno wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI, jak również NIWO należały wysypka, świąd oraz biegunka.

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii skojarzonej NIWO w dawce 1 mg/kg wraz z IPI w dawce 3 mg/kg masy ciała należą: wysypka, świąd, biegunka, zapalenie jelita grubego, zmęczenie, gorączka oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Wnioski końcowe

Terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab jest pierwszą i jedyną zatwierdzoną kombinacją dwóch cząsteczek immunokompetentnych dostępną dla pacjentów z zaawansowanym czerniakiem na terenie Unii Europejskiej. Najnowsze wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują, że w świetle aktualnych badań klinicznych terapia skojarzona zawierająca lek z grupy anty-PD-1 (niwolumab) oraz anty-CTLA-4 (ipilimumab) jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych.

Na podstawie wyników zaprezentowanych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV w populacji pacjentów z PD-L1 < 5%.

Zastosowanie terapii skojarzonej tj. niwolumab + ipilimumab wykazuje wyższość nad monoterapią niwolumabem w zakresie kluczowych, istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz występowanie odpowiedzi na leczenie.

4. Metodyka

4.1. Modyfikacja raportu HTA w oparciu o minimalne wymagania

W związku z zmianami, będącymi konsekwencją ustaleń zapisów proponowanego programu lekowego [2] oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 roku w sprawie minimalnych wymagań [1], zmodyfikowano pytanie kliniczne w zakresie populacji docelowej, względem populacji zdefiniowanej w pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Zgodnie z proponowanymi zmianami w zakresie wnioskowanego programu lekowego tj. „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*” populację docelową stanowią pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

[Redacted content]

Ponadto, w ramach dodatkowych aktywności związanych z modyfikacją projektu, mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, wytyczne postępowania terapeutycznego, aktualną praktykę kliniczną (opinia 3 ekspertów klinicznych), jak również stan finansowania terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych ze środków publicznych w Polsce jako potencjalne komparatory dla NIWO+IPI w ramach aktualizacji raportu rozważono:

- Niwolumab;
- Pembrolizumab;
- Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem;
- Wemurafnib stosowany w skojarzeniu z kobimetynimeb.

4.2. 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 obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o objęcie refundacją leków (tzw. „minimalne wymagania”) [4, 5]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. Analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [6];
2. Ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych (opcjonalnie).

Analiza problemu decyzyjnego zakończona została sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

- (P – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
- (I – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
- (C – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
- (O – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia 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, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [7].

Na kolejnych etapach analizy przeprowadzono:

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 1. sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 2. konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;

3. przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 4. systematyczną selekcję badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocenę wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 - Ekstrakcję danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 - Analizę heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
 - Analizę jakościową:
 1. narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 2. 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. ang. *evidence tables*).
 - Analizę ilościową:
 1. ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 2. w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 - Prezentację wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [8].
 - Dyskusję 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.

4.3. Pytanie kliniczne

Mając na uwadze zmiany będące konsekwencją ustaleń zapisów proponowanego programu lekowego [2] oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie *minimalnych wymagań* [1] zmodyfikowano pytanie kliniczne w zakresie populacji docelowej.

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej nivolumabu (Opdivo[™]) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy[®]) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy) oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

4.4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia; Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; Pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; Populacja pediatryczna i/lub młodzież.
Interwencja (I)	<p>Niwolumab podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanym dożylnie przez 90 minut.</p> <p>Następnie w drugiej fazie leczenia stosuje się niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, w postaci 60-minutowego dożylnego wlewu, co 2 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania NIWO lub IPI inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); podanie NIWO, IPI inną drogą niż zalecana.
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie; Pembrolizumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 30-minutowego wlewu, co 3 tygodnie; Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem, dawkowanie zgodne z ChPL [subpopulacja pacjentów BRAF(+)]; Wemurfenib stosowany w skojarzeniu z kobimetynibem, dawkowanie zgodne z ChPL [subpopulacja pacjentów BRAF(+)]. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; podanie leków inną drogą niż zalecana; porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia.
Wyniki zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>); Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>); Przeżycie bez kolejnej terapii; Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. <i>objective response</i>); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>best overall response</i>); Zmiana rozmiaru guza; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji (<u>badania head to head</u>) 	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania wtórne/artykuly poglądowe; badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków.

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; ▪ badania opublikowane lub badania nieopublikowane, dla których Zamawiający udostępnił pełny raport (CSR); ▪ publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; ▪ publikacje dostępne w formie doniesień konferencyjnych (prezentacje); ▪ publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; ▪ publikacje typu list, komentarz, abstrakt; ▪ język publikacje

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO dla populacji i porównywanych interwencji (jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza efektywności praktycznej (dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy analizujące bezpieczeństwo terapii skojarzonej NIWO+IPI; jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA;
 - ✓ opublikowane/nieopublikowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej, analizujące bezpieczeństwo terapii skojarzonej NIWO+IPI; jeśli są dostępne;
 - ✓ opublikowane badania kliniczne analizujące zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek leku a częstością występowania zdarzeń niepożądanych; 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 ramach aktualizacji raportu HTA, mając na uwadze populację docelową tj. pierwsza linia leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy) oraz ekspresją PD-L1 < 5%, do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO dla populacji i porównywanych interwencji (jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza efektywności praktycznej (dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy analizujące bezpieczeństwo terapii skojarzonej NIWO+IPI; w horyzoncie czasowym dłuższym niż przedstawiony w analizie głównej, jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA;

- ✓ opublikowane/nieopublikowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej, analizujące bezpieczeństwo terapii skojarzonej NIWO+IPI w horyzoncie czasowym dłuższym niż przedstawiony w analizie głównej; jeśli są dostępne;
- ✓ opublikowane/nieopublikowane opracowania wtórne analizujące bezpieczeństwo NIWO+IPI w docelowej populacji pacjentów tj. pacjenci z ekspresją PD-L1 <5%.

4.5. Metody identyfikacji badań

4.5.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Agencji 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 niwolumab (Opdivo[®]) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy[®]) w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *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 PubMed;
 - ✓ EMBASE;
 - ✓ Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - ✓ CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku.

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 28 wrzesień 2016 roku.

W ramach aktualizacji analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie przeglądów systematycznych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w pierwotnej wersji analizy. Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono w dniu 05 grudnia 2017 roku. W ramach aktualizacji strategii, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2016 roku. Strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku.

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.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.C-O., K.M.) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.K.). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Selekcję publikacji w ramach aktualizacji raportu przeprowadzono analogicznie jak w przypadku pierwotnej wersji raportu.

4.5.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *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:

- elektroniczne bazy danych:
 - ✓ Medline przez PubMed;
 - ✓ Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - ✓ EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - ✓ <http://www.clinicaltrials.gov>.
 - ✓ (www.clinicaltrialsregister.eu).

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

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 28 wrzesień 2016 roku.

W ramach aktualizacji analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w pierwotnej wersji analizy. Strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku.

Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono w dniu 05 grudnia 2017 roku. W ramach aktualizacji strategii, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2016 roku.

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

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem hasel zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku.

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 (I.C-O., K.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (M.K.).

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

Selekcje publikacji w ramach aktualizacji raportu przeprowadzono analogicznie jak w przypadku pierwotnej wersji raportu.

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 (I.C-O., A.Z.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (M.K.). Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [8].

4.5.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) przeszukano rejestr badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „NIWOLumab and ipilimumab”.

Data ostatniego wyszukiwania: 26 grudzień 2017 roku.

W wyniku przeszukiwania rejestru www.clinicaltrials.gov odnaleziono 194 badania kliniczne. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno zakończone, randomizowane badanie kliniczne NCT01844505, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono również jedną próbę kliniczną NCT02714218, porównującą efektywność kliniczną dwóch różnych dawek terapii skojarzonej NIWO+IPI. Wyniki niniejszego badania klinicznego nie zostały jeszcze opublikowane.

Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie *clinicaltrial.gov* spełniające kryteria włączenia do analizy

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status publikacji
NCT01844505	Nieoperacyjny, nieleczony wcześniej czerniak skóry	NIWO+IPI vs NIWO vs IPI	Wyniki badania zostały opublikowane w pracy <i>Larkin 2015</i>
NCT02714218	Nieoperacyjny, nieleczony wcześniej czerniak skóry	NIWO 3mg/kg + IPI 1mg/kg vs NIWO 1mg/kg + IPI 3mg/kg vs NIWO 6mg/kg + IPI 1mg/kg	Badanie w toku, rekrutacja zakończona

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazie *www.clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono 61 badań klinicznych. W ramach wyszukiwania publikacji w niniejszej bazie danych nie odnaleziono innych, dodatkowych prób klinicznych, które zostały wcześniej zidentyfikowane w ramach wyszukiwania badań pierwotnych oraz wyszukiwania w rejestrze *clinicaltrials.gov*.

4.5.4. Wyszukiwanie badań pierwotnych-analiza pośrednia

W ramach dodatkowych aktywności związanych z modyfikacją projektu, mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, jak również wytyczne postępowania terapeutycznego, rozważono możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla następujących opcji terapeutycznych: niwolumab+ipilimumab vs pembrolizumab lub niwolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametytib lub niwolumab+ ipilimumab vs wemurafenib +kobimetytib przez wspólną grupę referencyjną (niwolumab lub ipilimumab).

W celu odnalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych (*Pubmed, Cochrane, Embase*). W ramach niniejszego wyszukiwania, poszukiwano badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych. Wyszukiwanie przeprowadzono pomiędzy 04 a 09 stycznia 2017 roku. Strategię wyszukiwania publikacji przedstawiono w załączniku.

4.5.5. 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;
- ✓ dla danych typu „time to event” wyniki przedstawiono w postaci median oraz hazardu względnego.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. 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 [6]. 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.

Krytycznej oceny wiarygodności badań RCT dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [6], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [1]. Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [3].

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku.

4.6.2. 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).

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [6], 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. Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

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. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [6]. 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 brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect[®], wersja 3.0.128.

W ramach aktualizacji raportu wszystkie dodatkowe obliczenia, tj. dotyczące najdłuższego okresu obserwacji w badaniu *CheckMate 067* przedstawionego w publikacji *Wolchok 2017* wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [6, 11, 12, 13].

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

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia zdarzenia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*) lub jako mediany dni do wystąpienia danego efektu. Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy 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 sytuacji, jeśli uwzględnione w badaniu hazardy względne nie dotyczą ocenianych interwencji (badania wieloramienne), sposób oraz zakres przedstawionych danych nie pozwala na bezpośrednie obliczenie hazardu względnego przez autorów przeglądu, wyniki dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia danego punktu końcowego w grupach terapeutycznych będących przedmiotem analizy obliczono metodą Buchera, analogicznie jak dla porównań pośrednich. W tym celu wykorzystano zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009*.

5. Opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądu systematycznego potencjalnie spełniającego kryteria włączenia do analizy (PICO).

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 cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, czyli spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzenia takich badań.

Mając powyższe na uwadze, poszukiwano przeglądów systematycznych który będzie odpowiadał na postawione pytanie kliniczne i będzie dotyczył populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z poziomem ekspresji PD-L1 poniżej 5%. Poszukiwano przeglądów systematycznych w oparciu o które można wnioskować o efektywności klinicznej terapii skojarzonej NIWO+IPI w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (PD-L1 < 5%).

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register), CRD (Center for Reviews and Dissemination). Poszukiwano przeglądów systematycznych dostępnych w wersji pełnotekstowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny, którego celem była ocena korelacji pomiędzy częstością występowania odpowiedzi na leczenie (ORR) w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 wśród pacjentów leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 lub CTLA4 w monoterapii (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab), jak również w skojarzeniu (PD-1/PD-L1 +CTLA4) oraz wśród pacjentów stosujących chemioterapię:

- *Abdel-Rahman O: PD-L1 expression and outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: a meta-analysis. Immunotherapy 2016; 8(9): 1081-1089.*

Do przeglądu systematycznego *Abdel-Rahman 2016* włączono badania kliniczne pozwalające na ocenę wpływu poziomu ekspresji PD-L1 wśród pacjentów leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 i/lub CTLA4 oraz chemioterapią zarówno w 1, jak również ≥ 1 linii leczenia.

Mając na uwadze populację docelową analizowaną w raporcie HTA, charakterystykę przeglądu systematycznego przedstawiono w odniesieniu do badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną terapii NVO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry.

Charakterystykę przeglądu systematycznego spełniającego predefiniowane kryteria PICO niniejszej analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanego przeglądu systematycznego *Abdel-Rahman 2016*

Przeгляд systematyczny	
Przeгляд	<p><i>Abdel Rahman-O 2016</i> [14]</p> <p>Sponsor: brak</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>
Metodyka	<p>Cel: ocena korelacji pomiędzy ekspresją PD-L1 a odpowiedzią na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1, stosowanymi w monoterapii lub w skojarzeniu wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry;</p> <p>Przeszukane źródła informacji: <i>MEDLINE, Cochrane Library, Google scholar databases</i>;</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone 03.12.2015;</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Wiarygodność: AMSTAR – 6 pkt.</p>
Kryteria selekcji badań	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry;</p> <p>Interwencja: inhibitory PD-1/PD-L1, CTLA4 (stosowane w monoterapii oraz w skojarzeniu);</p> <p>Komparator: ipilimumab w monoterapii</p> <p>Punkty końcowe: efektywność leczenia wyrażona za pomocą ORR mierzona w zależności od poziomu PD-L1;</p> <p>Typ badania: nie zdefiniowano;</p> <p>Inne: badania w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Badania nie spełniające kryteriów włączenia.</p>
Wyniki i wnioski	<p>Celem przeгляdu systematycznego była ocena skuteczności terapii mierzona za pomocą odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem PD-1/PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry. względem innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry.</p> <p>Do przeгляdu zakwalifikowano 11 prób klinicznych, z czego w 3 analizowano skuteczność terapii z zastosowaniem niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do terapii ipilimumabem w 1 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry, w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (> 5% vs < 5%).</p> <p>W przypadku jednej spośród 3 prób klinicznych (<i>Robert 2015</i>), populację stanowili pacjenci bez mutacji w genie BRAF, interwencją ocenianą była monoterapia NIWO, natomiast terapię alternatywną do ocenianej stanowiła dakarbazyna. Niniejsza próba kliniczna nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia do raportu HTA.</p> <p>Do przeгляdu <i>Abdel-Rahman 2016</i> włączono m. in. 2 badania RCT, bezpośrednio porównujące częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od ekspresji PD-L1 (<5% vs >5%) w następujących opcjach terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Niwolumab + ipilimumab (NIWO+IPI) oraz niwolumab (NIWO) vs ipilimumab (IPI) (<i>Larkin 2015</i>); ➤ Niwolumab + ipilimumab (NIWO+IPI) vs ipilimumab (IPI) (<i>Postow 2015</i>). <p>Obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO oraz NIWO+IPI w populacji z PD-L1 < 5%, względem pacjentów leczonych IPI wynosi 1,94 [95 % CI: 1,31; 2,85]. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść terapii zawierającej niwolumab.</p> <p>W badaniu <i>Postow 2015</i> analizowano skuteczność terapii IPI+NIWO (3mg/kg mc./ 1mg/kg m.c.) vs IPI. Obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI vs IPI w populacji z PD-L1 <5% wynosi 1,13 [95% CI: 0,43; 2,97]. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stopujących terapię skojarzoną NIWO+IPI.</p> <p>Wnioski: Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, zastosowanie terapii zawierającego niwolumab istotnie statystycznie zwiększa częstość występowania odpowiedzi na leczenie względem pacjentów z ekspresją PD-L1 > 5%. PD-L1, jako molekularny predyktor odpowiedzi na leczenie może być pomocny w zindywidualizowaniu opcji leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.</p>

6. Wyniki wyszukiwania publikacji

Biorąc pod uwagę zmianę w zapisach proponowanego programu lekowego [„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”], przeprowadzono aktualizację systematycznego wyszukiwania publikacji, pod kątem identyfikacji dodatkowych prób klinicznych pozwalających wnioskować o efektywności klinicznej terapii NIWO+IPI w populacji docelowej, zgodnej z wnioskowanym programem lekowym tj. czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji (badania *head to head*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji w 2016 roku odnaleziono jedno prospektywne randomizowane badanie kliniczne *CheckMate 067*, którego wyniki zostały przedstawione w publikacji *Larkin 2015*. Badanie *CheckMate 067* stanowi próbę kliniczną o najwyższym poziomie wiarygodności (7 punktów wg *Cochrane Collaboration*). W badaniu bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem w porównaniu z monoterapią ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w tym w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5% [14].

W związku z zmianami, będącymi konsekwencją ustaleń zapisów proponowanego programu lekowego [2] oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań [1], zmianami w zakresie praktyki klinicznej zaktualizowano systematyczne wyszukiwanie publikacji.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania, odnaleziono publikację *Wolchok 2017*, przedstawiająca wyniki efektywności klinicznej badania *CheckMate 067* w docelowej populacji pacjentów podczas dłuższego niż przedstawiony w publikacji *Larkin 2015* okresu obserwacji, wynoszącego 35,7-38 miesięcy (mediana).

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIWO+IPI vs pembrolizumab lub dabrafenib+trametinib lub wemurafenib+kobimetynib wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, uwzględniających wyniki efektywności klinicznej w populacji pacjentów z ekspresją w PD-L1 poniżej 5%.

Ponadto, w ramach dodatkowych aktywności związanych z modyfikacją projektu, mając na uwadze wytyczne postępowania terapeutycznego, rozważono możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla następujących opcji terapeutycznych: niwolumab+ipilimumab vs pembrolizumab lub niwolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametinib lub niwolumab+ipilimumab vs wemurafenib+kobimetynib przez wspólną grupę referencyjną (niwolumab lub ipilimumab). Podejmując decyzję dotyczącą ewentualnego przeprowadzenia analizy pośredniej, autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji pod kątem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla NIWO+IPI vs inna opcja terapeutyczna (pembrolizumab, dabrafenib+trametinib, wemurafenib+kobimetynib) nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy pośredniej dla NIWO+IPI przez wspólną grupę referencyjną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%. W związku z powyższym komparator dla terapii skojarzonej NIWO+IPI stanowi monoterapia niwolumabem. Zasadność niniejszego podejścia potwierdza fakt, iż obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, którą w niniejszym przeglądzie stanowi niwolumab.

7. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 < 5%

7.1. Charakterystyka badania *CheckMate 067*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno prospektywne randomizowane badanie kliniczne *CheckMate 067*, którego wyniki zostały zaprezentowane w publikacji *Larkin 2015 [15]* oraz *Walchok 2017 [20]*. W badaniu *CheckMate 067*, bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIWO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

Mając na uwadze zasady postępowania diagnostycznego - terapeutycznego w leczeniu czerniaków skóry, pochodzące z 2016 roku, powszechną praktykę kliniczną w Polsce, jak również finansowane ze środków publicznych wskazanie do terapii ipilimumabem, niniejszy lek (IPI) nie stanowi odpowiedniego komparatora dla leczenia skojarzonego NIWO+IPI. W związku z powyższym grupa pacjentów uczestniczących w badaniu *Larkin 2015*, leczonych IPI, nie została poddana ocenie.

W związku z powyższym do analizy głównej niniejszego przeglądu włączono badanie *CheckMate 067* przedstawione w publikacji *Larkin 2015* oraz *Walchok 2017*.

Szczegółową charakterystykę badania *CheckMate 067* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej: NIWO+IPI vs NIWO (*CheckMate 067*)

Parametr	<i>CheckMate 067 (IIA)</i>
Podtyp wg AOTMiT	IIA
Ocena wiarygodności wg <i>Cochrane Collaboration</i>	Wysoka wiarygodność (7/7)
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 137 ośrodków
Typ badania	RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych
Randomizacja	TAK: <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja blokowa w proporcji 1: 1: 1, • Stratyfikacja pacjentów według następujących czynników: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obecność mutacji w genie BRAF; ✓ Antygen PD-L1 (+/-); ✓ Obecność przerzutów: M0, M1a lub M1b vs M1c
Metodyka	TAK: <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowano podwójne zaślepienie (<i>double blind</i>)
Zaślepienie	Zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, osób oceniających wyniki oraz sponsora badania. Przedwczesne odkodowanie leczenia mogło nastąpić jedynie w określonych protokołem sytuacjach takich jak progresja choroby oraz rezygnacja pacjentów z terapii. Odkodowanie leczenia przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IVRS. W celu zapewnienia zaślepienia, sposób oraz dawkowanie <i>placebo</i> w przypadku pacjentów losowo zakwalifikowanych do monoterapii: PL NIWO oraz PL IPI było identyczne jak w przypadku terapii skojarzonej NIWO + IPI. [^]

Parametr	CheckMate 067 (IIA)
Hipoteza badawcza	W opinii autorów przeglądu - testowano hipotezę <i>superiority</i> dla porównania NIWO+IPI lub NIWO względem IPI w przypadku głównego, złożonego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od objawów choroby (PFS) [^] .
Oceniane punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Główny, złożony punkt: końcowy: Przeżycie całkowite (OS- <i>overall survival</i>) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>); ▪ 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii; ▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- <i>objective response</i>); ▪ Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; ▪ Zmiana rozmiaru guza (<i>target lesion</i>). <p>Analiza wyników dla punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie przeprowadzona została w populacji ogółem oraz w subpopulacjach pacjentów z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 oraz obecności/braku mutacji w genie BRAF.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata pacjentów z leczenia ogółem; ▪ Utrata pacjentów z leczenia-inne przyczyny (zgon, progresja, toksyczność leku, zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem); ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Analiza ITT	Dla całej populacji badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ W analizie skuteczności – zachowana reguła ITT ▪ W analizie bezpieczeństwa - nie zachowano reguły ITT ▪ Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	Opisana dla całej populacji badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ W grupie NIWO+IPI utracono z badania 288/314 pacjentów (91,7%) ▪ W grupie NIWO utracono z badania 365/316 pacjentów (83,9%)
Inne identyfikatory badania	NCT018445052, CheckMate 067
Źródła finansowania	Bristol-Myers Squibb
Źródła danych	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: Larkin 2015 [15] • Wolchok 2016 [18] • Rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov [19] • Wolchok 2017 [20]
Dodatkowe informacje	Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których zastosowano jedną z 3 opcji terapeutycznych: NIWO + IPI vs NIWO vs IPI. Ze względu na cel analizy, w ocenie wyników nie uwzględniono danych w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii, gdyż interwencja ta nie stanowi właściwego komparatora dla terapii skojarzonej.

[^] Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz w [redacted]

Wyniki badania CheckMate 067 przedstawiono z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji:

- Mediana obserwacji w publikacji Larkin 2015 w zależności od stosowanej interwencji wynosiła od 12,2 do 12,5 miesiąca. Dodatkowo, w przypadku części analizowanych punktów końcowych dane przedstawiono dla dłuższego okresu obserwacji, którego mediana wynosi 20,7 miesiąca [18].

- Mediana obserwacji w publikacji *Wolchok 2017* w zależności od stosowanej interwencji wynosiła od 35,7 do 38 miesięcy.

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 067* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg Wytycznych AOTMiT). Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem istotnych czynników rokowniczych:

- ekspresja antygenu PD-L1;
- obecność/brak mutacji w genie BRAF;
- obecność przerzutów.

Zastosowana metodyka badania w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* pozwala na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (*selection bias*) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędu przeprowadzenia (*performance bias*), błędu pomiaru (*detection bias*) oraz błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*). Badanie otrzymało 7 na 7 możliwych do zdobycia punktów według powyższych wytycznych, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność.

W badaniu zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia, podano szczegółowe informacje dotyczących utraty pacjentów z badania. Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

Ocenę pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w pełnej populacji chorych włączonych do badania, zgodnie z regułą ITT. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono, u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu *CheckMate 067* przedstawiono w tabeli.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania: NIWO + IPI vs NIWO (*CheckMate 067*) [15, 18]

Kryteria włączenia	<i>CheckMate 067</i> (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 roku życia; • Potwierdzony, wcześniej nieleczony czerniak w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; • Zmiana mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.; • Dostęp do wyników biopsji poszczególnych pacjentów w celu określenia ekspresji PD-L1; • Znany status mutacji BRAF V600; • Choroba mierzalna w oparciu o wynik TK, MRI, zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg ECOG >2; • Przerzuty do mózgu; • Nowotwór tęczówki; • Choroby autoimmunologiczne.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu: NIWO+ IPI vs NIWO (CheckMate 067) [15,18]

Cecha		CheckMate 067 (IIA)	
		NIWO+IPI	NIWO
Liczebność, N		314	316
Mediana wieku pacjentów (zakres)		59 (18, 88)	59 (25;90)
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	206 (65,6)	202 (63,9)
	kobiety	108 (34,4)	114 (36,1)
Wiek pacjentów, n (%)	< 65 lat	185 (58,9)	198 (62,7)
	≥ 65 <75 lat	94 (29,9)	79 (25,0)
	≥ 75 lat	35 (11,1)	39 (12,3)
Stan sprawności wg ECOG	0	230 (73,2)	238 (75,3)
	1	83 (26,4)	77 (24,4)
Występowanie przerzutów, n (%)	M1c	181 (57,6)	184 (58,2)
	M0, M1a lub M1b	133 (42,4)	132 (41,8)
Stężenie defydrogenazy młeczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	199 (63,4)	196 (62,0)
	> górnej granicy normy	114 (36,3)	112 (35,4)
	≤ 2 × górnej granicy normy	276 (87,9)	271 (85,8)
	>2 × górnej granicy normy	37 (11,8)	37 (11,7)
	nie określono	1 (0,3)	8 (2,5)
Przerzuty do mózgu, n (%)	tak	11 (3,5)	8 (2,5)
	nie	303 (96,5)	308 (97,5)
Status PD-L1, n (%)	pozytywny	68 (21,7)	80 (25,3)
	negatywny	210 (66,9)	208 (65,8)
	nieokreślony	36 (11,5)	28 (8,9)
Mutacja w genie BRAF	tak (+)	101 (32,2)	100 (31,6)

Cecha	CheckMate 067 (IIA)	
	NIWO+IPI	NIWO
nie (-)	213 (67,8)	216 (68,4)

Porównywane grupy terapeutyczne (NIWO+IPI VS NIWO) są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów.

7.3. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji w badaniu: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIWO+IPI	Niwolumab w dawce 1 mg/kg + ipilimumab w dawce 3 mg/kg, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie NIWO w monoterapii w dawce 3 mg/kg, co 2 tygodnie przez co najmniej 3 cykle.	NIWO podawano dożylnie, w postaci 60 minutowej infuzji. IPI podawano dożylnie w postaci 90 minutowej infuzji. Pełny cykl obejmuje 4 dawki. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu.
NIWO+PL _{IPI}	Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie + placebo imitujące ipilimumab (PL _{IPI})	Dożylnie w postaci infuzji. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

7.4. Skuteczność kliniczna

Charakterystykę punktów końcowych analizowanych w badaniu *Larkin 2015* zestawiono poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	Ocena w populacji:	
			ITT	INNE
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Dane dla OS przedstawiono w populacji docelowej tj. z PD-L1 <5%, populacji ogółem, oraz w populacji BRAF (+/-).	Odsetek zdarzeń podczas mediana obserwacji wynoszącej 18 miesięcy	X	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji pacjentów do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., potwierdzonej przez badającego lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. PFS analizowano w populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem następujących populacji pacjentów: PD-L1 < 5% na błonie komórkowej guza [PD-L1 (-)];	PFS przedstawiono w postaci HR (95% CI), mediana przeżycia (95% CI); Mediany przeżyć wraz z 95% CI oszacowano zgodnie z metodologią Kaplan-Meier.		X

Punkt końcowy	CheckMate 067 (IIA)			
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	Ocena w populacji	
			ITT	INNE
	Populacji ogółem; Mutacja w genie BRAF [BRAF (+)]; Bez mutacji w genie BRAF [BRAF (-)]			
Przeżycie bez kolejnej terapii	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do zastosowania terapii w ramach kolejnej linii leczenia. Dane przedstawiono dla populacji ogółem.	OR (95% CI)		X
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	<p>Odsetek pacjentek, u których wystąpiła całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie (odpowiedź ogółem) zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.</p> <p>Punkt końcowy przedstawiono dla populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów ze względu na poziom ekspresji PD-L1.</p> <p>W ramach niniejszego punktu końcowego oceniano wystąpienie najlepszej odpowiedzi na leczenie od rozpoczęcia przez pacjentów udziału w badaniu do wystąpienia progresji choroby lub wycofania z leczenia.</p> <p>Analizowano:</p> <p>Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR): ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych</p> <p>Częściową odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych</p> <p>Stabilizację choroby (SD): odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD</p> <p>Progresję choroby (PD): zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian.</p> <p>Dane dla punktu końcowego przedstawiono w populacji docelowej tj. z PD-L1 $< 5\%$ oraz w populacji ogółem.</p>	OR (95% CI)		X
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie	<p>Czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>Punkt końcowy przedstawiono w populacji ogółem.</p>	<p>Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono w postaci mediany czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem 95% przedziału ufności.</p>		X
Zmiana rozmiaru guza	<p>Średnia procentowa zmiana rozmiaru guza (target lesion) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Jako parametr oceny odpowiedzi stosuje się sumę najdłuższych wymiarów wybranych do oceny ognisk.</p> <p>Punkt końcowy przedstawiono w populacji ogółem.</p>	<p>Wyniki przedstawiono w postaci średniej procentowej zmiany wraz z podaniem 95% przedziału ufności.</p>		X

7.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

W publikacji *Walchok 2017*, prezentującej wyniki badania *CheckMate 067*, przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy.

Należy podkreślić, iż mediana obserwacji w grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI wynosiła 38 miesięcy, natomiast wśród osób stosujących monoterapię NIWO wyniosła 35,7 miesiąca [*database lock*- maj 2017].

Należy podkreślić, iż oprócz danych dotyczących przeżycia całkowitego w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 $< 5\%$, autorzy

badania przedstawili dane dla niniejszego punktu końcowego w populacji ogółem oraz w subpopulacji pacjentów w zależności od obecności mutacji w genie BRAF.

7.4.1.1. Populacja z PD-L1 poniżej 5%

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego w docelowej populacji pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) w populacji PD-L1 < 5% oraz w populacji ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067) [20]

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy [20]					
PD-L1 (-) [PD-L1< 5%]	NIWO+IPI	210	Nie osiągnięto (32,7; nie osiągnięto)	-	0,82 (0,62; 1,08)
	NIWO	208	35,9 (23,1; nie osiągnięto)		

Wskaźnik przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI wynosi 56% w porównaniu do 49% pacjentów w grupie kontrolnej, leczonej niwolumabem (dane odczytane z wykresu).

Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W przypadku pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii wyniosła 35,9 miesiąca.

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 067* hazard względny wystąpienia zgonu podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5% wynosi 0,82 (95% CI: 0,62; 1,08), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI redukuje o 18% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

7.4.1.2. Populacja ogółem oraz BRAF (+/-)

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) w populacji PD-L1 < 5% oraz w populacji ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067) [20]

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy [20]					
Ogółem	NIWO+IPI	314	Nie osiągnięto (38,2 nie osiągnięto)	-	0,85 (0,68; 1,07)
	NIWO	316	37,6 (29,1; nie osiągnięto)		
BRAF (+)	NIWO+IPI	102	Nie osiągnięto	-	0,69 (0,44; 1,07)
	NIWO	98	Nie osiągnięto		
BRAF (-)	NIWO+IPI	212	39,1 (27,6; nie osiągnięto)	3,3	0,94 (bd)
	NIWO	218	35,8 (25,8; nie osiągnięto)		

Współczynnik 3 oraz 4-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI w populacji ogółem wynosi kolejno 64% oraz 58%, natomiast wśród pacjentów leczonych NIWO jest niższy i wynosi odpowiednio 59% oraz 52%.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w populacji ogółem oraz w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF.

W grupie pacjentów bez mutacji w genie BRAF, leczonych NIWO+IPI obserwowano dłuższą niż w grupie stosującej monoterapię NIWO medianę przeżycia całkowitego (39,1 msc. vs 35,8 msc.)

Obliczone przez autorów badania *CheckMate 067* hazardy względne wystąpienia przeżycia całkowitego we wszystkich analizowanych powyższej populacjach pacjentów są korzystne dla pacjentów leczonych NIWO+IPI, nie wykazują jednak istotności statystycznej. Należy zaznaczyć, iż wynik dla hazardu względnego w populacji BRAF (-) przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej.

Sposób przedstawienia wyników w badaniu, nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji dotyczących ryzyka względnego. Mając na uwadze graficzny sposób przedstawienia danych, ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby w populacji pacjentów bez mutacji w genie BRAF (-) wynosi 0,94. Przedstawiony przez autorów badania *CheckMate 067* hazard względny nie jest istotny statystycznie (w oparciu o graficzną interpretację wyniku).

7.4.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Przeżycie bez progresji choroby autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem oraz wśród pacjentów z obecnością/brakiem mutacji w genie BRAF.

Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono w oparciu o dane dostępne:








- w publikacji *Larkin 2015*, w której mediana okresu obserwacji wynosi od 12,2 do 12,5 miesiąca (w zależności od stosowanej interwencji) [*database lock* -17 luty 2015 roku] [15];
- w formie prezentacji *Wolchok 2016*, zaprezentowane podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego (*American Society of Clinical Oncology; ASCO 2016, Chicago*) [18]. Wyniki przedstawione w prezentacji dotyczą dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego minimum 18 miesięcy (mediana obserwacji: 20,7 miesiąca) [*database lock*- listopad 2015].
- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [*database lock*- maj 2017]

7.4.2.1. Populacja PD-L1 poniżej 5%

Autorzy badania *CheckMate 067* analizowali przeżycie bez progresji choroby wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 poniżej 5%.

Dane dotyczące punktu końcowego z uwzględnieniem trzech okresów obserwacji przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji z PD-L1 poniżej 5%: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Obserwacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
	NIWO+IPI				
	NIWO				
Mediana: 20,7 miesiąca** [18]	NIWO+IPI	210	11,1 (8,0; 22,2)	5,8	0,74 (0,58; 0,96)
	NIWO	208	5,3 (2,8; 7,1)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy***[20]	NIWO+IPI	210	11,5 (8,7; 19,3)	4,6	0,78 (0,64; 0,96)
	NIWO	208	6,9 (5,1; 9,7)		

** Dane zaprezentowane podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego American Society of Clinical Oncology; ASCO 2016, Chicago: Wolchok 2016 ;

***Dane pochodzące z publikacji Wolchok 2017

Terapia skojarzona NIWO+IPI w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 20,7 miesiąca skutkuje 26% redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenianej subpopulacji pacjentów, w porównaniu z grupą kontrolną leczoną niwolumabem. Obliczony hazard względny jest istotny statystycznie.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI podczas mediany obserwacji wynoszącej od 35,7-38 miesięcy wynosi 0,78 (95% CI: 0,64; 0,96), co oznacza, iż wśród pacjentów z niską ekspresją PD-L1 ryzyko wystąpienia progresji choroby jest o 22% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie leczonej niwolumabem. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie.

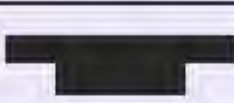

Podsumowując, obliczone dla trzech okresów obserwacji hazardy względne wystąpienia progresji choroby w populacji pacjentów z PD-L1 < 5%, są istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej NIWO+IPI. Uzyskane wyniki przekładają się bezpośrednio na wydłużenie mediany czasu do progresji choroby w grupie NIWO+IPI w porównaniu do monoterapii NIWO o odpowiednio 5,9 i 5,8 oraz 4,6 miesiąca.

7.4.2.2. Populacja ogółem oraz BRAF (+/-)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji ogółem oraz BRAF (+/-): NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Obserwacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
Populacja ogółem					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca	NIWO+IPI	314	11,5 (8,9;16,7)	4,6	0,74 (0,60; 0,92)
	NIWO	316	6,9 (4,3; 9,5)		

Mediana: 20,7 miesiąca**	NIWO+IPI	314	11,5 (8,9; 22,2)**	4,6	0,76 (0,60; 0,92)**
	NIWO	316	6,9 (4,3; 9,5)**		
Mediana: 35,7-38 miesięcy***	NIWO+IPI	314	11,5 (8,7; 19,3)	4,6	0,78 (0,64; 0,96)
	NIWO	316	6,9 (5,1; 9,7)		
Populacja BRAF (+)					
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca [^]	NIWO+IPI	102	11,73 (8,02; nie osiągnięto)	6,11	0,61 (0,37; 1,02)*
	NIWO	98	5,62 (2,79; 9,46)		
	NIWO+IPI				
	NIWO				
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesiący ***	NIWO+IPI	102	bd	-	0,59 (bd)
	NIWO	98	bd		
Populacja BRAF (-)					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca ^{^^}	NIWO+IPI	212	11,24 (8,34; nie osiągnięto)	3,35	0,82 (0,58; 1,16)*
	NIWO	218	7,89 (4,86; 12,68)		
	NIWO+IPI				
	NIWO				
Mediana: 35,7-38 miesięcy***	NIWO+IPI	212	bd	-	0,89 (bd)
	NIWO	218	bd		

*Ze względu na zakres oraz sposób przedstawienia danych w publikacji Larkin 2015 oraz danych zaprezentowanych podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego American Society of Clinical Oncology; ASCO 2016, Chicago: Wolchok 2016 [15, 18], HR dla porównania NIWO+IPI vs NIWO obliczono metodą Buchera, analogicznie jak w przypadku analizy pośredniej. Wspólną grupę referencyjną dla porównania NIWO+IPI vs NIWO stanowi ipilimumab (IPI);

***Dane pochodzące z publikacji Wolchok 2017 [20]; [^] Populacja BRAF (+) podczas 12,2-12,5 msc. okresu obserwacji: [HR_{NIWO+IPI vs IPI} = 0,47 (95% CI: 0,32 0,68) oraz [HR_{NIWO vs IPI} = 0,77 (95% CI: 0,54; 1,09)];

Populacja ogółem

Współczynnik 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI w populacji ogółem wynosi 39% oraz 32% wśród pacjentów leczonych NIWO.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji mediana przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest dłuższa i wynosi 11,5 miesiąca w porównaniu z pacjentami stosującymi NIWO (4,6 miesiąca). Obliczone przez autorów badania CheckMate 067 w poszczególnych okresach obserwacji ryzyko wystąpienia progresji choroby jest istotnie statystycznie niższe wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI względem monoterapii niwolumabem.

Populacja BRAF +/-

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI), bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF, jak również długość okresu obserwacji, prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby jest niższe w porównaniu z pacjentami leczonymi niwolumabem.

Ze względu na brak danych umożliwiających bezpośrednie obliczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby dla porównania NIWO+IPI vs NIWO podczas obserwacji wynoszącej odpowiednio 12,2-12,5 oraz [redacted], autorzy przeglądu obliczyli prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby z wykorzystaniem metody Buchera, analogicznie jak w przypadku analiz pośrednich.

Należy zaznaczyć, iż interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że zastosowanie metody Buchera dla badania trójramiennego (*Larkin 2015*) ma pewne ograniczenia, ponieważ niepewność związana z oszacowaniem wyniku dla wspólnej grupy referencyjnej (IPI) jest w tym modelu uwzględniona dwukrotnie. Może to wpłynąć na poszerzenia przedziału ufności.

Zastosowanie leczenia NIWO+IPI w populacji pacjentów BRAF (+) korzystnie wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby we wszystkich ocenianych okresach obserwacji. Obliczone przez autorów badania *CheckMate 067* hazardy względne wystąpienia progresji choroby podczas [redacted], jak również 35,7-38-miesięcznej obserwacji wynoszą odpowiednio: [redacted] oraz 0,59 (95% CI: brak danych). [redacted] Podczas najdłuższego analizowanego okresu obserwacji tj. 35,7-38 miesięcy, mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych opcji terapeutycznych.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowany istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby w populacji pacjentów z BRAF (-) we wszystkich analizowanych okresach obserwacji.

Należy zaznaczyć, iż sposób przedstawienia danych dla PFS w populacji BRAF (+) oraz BRAF (-) podczas 35,7-38-miesięcznego okresu obserwacji nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji dotyczących ryzyka względnego. Umożliwia jednak wnioskowanie o istotności statystycznej wyniku (dane przedstawione w sposób graficzny).

7.4.3. 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Skuteczność: 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii; NIWO+IPI vs NIWO (*CheckMate 067*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)**	Mediana czasu do następnej terapii, miesiące (95% CI)	OR (95% CI)	NNT (%CI)
3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii	NIWO+IPI	314	185*(59)	Nie osiągnięto	1,76 (1,28; 2,41)	8 (5; 16)
	NIWO	316	142*(45)	25,5 (16,3; nie osiągnięto)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Z wyłączeniem pacjentów, którzy zmarli i nigdy nie otrzymali następnej terapii; na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Obliczony iloraz szans dla punktu końcowego 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii wynosi 1,76 (95% CI: 1,28; 2,41), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem stanowi 176% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI. Parametr NNT wynosi 8

(95% CI: 5;16) co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO przez 35,7-38 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku 3-letniego przeżycia bez kolejnej terapii.

Charakterystykę opcji terapeutycznych stosowanych w ramach kolejnej linii terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Skuteczność: Kolejna terapia (*subsequent therapy*); NIWO+IPI vs NIWO (*CheckMate 067*)

Kolejna terapia (<i>subsequent therapy</i>)	NIWO+IPI (N=314)	NIWO (N=316)
Jakakolwiek kolejna terapia, n (%)	132 (42)	176 (56)
Terapia systemowa	101 (32)	145 (46)
Immunoterapia	48 (15)	99 (31)
➤ terapia anty-PD-1	32 (10)	44 (14)
➤ terapia anty-PD-L1	0	0
➤ terapia anty-CTLA-4	19 (6)	88 (28)
➤ inna immunoterapia	5 (2)	11 (4)
Inhibitory BRAF	41 (13)	59 (19)
Inhibitory MEK/NRAS	31 (10)	40 (13)
Inne zaaprobowane leki	44 (14)	59 (19)
Inne badane leki	8 (3)	8 (3)
Radioterapia, n (%)	58 (19)	88 (28)
Zabieg chirurgiczny, n (%)	58 (19)	61 (19)

7.4.4. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ogółem)

Obiektywną odpowiedź na leczenie autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w docelowej populacji pacjentów, tj. z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem.

Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono w oparciu o dane dostępne:

- w publikacji *Larkin 2015*, w której mediana okresu obserwacji wynosi od 12,2 do 12,5 miesiąca (w zależności od stosowanej interwencji) [*database lock* -17 luty 2015 roku] [15];
- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [*database lock*- maj 2017].

7.4.4.1. Populacja z PD-L1 poniżej 5%

Dane dotyczące częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 podczas 12,2-12,5 miesięcy obserwacji zestawiono poniżej.

Tabela 15. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1 poniżej 5%: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Mediana czasu do wystąpienia ORR w miesiącach (zakres)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	210	115 (54,8)	-	1,72 (1,14; 2,58)	8 (5; 27)
	NIWO	208	86 (41,3)			
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+IPI	210	118* (56)	-	1,78 (1,21; 2,63)	7 (5; 21)
	NIWO	208	87* (42)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, obliczony iloraz szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi 1,72 (95% CI: 1,14; 2,58), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem stanowi 172% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 27) co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO przez 12,2-12,5 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji PD-L1 (-).

Podczas dłuższego okresu obserwacji (mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy) obliczony iloraz szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi 1,78 (95% CI: 1,14; 2,58), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem stanowi 178% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI. Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 5; 21) co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO przez 35,7-38 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji PD-L1 (-).

7.4.4.2. Populacja ogółem

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Mediana czasu do wystąpienia ORR w miesiącach (zakres)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	314	181 (57,6)	2,76 (1,1; 11,6)	1,76 (1,26; 2,44)	8 (5; 17)
	NIWO	316	138 (43,7)	2,78 (2,3; 12,5)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+IPI	314	182* (58)	-	1,76 (1,28; 2,41)	8 (5; 17)
	NIWO	316	139* (44)	-		

Podczas krótszego okresu obserwacji, mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obu ocenianych grupach pacjentów (NIWO+IPI vs NIWO) była zbliżona i zawierała się w zakresie od 2,76-2,78

miesiąca. Obliczony iloraz szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem wynosi 1,76 (95% CI: 1,26; 2,44), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest niemal 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych niwolumabem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących NIWO+IPI. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 17) co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem w monoterapii przez 12,2-12,5 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem.

W dłuższym okresie obserwacji tj. 35,7-38 miesięcy, wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż w grupie stosującej niwolumab częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Wartość parametru NNT jest analogiczna jak w przypadku krótszego okresu obserwacji.

Należy podkreślić, iż skuteczność terapii NIWO+IPI względem grupy kontrolnej w zakresie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, niezależnie od okresu obserwacji jest zbliżona.

7.4.5. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie, zarówno wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI, jak również NIWO analizowano podczas następujących okresów obserwacji:

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

- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [database lock- maj 2017].

Tabela 17. Skuteczność: czas trwania odpowiedzi na leczenie: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+IPI	314	Nie osiągnięto
	NIWO	316	Nie osiągnięto (36,3; nie osiągnięto)

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

Podczas obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy, mediana czasu odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta.

7.4.6. Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem.

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RESIST 1.1., jako całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja, progresja choroby oraz nieokreślony rodzaj odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy analizowano w następujących okresach obserwacji:

- w publikacji *Larkin 2015*, w której mediana okresu obserwacji wynosi od 12,2 do 12,5 miesiąca (w zależności od stosowanej interwencji) [*database lock* -17 luty 2015 roku] [15];
- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [*database lock*- maj 2017].

7.4.6.1. Populacja z PD-L1 poniżej 5%

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1 poniżej 5%; NIWO+IPI vs NIWO (*CheckMate 067*)

Obiektywna odpowiedź na leczenie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy [20]					
<i>Całkowita</i>	NIWO+IPI	210	41 (20)	1,24 (0,75; 2,05)	-
	NIWO	208	34 (16)		
<i>Częściowa</i>	NIWO+IPI	210	75 (36)	1,62 (1,06; 2,46)	10 (6; 71)
	NIWO	208	54 (26)		

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) odnotowano wyższą niż w grupie niwolumabu częstość występowania całkowitej jak również częściowej odpowiedzi na leczenie.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Niemniej jednak uzyskany wynik jest na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Obliczony iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wynosi 1,62 (95% CI: 1,06; 2,46), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest 1,62 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI. Parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 71), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez 35,7-38 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie.

7.4.6.2. Populacja ogółem

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji ogółem; NIWO+HPI vs NIWO (CheckMate 067)

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+HPI	314	36 (11,5)	1,33 (0,77; 2,33)	-
	NIWO	316	28 (8,9)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+HPI	314	61 (19)	1,22 (0,81; 1,84)	-
	NIWO	316	52 (16)		
Częściowa odpowiedź na leczenie					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+HPI	314	145 (46,2)	1,61 (1,15; 2,24)	9 (6; 28)
	NIWO	316	110 (34,8)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+HPI	314	122 (39)	1,65 (1,18; 2,30)	10 (6; 28)
	NIWO	316	83 (28)		
Stabilizacja choroby					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [11]	NIWO+HPI	314	41 (13,1)	1,25 (0,75; 2,09)	-
	NIWO	316	34 (10,8)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+HPI	314	33 (12)	1,27 (0,77; 2,09)	-
	NIWO	316	31 (10)		
Progresja choroby					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [11]	NIWO+HPI	314	71 (22,6)	0,48 (0,34; 0,70)	7 (5; 13)
	NIWO	316	119 (37,7)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+HPI	314	74 (24)	0,50 (0,35; 0,70)	7 (5; 14)
	NIWO	316	121 (38)		
Nie określono					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [11]	NIWO+HPI	314	21 (6,7)	0,83 (0,43; 1,59)	-
	NIWO	316	25 (7,9)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+HPI	314	19 (6)	0,78 (0,42; 1,46)	-
	NIWO	316	24 (8)		

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+HPI) odnotowano wyższą niż w grupie niwolumabu częstość występowania całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również stabilizacji choroby.

Obliczone iloraz szans wystąpienia najlepszej częściowej odpowiedzi na leczenie podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 msc. oraz 35,7-38 msc. wynoszą kolejno 1,61 (95% CI: 1,15; 2,24) oraz 1,65 (95% CI: 1,18; 2,30), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest odpowiednio 1,61 i 1,65 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI. Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 28) oraz 10 (95% CI: 6; 28), co oznacza, iż lecząc kolejno 9 oraz 10 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez odpowiednio 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia progresji choroby podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 msc. oraz 35,7-38 msc. wynoszą kolejno 0,48 (95% CI: 0,34; 0,70) oraz 0,50 (95% CI: 0,35; 0,70), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest niższa i stanowi odpowiednio 48% oraz 50% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5;13) oraz 7 (95% CI: 5; 14), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez odpowiednio 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcy można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku progresji choroby.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, w obu analizowanych okresach obserwacji, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby.

7.4.7. Zmiana rozmiaru guza (*target lesion*)

Szczegółowe dane dotyczące średniej procentowej zmiany w rozmiarze guza (*target lesion*), zarówno wśród pacjentów leczonych NIWO+ IPI, jak również NIWO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Skuteczność: zmiana rozmiaru guza; NIWO+IPI vs NIWO (*CheckMate 067*)

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia % zmiana podczas leczenia, (SD) [^]	MD (95% CI)
Zmiana rozmiaru guza	NIWO+IPI	■	■	■
	NIWO	■	■	

*Założono, iż punkt końcowy analizowano w populacji ITT

■
■
■
■

7.5. Bezpieczeństwo

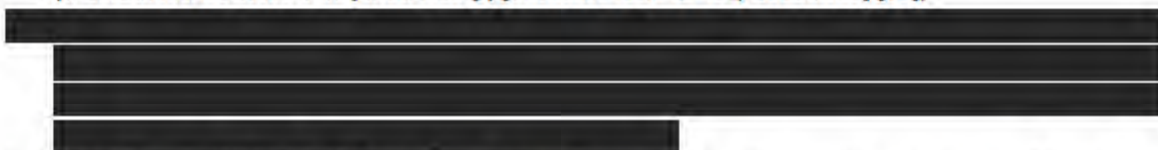
Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji autorzy badania *CheckMate 067* przedstawili w populacji ogółem, bez uwzględnienia informacji dotyczących populacji z PD-L1 poniżej 5%.

Bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych (NIWO+IPI vs NIWO) analizowano z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z leczenia ogółem;
- Utrata pacjentów z leczenia z powodu innych przyczyn (zgon, progresja choroby, toksyczność leku, zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (stopień I-IV i III-IV);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania (stopień I-IV i III-IV);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (stopień I-IV i III-IV);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii (stopień I-IV i III-IV).

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w oparciu o dane dostępne:

- w publikacji *Larkin 2015*, w której mediana okresu obserwacji wynosi od 12,2 do 12,5 miesiąca (w zależności od stosowanej interwencji) [*database lock* -17 luty 2015 roku] [15];



- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [*database lock*- maj 2017] [20].

7.5.1. Utrata pacjentów z leczenia ogółem

Dane dotyczące utraty pacjentów z leczenia ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (*CheckMate 067*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	313	220 (70,3)	1,41 (1,00; 1,99)	14 (7; 378)
	NIWO	313	196 (62,6)		
Mediana: 35,7-38 miesiące [20]	NIWO+IPI	314	288 (91,7)*	2,13 (1,29; 3,52)	13 (8;36)
	NIWO	316	265 (83,87)*		

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2- 12,5 miesięcy odnotowano wyższą niż w grupie leczonej niwolumabem częstość występowania utraty pacjentów z leczenia ogółem. Obliczony iloraz szans jest na granicy istotności statystycznej. Parametr NNH wynosi 14 (95% CI: 7; 378), co oznacza, iż lecząc 14 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 miesiąca należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku utraty pacjentów z leczenia ogółem.

Podczas dłuższego okresu obserwacji pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIWO.

7.5.2. Utrata pacjentów z leczenia - inne przyczyny

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia – inne przyczyny: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Zgon					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	313	5 (1,6)	1,00 (0,23; 4,39)	-
	NIWO	313	5 (1,6)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+IPI	314	4 (1,27)*	4,07 (0,45; 36,57)	-
	NIWO	316	1 (0,32)*		
Progresja choroby					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	313	69 (22,0)	0,29 (0,20; 0,42)	4 (3; 6)
	NIWO	313	154 (49,2)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+IPI	314	90 (28,57)*	0,33 (0,24; 0,46)	4 (3; 6)
	NIWO	316	174 (55,06)*		
Toksyczność leku					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	313	120 (38,3)	6,59 (4,11; 10,79)	4 (3; 5)
	NIWO	313	27 (8,6)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]	NIWO+IPI	314	131 (41,72)*	4,67 (3,15; 6,93)	4 (3; 5)
	NIWO	316	42 (12,29)*		
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem					
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	NIWO+IPI	313	12 (3,8)*	2,46 (0,80; 9,00)	-
	NIWO	313	5 (1,6)*		
	NIWO	313	37 (12)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Zgony związane z zastosowanym leczeniem

& Obliczono metodą Peto

Obliczone iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu progresji choroby podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 msc. oraz 35,7-38 msc. wynoszą kolejno 0,29 (95% CI: 0,20; 0,42) oraz 0,33 (95% CI: 0,24; 0,46), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest niższa i stanowi odpowiednio 29% oraz 33% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez odpowiednio 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby.

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż w grupie NIWO częstość występowania utraty pacjentów z leczenia z powodu toksyczności w obu analizowanych okresach obserwacji.

Parametr NNH w przypadku obu okresów obserwacji wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej odpowiednio 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesiąca należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku utraty pacjentów z leczenia z powodu toksyczności stosowanej terapii.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zgonu, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 miesiąca.

7.5.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Okres obserwacji		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana: 12,2-12,5 miesiąca [15]	Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	312 (99,7)	2,01 (0,18; 22,24)	-
		NIWO	313	311 (99,4)		
	Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	215 (68,7)	2,86 (2,03; 4,01)	4 (4; 6)
		NIWO	313	136 (43,5)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych I-IV stopnia wynosi 2,01 (95% CI: 0,18; 22,24), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest dwukrotnie wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych niwolumabem. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie. Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, występujących w III-IV stopniu nasilenia. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO. Parametr NNH wynosi 4 (95% CI: 4; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 miesiąca należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem.

7.5.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania w oparciu o dane przedstawione w publikacji Larkin 2015, Wolchok 2017 oraz prezentacji udostępnionej przed Zleceniodawcą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca [15]					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	114 (36,4)	6,90 (4,22; 11,59)	4 (3; 5)
	NIWO	313	24 (7,7)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	92 (29,4)	7,73 (4,35; 14,45)	5 (4; 6)
	NIWO	313	16 (5,1)		
Mediana obserwacji: 20,7 miesiąca**[18]					
T	NIWO+IPI	313	23*(7,3)	7,73 (4,35; 14,45)	5 (4; 6)
	NIWO	313	23*(7,3)		
Mediana: 35,7-38 miesięcy [20]					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	123 (39)	4,83 (3,20; 7,29)	4 (3; 5)
	NIWO	313	37 (12)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	95 (30)	5,25 (3,24; 8,49)	5 (4; 6)
	NIWO	313	24 (8)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano wyższą niż w grupie leczonej niwolumabem częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu I-IV, jak również III-IV, prowadzących do wycofania z badania.

NNH dla powyższego punktu końcowego, występującego w I-IV oraz III-IV stopniu nasilenia, podczas wszystkich okresów obserwacji wynosi odpowiednio: 4 (95% CI: 3; 5) oraz 5 (95% CI: 4; 6), co oznacza, iż lecząc kolejno; 4 i 5 pacjentów NIWO+IPI zamiast NIWO należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania.

7.5.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania CheckMate 067 analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błoniakami w stadium zaawansowanym III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1, pomieję 5%– ana liza efektywność klinicznej

Tabela 25. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u ≥ 10% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	299 (95,5)	4,65 (2,48; 9,25)	8 (6; 12)
	NIWO	313	257 (82,1)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	172 (55,0)	6,27 (4,25; 9,29)	3 (3; 4)
	NIWO	313	51 (16,3)		
Ogółem					
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	300 (96)	3,67 (1,93; 6,98)	11 (8; 20)
	NIWO	313	270 (86)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	184 (59)	5,24 (3,68; 7,44)	3 (3; 4)
	NIWO	313	67 (21)		
Biegunka					
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	138 (44,1)	3,33 (2,29; 4,85)	5 (4; 6)

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Stopień III-IV	NIWO	313	60 (19,2)		
	NIWO+IPI	313	29 (9,3)	4,46 (1,87; 12,24)	15 (10; 29)
	NIWO	313	7 (2,2)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	142 (45)		
	NIWO	313	67 (21)	3,05 (2,15; 4,33)	5 (4; 6)
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	29 (9)		
	NIWO	313	9 (3)	3,45 (1,60; 7,41)	16(10; 38)
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	110 (35,1)		
	NIWO	313	107 (34,2)	1,04 (0,74; 1,47)	-
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	13 (4,2)		
	NIWO	313	4 (1,3)	3,35(1,02; 14,23)	35 (18; 274)
Zmęczenie					
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	119 (38)		
	NIWO	313	114 (36)	1,07 (0,77; 1,48)	-
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	13 (4)		
	NIWO	313	3 (1)	4,48 (1,26; 15,87)	32 (18; 137)

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błoniakami skóry lub błoniakami skóry z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	104 (33,2)	2,14 (1,46; 3,16)	7 (5;14)
	NIWO	313	59 (18,8)		
<i>Stopień III-IV</i>	NIWO+IPI	313	6 (1,9)	13,25 (0,74; 236,28) [^]	-
	NIWO	313	0(0)		
Świąd					
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IP	313	112 (35)	2,05 (1,43; 2,92)	7 (5; 14)
	NIWO	313	67 (21)		
<i>Stopień III-IV</i>	NIWO+IPI	313	6 (2)	6,09 (0,73; 50,95)	-
	NIWO	313	1 (<1)		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	126 (40,3)	1,93 (1,36; 2,75)	7 (5; 15)
	NIWO	313	81 (25,9)		
<i>Stopień III-IV</i>	NIWO+IPI	313	15 (4,8)	7,83 (1,77; 34,52)	25 (15; 50)
	NIWO	313	2 (0,6)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	93 (30)	1,41 (0,99; 2,02)	-
	NIWO	313	72 (23)		

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błoniakami skóry w stadium zaawansowanym III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	10 (3)	10,29 (1,31; 80,93)	35 (21; 121)
	NIWO	313	1 (<1)		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	81 (25,9)	2,32 (1,50; 3,60)	8 (6; 16)
	NIWO	313	41 (13,1)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	7 (2,2)	15,34 (0,87; 269,81) [^]	-
	NIWO	313	0 (0)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	89 (28)	2,59(1,72; 3,91)	7 (5; 12)
	NIWO	313	41 (13)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	7 (2)	15,34 (0,87; 269,81)	-
	NIWO	313	0		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	58 (18,5)	3,73 (2,10; 6,89)	8 (6; 13)
	NIWO	313	18 (5,8)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	2 (0,6)	7,41 (0,46; 118,78) ^{^^}	-
	NIWO	313	0 (0)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błoniakami skóry w stadium zaawansowanym III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	60 (19)	3,29 (1,95; 5,57)	9 (6; 14)
	NIWO	313	21 (7)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	2 (1)	5,03 (0,24; 105,24)	-
	NIWO	313	0		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	56 (17,9)	1,79 (1,11; 2,92)	15 (8; 65)
	NIWO	313	34 (10,9)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	4 (1,3)	9,12 (0,49; 170,05) [^]	-
	NIWO	313	0 (0)		
Zmniejszenie apetytu					
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	60 (19)	1,82 (1,16; 2,85)	14 (8; 49)
	NIWO	313	36 (12)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	4 (1)	9,12 (0,49; 170,05) [^]	-
	NIWO	313	0		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Zwiększenie aktywności AIAT	NIWO+IPI	313	55 (17,6)	5,35 (2,75; 11,19)	8 (6; 11)
	NIWO	313	12 (3,8)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	26 (8,3)	7,00 (2,39; 27,86)	15 (10; 26)
	NIWO	313	0		

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	NIWO	313	4 (1,3)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	60 (19)	5,47 (2,94; 10,19)	7 (6; 10)
	NIWO	313	13 (4)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	27 (9)	7,29 (2,52; 21,09)	14 (10; 26)
	NIWO	313	4 (1)		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	48 (15,3)	2,65 (1,50; 4,84)	12 (8; 25)
	NIWO	313	20 (6,4)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	8 (2,6)	8,18 (1,02; 65,82)	46 (25; 244)
	NIWO	313	1 (0,3)		
Wymioty					
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	48 (15)	2,39 (1,41; 4,08)	13 (8; 30)
	NIWO	313	22 (7)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	7 (2)	7,14 (0,87; 58,36)	53 (28; 612)
	NIWO	313	1 (<1)		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Zwiększenie poziomu AspAT	NIWO+IPI	313	48 (15,3)	4,54 (2,31; 9,58)	9 (7; 15)
	NIWO	313	1 (<1)		

Niwoluminab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Stopień III-IV	NIWO	313	12 (3,5)		
	NIWO+IPI	313	19 (6,1)	6,68 (1,96; 22,80)	20 (13; 50)
	NIWO	313	3 (1,0)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	51 (16)		
	NIWO	313	14 (4)	4,16 (2,25; 7,68)	9 (7; 15)
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	19 (6)		
	NIWO	313	3 (1)	6,68 (1,96; 22,80)	20 (13; 45)
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	47 (15,0)		
	NIWO	313	27 (8,6)	1,87 (1,10; 3,22)	16 (9; 74)
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	1 (0,3)		
	NIWO	313	0 (0)	7,39 (0,15; 372,41) ^{1,1,11}	-
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	53 (17)		
	NIWO	313	33 (11)	1,73 (1,08; 2,76)	16 (9; 99)
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	1 (<1)		
	NIWO	313	0	3,01 (0,12; 74,16)	-

Niwoluminab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błoniakami skóry lub białaczki złośliwej w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	37 (11,8)	10,36 (3,64; 40,39)	10 (7; 15)
	NIWO	313	4 (1,3)		
<i>Stopień III-IV</i>	NIWO+IPI	313	24 (7,7)	12,91 (3,03; 55,13)	15 (10; 25)
	NIWO	313	2 (0,6)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	40 (13)	6,40 (2,82; 14,53)	10 (7; 16)
	NIWO	313	7 (2)		
<i>Stopień III-IV</i>	NIWO+IPI	313	26 (8)	9,36 (2,80; 31,26)	14 (10; 25)
	NIWO	313	3 (1)		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	33 (10,5)	1,42 (0,79; 2,58)	-
	NIWO	313	24 (7,7)		
<i>Stopień III-IV</i>	NIWO+IPI	313	1 (0,3)	7,39 (0,15; 372,41) ^{^^}	-
	NIWO	313	0 (0)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
<i>Stopień I-IV</i>	NIWO+IPI	313	43 (14)	1,45 (0,89; 2,37)	-
	NIWO	313	31 (10)		

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błoniakami skóry w stadium zaawansowanym III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Stożenie III-IV	NIWO+IPI	313	2 (1)	2,01 (0,18; 22,24)	-
	NIWO	313	1 (<1)		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stożenie I-IV	NIWO+IPI	313	32 (10,2)	1,44 (0,79; 2,64)	-
	NIWO	313	23 (7,3)		
Stożenie III-IV	NIWO+IPI	313	1 (0,3)	7,39 (0,15; 372,41) ^{^^}	-
	NIWO	313	0 (0)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					
Stożenie I-IV	NIWO+IPI	313	35 (11)	1,51 (0,88; 2,61)	-
	NIWO	313	24 (8)		
Stożenie III-IV	NIWO+IPI	313	2 (1)	5,03 (0,24; 105,25)	-
	NIWO	313	0		
Mediana obserwacji: 12,2-12,5 miesiąca					
Stożenie I-IV	NIWO+IPI	313	32 (10,2)	2,43 (1,23; 5,04)	18 (10; 59)
	NIWO	313	14 (4,5)		
Stożenie III-IV	NIWO+IPI	313	2 (0,6)	2,01 (0,18; 22,24)	-
	NIWO	313	1 (0,3)		
Mediana obserwacji: 35,7-38 miesięcy					

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Stopień I-IV	NIWO+IPI	313	26 (12)	1,40 (0,76; 2,59)	-
	NIWO	313	19(6)		
Stopień III-IV	NIWO+IPI	313	3 (1)	3,02 (0,31; 29,19)	-
	NIWO	313	1 (<1)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono metodą Mantle-Haenszela z korektą

^^ Obliczono metodą Peto

W obu analizowanych okresach obserwacji wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIWO+IPI) odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych monoterapią niwolumabem częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, występujących w I-IV oraz III-IV stopniu nasilenia. Obliczone ilorazy szans w obu analizowanych okresach obserwacji są istotne statystycznie.

Podczas krótszego okresu obserwacji (12,2-12,5 miesiąca), pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- zmęczenia w stopniu I-IV
- świądu, nudności, gorączki, zmniejszenia apetytu, niedoczynności tarczycy oraz duszności występujących w stopniu III-IV
- bólu stawów oraz bólu głowy w I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia.

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

W okresie obserwacji wynoszącym 35,7-38 miesięcy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- zmęczenie, wysypka w stopniu I-IV
- świąd, nudności, gorączka, zmniejszenie apetytu, niedoczynność tarczycy w stopniu III-IV
- bóle stawów, bóle głowy, duszność w stopniu I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych jest zbliżony zarówno podczas krótszego, jak również dłuższego okresu obserwacji.

7.5.6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii

Analizie poddano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej. Obliczenia statystyczne przeprowadzono dla danej kategorii zdarzeń niepożądanych obejmującej narządy lub układy. Dane dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono z uwzględnieniem częstości ich występowania (n/%).

Okres obserwacji wynosił 35,7-38 miesięcy.

Tabela 26. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: NIWO+IPI vs NIWO (CheckMate 067)

Zdarzenia niepożądane	Interwencja	Stopień ciężkości	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Skórne zdarzenia niepożądane ogółem	NIWO+IPI	Stopień I-IV	193 (2)	1,89 (1,37; 2,60)	7 (5; 13)
	NIWO		144 (46)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	20 (6)	2,98 (1,24; 7,16)	25 (14; 102)
	NIWO		7 (2)		
Wysypka	NIWO+IPI	Stopień I-IV	93 (30)	-	-
	NIWO		72 (23)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	10 (3)	-	-
	NIWO		1 (<1)		

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenia niepożądane	Interwencja	Stopień ciężkości	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Świąd	NIWO+IPI	Stopień I-IV	112 (36)	-	-
	NIWO		67 (21)		
Bielactwo	NIWO+IPI	Stopień I-IV	28 (9)	-	-
	NIWO		29 (9)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	0 (0)		
	NIWO		1 (<1)		
Wysypka grudkowa	NIWO+IPI	Stopień I-IV	38 (12)	-	-
	NIWO		15 (5)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	6 (2)		
	NIWO		2 (1)		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	NIWO+IPI	Stopień I-IV	150 (48)	3,19 (2,26; 4,52)	4 (4; 6)
	NIWO		70 (22)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	47 (15)		
	NIWO		11 (4)		
Biegunka	NIWO+IPI	Stopień I-IV	142 (45)	-	-
	NIWO		67 (21)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	29 (9)		
	NIWO		9 (3)		
Zapalenie okrężnicy	NIWO+IPI	Stopień I-IV	40 (13)	-	-
	NIWO		7 (2)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	26 (8)		
	NIWO		3 (1)		
Zaburzenia endokrynologiczne	NIWO+IPI	Stopień I-IV	106 (34)	2,46 (1,69; 3,57)	7 (5; 11)
	NIWO		54 (17)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	20 (6)		
	NIWO		5 (2)		
Niedoczynność tarczycy	NIWO+IPI	Stopień I-IV	53 (17)	-	-
	NIWO		33 (11)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	1 (<1)		
	NIWO		0 (0)		
Nadczynność tarczycy	NIWO+IPI	Stopień I-IV	35 (11)	-	-
	NIWO		14 (4)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	3 (1)		
	NIWO		0 (0)		
Zaburzenia wątroby	NIWO+IPI	Stopień I-IV	102 (33)	5,57 (3,47; 8,93)	5 (4;6)
	NIWO		25 (8)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	62 (20)		

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenia niepożądane	Interwencja	Stopień ciężkości	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	NIWO		9 (3)	8,34 (4,07; 17,12)	
Zwiększenie aktywności ALAT	NIWO+IPI	Stopień I-IV	51 (16)		
	NIWO		14 (4)	-	-
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	19 (16)		
	NIWO		3 (1)	-	-
Zwiększenie aktywności AspAT	NIWO+IPI	Stopień I-IV	51 (16)		
	NIWO		14 (4)	-	-
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	19 (6)		
	NIWO		3 (1)	-	-
Zaburzenia w zakresie płuc	NIWO+IPI	Stopień I-IV	24 (8)	4,25 (1,71; 10,54)	18 (12; 42)
	NIWO		6 (2)		
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	3 (1)	3,02 (0,31; 29,19)	-
	NIWO		1 (<1)		
Zapalenie płuc	NIWO+IPI	Stopień I-IV	22 (7)		
	NIWO		5 (2)	-	-
	NIWO+IPI	Stopień III-IV	3 (1)		
	NIWO		1 (<1)	-	-

Zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI związane jest z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania skórnych zdarzeń niepożądanych, zaburzeń żołądkowo jelitowych, zaburzeń endokrynologicznych, zaburzeń wątroby, jak również zaburzeń dotyczących płuc w stopniu I-IV. Należy zaznaczyć, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu III-IV wynosi od 1 do 20%.

8. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej zawierającej niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 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.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [23] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumabu) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w terapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 28 września 2016 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Zastosowano 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*.

Celem niniejszego wyszukiwania była identyfikacja danych pochodzących z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, jak również badań obserwacyjnych IV fazy, pozwalających wnioskować o długoterminowym bezpieczeństwie leczenia NIWO+IPI wśród pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Celem aktualizacji poszerzonej analizy bezpieczeństwa była identyfikacja dodatkowych informacji pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie terapii skojarzonej NIWO+IPI w docelowej populacji pacjentów z PD-L1 < 5%.

8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych terapią skojarzoną Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [23] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [24, 25] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie: Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) – Opdivo® oraz Yervoy®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak – *European Medicines Agency* [26], *Food and Drug Administration* [27] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [28].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktów leczniczych Opdivo® +Yervoy®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisanych na podstawie informacji zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Opdivo® oraz Yervoy®.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, jak również badań obserwacyjnych IV fazy, pozwalających wnioskować o długoterminowym bezpieczeństwie stosowania terapii NIWO+IPI (w okresie obserwacji dłuższym niż przedstawiony w analizie głównej niniejszego raportu).

8.3.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Działania niepożądane, które wiązano ze stosowaniem nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [29]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^A , zakażenie górnych dróg oddechowych		+		
	Zapalenie oskrzeli			+	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia		+		
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z wlewem dożylnym ^B , nadwrażliwość		+		
	Sarkoidoza			+	
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	+			
	Niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia ^B		+		
	Kwasica ketonowa, cukrzyca			+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	+			
	Odwodnienie		+		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby ^B		+		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	+			
	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy		+		
	Zespół Guillain-Barre, polineuropatia, zapalenie nerwów, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego			+	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	
	(w tym niedowład nerwu twarowego i nerwu odwodzącego)					
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie		+			
Zaburzenia serca	Częstoskurcz		+			
	Arytmia (w tym arytmia komorowa ^c , migotanie przedsionków)			+		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie		+			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc ^{A, B} , zatorowość płucna, duszność, kaszel		+			
	Wysięk opłucnowy			+		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	+				
	Zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, zaparcia, suchość w ustach		+			
	Zapalenie trzustki, perforacja jelit, zapalenie dwunastnicy			+		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^d , świąd	+				
	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka		+			
	Łuszczyca			+		
	Toksyczna nekroliza naskórka ^{A, E}					+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	+				
	Bóle mięśniowo-szkieletowe ^F		+			
	Spondyloartropatia, zespół Sjogrena, zapalenie stawów, miopatia			+		
Zaburzenia nerek i dróg żółciowych	Niewydolność nerek ^{A, B}		+			
	Kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek			+		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia, gorączka	+				
	Obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból		+			
	Ból w klatce piersiowej			+		
Badania diagnostyczne ^g	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	+				
	Hiperkalcemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała		+			

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych;

^b Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych;

^c Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z niwolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa);

^d Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry i wysypkę polekową;

^e Zgłoszone z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program;

^f Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa;

^g Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) należały: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, jak również nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych np. zwiększenie aktywności AspAT, AIAT oraz amylazy.

8.3.2. Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIWO+IPI

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem związane jest z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

W związku z powyższym opracowano szczegółowy algorytm właściwego postępowania terapeutycznego w przypadku pojawienia się poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W oparciu o informacje przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ocenianych interwencji NIWO+IPI [29], po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków.

Szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia produktem Opdivo[®] lub Opdivo[®] w skojarzeniu z Yervoy[®] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo[®] lub Opdivo[®] w skojarzeniu z Yervoy[®] w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [29]

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego	Leczenie	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	NIWO lub NIWO+IPI	Zapalenie płuc w stopniu II	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
		Zapalenie płuc w stopniu III-IV	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego	NIWO lub NIWO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu II	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	NIWO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu III lub IV	Trwale odstawić leczenie.
Zapalenie wątroby	NIWO lub NIWO+IPI	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu II.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego	Leczenie	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
	NIWO lub NIWO+IPI	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu III lub IV	Trwale odstawić leczenie.
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek	NIWO lub NIWO+IPI	Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu II lub III	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
		Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu IV	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie	NIWO lub NIWO+IPI	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki w stopniu II lub III. Niewydolność kory nadnerczy w stopniu II, Cukrzyca w stopniu III	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, do czasu kiedy nie występują objawy.
		Niedoczynność tarczycy w stopniu IV, nadczynność tarczycy w stopniu IV. Niedoczynność przysadki w stopniu IV, niewydolność kory nadnerczy w stopniu III lub IV Cukrzyca stopnia IV.	Trwale odstawić leczenie
Wysypka	NIWO lub NIWO+IPI	Stopień III (wysypka pojawiająca się po raz pierwszy)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
		Stopień IV	Trwale odstawić leczenie
Inne zdarzenia niepożądane	NIWO lub NIWO+IPI	Pojawiająca się po raz pierwszy w stopniu III Stopień IV lub nawracające w stopniu III, w stopniu II lub III, które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; brak możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.	Trwale odstawić leczenie

Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniono zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)*.

8.3.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ipilimumabu [30]. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań

laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn.

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym [29].

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zaciemnienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia III lub IV niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia II (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia IV niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia III i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia III obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia II należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia III lub IV należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia II należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia IV niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia II lub III należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem

i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, niedoczynność przysadki, cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia II należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień III lub zagrażającej życiu (stopień IV) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej niedoczynności przysadki stopnia II lub III należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu (stopień IV) niedoczynności przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we

krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Wysypka pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia III należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia IV trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u mniej niż 1% pacjentów zgłoszono następujące dodatkowe, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: zapalenie żołądka, sarkoidozę i zapalenie dwunastnicy.

W przypadku podejrzewania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

8.3.4. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- (1) 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.

Immunosupresja systemowa

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 niwolumabu [29].

- (2) Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 oraz inne enzymy metabolizujące leki. Przeprowadzono badanie interakcji lekowych ipilimumabu podawanego w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (dakarbazyną lub paklitaksel/karboplatyna), oceniające interakcje z izozymami cytochromu CYP u pacjentów z nieleczonym wcześniej zaawansowanym czerniakiem. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ipilimumabem a paklitakselem/ karboplatyną, dakarbazyną lub jej metabolitem [30].

8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [23] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [24, 25] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>) [27], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/) [26] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [28], w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych związanych z terapią NIWO+IPI. Data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2017 roku.

Na stronach FDA odnaleziono informacje, iż do najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas terapii NIWO+IPI, występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów należały: zmęczenie, wysypka, biegunka, nudności, gorączka, wymioty oraz duszności. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia (częstość występowania $\geq 5\%$) należały: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych takie jak zwiększenie aktywności AIAT, AspAT, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy, jak również hiponatremia oraz limfopenia [31].

W oparciu o informacje uwzględnione w dokumencie EPAR, dostępnym na stronie EMA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem NIWO+IPI należały: zmęczenie, nudności, biegunka, wysypka, świąd oraz zmniejszenie apetytu. Większość zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Zastosowanie ocenianych interwencji (NIWO+IPI) powoduje często działania niepożądane związane z aktywnością układu odpornościowego w narządach organizmu. Większość z nich ustępuje w następstwie właściwego leczenia lub zaprzestania leczenia.

W związku z powyższym CHMP uznał znaczące korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, które przewyższają ryzyko stosowania ocenianych interwencji i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE [33, 34].

Ponadto, w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ocenianych interwencji [29] uwzględniono zalecenia i środki ostrożności obowiązujące personel medyczny i pacjentów w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.

Na stronach URPLWMIpB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Opdivo[®] stosowany w skojarzeniu z lekiem Yervoy[®] [32].

8.5. Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 próby kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej NIWO+IPI u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry w III lub IV stopniu zaawansowania:

[REDACTED]

Powyższe badania nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie *CheckMate 069* przedstawione w publikacji *Postow 2015* [36] jest randomizowaną próbą kliniczną, z podwójnym zaślepieniem (*podtyp IIA*), do której zakwalifikowano 95 pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną NIWO+IPI oraz 47 pacjentów stosujących ipilimumab. Okres obserwacji wynosi minimum 11 miesięcy od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych (*database lock*-styczeń 2015 r.).

Niniejsze badanie nie zostało włączone do analizy głównej przeglądu ze względu na fakt, iż monoterapia IPI, nie stanowi właściwego komparatora dla leczenia skojarzonego NIWO+IPI. Grupa pacjentów poddana leczeniu IPI, nie stanowi przedmiotu analizy.

Charakterystykę populacji oraz interwencji (NIWO+IPI) zastosowanej w badaniu *CheckMate 069* przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w publikacji *Postow 2015* [36].

8.5.1.1. Charakterystyka populacji

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu *CheckMate 069* [36] przedstawiono w tabeli.

Tabela 29. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *CheckMate069* (NIWO+ IPI) [36]

Kryteria włączenia	<i>CheckMate 069 (IIA)</i>
Kryteria włączenia (najważniejsze cechy)	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci; • Histopatologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, wcześniej nieleczony czerniak skóry i błon śluzowych w III i IV stopniu zaawansowania; • Pacjenci z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; • Dostęp do wyników biopsji poszczególnych pacjentów w celu określenia ekspresji PD-L1
Kryteria wykluczenia (najważniejsze cechy)	<ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do mózgu; • Nowotwór tęczówki; • Choroby autoimmunologiczne.

Charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do badania *CheckMate 069*, leczonych NIWO+IPI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 069* (NIWO+ IPI) [36]

Najważniejsze cechy	<i>CheckMate 069 (IIA)</i>	
	NIWO+IPI	
Liczebność, N	95	
Mediana wieku pacjentów (zakres)	64 (27; 87)	
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	63 (66)
	kobiety	32 (34)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	III	10 (11)
	IV	85 (89)
Stan sprawności wg ECOG	0	79 (83)
	1	14 (15)
Występowanie przerzutów, n (%)	M0	8 (8)
	M1a	15 (16)
	M1b	27 (28)
	M1c	44 (46)

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%– analiza efektywności klinicznej



W oparciu o informacje przedstawione w opracowaniu wtórnym *Schadendorf 2017*, prezentującej wyniki badania *CheckMate 067* oraz *CheckMate 069* należy wnioskować iż wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy, mediana PFS wynosi 8,4 miesiąca w przypadku pacjentów którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (faza indukcji) oraz 10,8 miesiąca w przypadku pacjentów którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych ($p=0,97$). Mediana przeżycia

całkowitego w obu analizowanych grupach nie została osiągnięta. Odsetek pacjentów u których obserwowano wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie był wysoki i wynosił 58,3% w przypadku pacjentów wycofanych z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (faza indukcji) oraz 50,2% w przypadku pacjentów utraconych z obserwacji z powodu zdarzeń niepożądanych [42]. Terapia skojarzona NIWO+IPI jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną w docelowej populacji pacjentów.

8.5.2. Badanie CA 209-004

Celem badania I fazy CA 209-004 [38, 39, 40] była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa niwolumabu oraz ipilimumabu, stosowanych w różnych dawkach w skojarzeniu lub w formie sekwencji (8 kohort). Mając na uwadze cel badania oraz stosowane interwencje, badanie nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT badanie CA 209-004 (Wolchok 2013) określono jako IVC.

Ze względu na fakt, iż interwencję ocenianą stanowi terapia skojarzona NIWO+IPI, ocenę bezpieczeństwa interwencji przeprowadzono z uwzględnieniem pacjentów zakwalifikowanych do terapii skojarzonej NIWO+IPI stosowanych w różnych dawkach (kohorta 1-5) [38]

8.5.2.1. Charakterystyka populacji

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu CA 209-004 (Wolchok 2013) przedstawiono w tabeli.

Tabela 34. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania CA 209-004 [38]

Kryteria włączenia	CA 209-004 (IV C)
Kryteria włączenia (najważniejsze cechy)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci; Histopatologicznie potwierdzony, wcześniej nieleczonego czerniak skóry i błon śluzowych w III i IV stopniu zaawansowania; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; Oczekiwana długość życia co najmniej 4 miesiące
Kryteria wykluczenia (najważniejsze cechy)	<ul style="list-style-type: none"> Przerzuty do mózgu; Nowotwór tęczówki; Choroby autoimmunologiczne.

Charakterystykę cech demograficznych oraz klinicznych wśród pacjentów uczestniczących w badaniu CA 209-004 (Wolchok 2013) przedstawiono poniżej.

Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CA 209-004 [38]

Najważniejsze cechy	CA 209-004 (IV C)	
	NIWO+IPI (kohorty 1-5)	
Liczebność, N	53	
Mediana wieku pacjentów (zakres)	58 (22;79)	
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	32 (60)
	kobiety	21 (40)
Stan sprawności wg ECOG	0	44 (83)

Najważniejsze cechy		CA 209-004 (IV C)
		NIWO+IPI (kohorty 1-5)
Występowanie przerzutów, n (%)	1	8 (15)
	M1a	8 (15)
	M1b	11 (21)
	M1c	30 (57)
Wcześniejsza terapia, n (%)	chirurgia	51 (96)
	radioterapia	11 (21)
	terapia systemowa	20 (38)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	0	33 (62)
	1	14 (26)
	2	5 (9)
	≥3	1 (2)
Lokalizacja przerzutów, n(%)	kości	5 (9)
	centralny układ nerwowy	0 (0)
	wątroba	16 (30)
	płuca	25 (47)
	węzły chłonne	26 (49)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	Tkani miękkie lub inne organy	34 (64)
	≤ górnej granicy normy	33 (62)
	> górnej granicy normy	20 (38)

8.5.2.2. Charakterystyka interwencji

Pacjenci zakwalifikowani do kohort 1-5 otrzymywali leczenie skojarzone NIWO+IPI, niwolumab podawano pacjentom, jako pierwszy z leków. Analizowaną interwencję (NIWO+IPI) stosowano co 12 tygodni. Całkowita liczba dawek wynosi 8 [38].

U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia sekwencyjnego (kohorta 6 i 7), niwolumab stosowano co 2 tygodnie aż do 48 dawek leku. Terapię niwolumabem rozpoczęto 4-12 tygodni po zakończeniu monoterapii ipilimumabem. Pacjenci Ci stosowali monoterapię ipilimumabem przed włączeniem do udziału w niniejszym badaniu [38].

Dawkowanie interwencji wśród pacjentów uczestniczących w badaniu CA 209-004 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Charakterystyka interwencji w badaniu CA 209-004 [38, 39, 40]

Kohorta	NIWO	IPI
Leczenie skojarzone (concurrent regimen) [N=53] [38]		
1	0,3 mg/kg	3,0 mg/kg
2	1,0 mg/kg	3,0 mg/kg
2a	3,0 mg/kg	1,0 mg/kg
3	3,0 mg/kg	3,0 mg/kg
4	10,0 mg/kg	3,0 mg/kg
5	10,0 mg/kg	10,0 mg/kg
Leczenie sekwencyjne (sequenced regimen) [N=33] [38]		
6	1,0 mg/kg	Stosowany wcześniej
7	3,0 mg/kg	Stosowany wcześniej
[REDACTED]		
[REDACTED]		

8.5.2.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CA 209-004

Informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w zależności od dawkowania interwencji NIWO+IPI przedstawiono poniżej.

Tabela 37. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wśród pacjentów stosujących NIWO+IPI (CA 209-004) [38, 39, 40]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Kohorta 1-3* [38]	[REDACTED]
Ogółem w stopniu I-IV (%)	93	■
Ogółem w stopniu III-IV (%)	53	■
Wysypka w stopniu I-IV (%)	55	■
Świąd w stopniu I-IV (%)	47	■
Zmęczenie w stopniu I-IV (%)	38	■
Biegunka w stopniu I-IV (%)	34	■
Nudności w stopniu I-IV (%)	21	■
Gorączka w stopniu I-IV (%)	21	■
Zwiększona aktywność AspAT w stopniu I-IV (%)	21	■
Zwiększona aktywność AlAT w stopniu I-IV (%)	21	■

*Kohorta 1 (NIWO 0,3 mg/kg + IPI 3,0 mg/kg), kohorta 2 (NIWO 1,0 mg/kg + IPI 3,0 mg/kg), kohorta 2a (NIWO 3,0 mg/kg + IPI 1,0 mg/kg), kohorta 3 (NIWO 3,0 mg/kg + IPI 3,0 mg/kg)

^ brak danych

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%– analiza efektywności klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

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

9. OGRANICZENIA

9.1. Ograniczenia

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej NIWO+IPI w porównaniu z NIWO w oparciu o badanie *CheckMate 067* [43, 50], przedstawiono z uwzględnieniem 3 okresów obserwacji, których mediana wynosi odpowiednio 12,2-12,5 miesiąca [redacted] oraz 35,7-38 miesiąca. Wyniki dotyczące [redacted]

W oparciu o predefiniowane kryteria (PICOS), włączeniu do przeglądu podlegały wiarygodne, randomizowane badania kliniczne (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii skojarzonej NIWO+IPI z interwencją alternatywną, stanowiącą właściwy komparator do ocenianej.

Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej NIWO + IPI w porównaniu z pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w którym przedstawiono wyniki dla docelowej populacji pacjentów tj. z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

9.2. Ograniczenia wyników

Głównym, złożonym punktem końcowym zdefiniowanym w badaniu *Larkin 2015* jest przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od objawów choroby (PFS).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS), jak również przeżycia bez progresji choroby w populacji pacjentów BRAF (+/-) przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej. Sposób przedstawienia wyników w badaniu *CheckMate 067*, nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji dotyczących ryzyka względnego. Pozwala jednak na wyciągnięcie wniosków dotyczących istotności/braku istotności statystycznej uzyskanego wyniku.

Ze względu na brak danych umożliwiających bezpośrednio obliczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w subpopulacji BRAF (+) oraz BRAF (-), dla porównania NIWO+IPI vs NIWO, autorzy przeglądu obliczyli prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby z wykorzystaniem metody Buchera, analogicznie jak w przypadku analiz pośrednich. Należy zaznaczyć, iż interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że zastosowanie metody Buchera dla badania trójramiennego (*Larkin 2015*) ma pewne ograniczenia, ponieważ niepewność związana z oszacowaniem wyniku dla wspólnej grupy referencyjnej (IPI) jest w tym modelu uwzględniona dwukrotnie. Może to wpłynąć na zwiększenie niepewności co do wyniku porównania pośredniego, a w konsekwencji do poszerzenia przedziału ufności.

W przypadku punktów końcowych: czas trwania odpowiedzi na leczenie, 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii, oraz zmiana rozmiaru guza wyniki przedstawiono w populacji ogółem, bez uwzględnienia danych dla populacji z PD-L1.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (NIWO+IPI vs NIWO) przedstawiono w populacji ogółem, bez uwzględnienia populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

10. Dyskusja

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z Yervoy® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania.

W ramach aktualizacji analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w pierwotnej wersji analizy. Poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2016 roku.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, aby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych).

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz (www.clinicaltrialsregister.eu). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami analizowanych produktów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi, porównujące efektywność kliniczną NIWO+IPI z monoterapią NIWO w porównaniu z pacjentami leczonymi IPI (*CheckMate 067*).

W ramach aktualizacji wyszukiwania, odnaleziono publikację *Walchok 2017*, przedstawiająca wyniki efektywności klinicznej badania *CheckMate 067* w docelowej populacji pacjentów tj. czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz ekspresją PD-L1 poniżej 5%, podczas dłuższego niż przedstawiony w publikacji *Larkin 2015* okresu obserwacji, wynoszącego 35,7-38 miesięcy (mediana).

10.2. Wybór komparatora

W oparciu o predefiniowane kryteria (PICOS), włączeniu do przeglądu podlegały wiarygodne, randomizowane badania kliniczne (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii skojarzonej NIWO+IPI z interwencją alternatywną, stanowiącą właściwy komparator do ocenianej.

Mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie AOTMiT znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 roku, dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełnić analizy HTA, aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, aktualną praktykę kliniczną (opinia ekspertów klinicznych) [46, 47], jak również stan finansowania terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych ze środków publicznych w Polsce jako potencjalne komparatory dla NIWO+IPI w ramach aktualizacji raportu rozważono:

- Niwolumab;

- Pembrolizumab;
- Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem;
- Wemurafenib stosowany w skojarzeniu z kobimetynibem;

Ostatecznie po przeanalizowaniu dostępnych dowodów naukowych, umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania efektywności klinicznej terapii skojarzonej z lekami z grupy anty-PD1, komparator dla ocenianej interwencji stanowi niwolumab.

Zasadność niniejszego podejścia potwierdza fakt, iż obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, którą w niniejszym przeglądzie stanowi niwolumab.

Ponadto, w ramach dodatkowych aktywności związanych z modyfikacją projektu, mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, jak również wytyczne postępowania terapeutycznego, rozważono możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla następujących opcji terapeutycznych: niwolumab+ipilimumab vs pembrolizumab lub niwolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametynib lub niwolumab+ ipilimumab vs wemurafenib +kobimetynib przez wspólną grupę referencyjną (niwolumab lub ipilimumab).

W celu odnalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych (*Pubmed, Cochrane, Embase*). W ramach niniejszego wyszukiwania, poszukiwano badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora dla terapii skojarzonej NIWO+IPI przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego dla ocenianej interwencji [49].

10.3. Wybór punktów końcowych

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Polskie wytyczne AOTMiT wskazują trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych zalicza się również zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

EUnetHTA definiuje zastępcze punkty końcowe, jako substytuty klinicznie istotnych punktów końcowych, posiadające wartość predykcyjną dla efektu terapii (korzyści lub działania szkodliwego) [51, 52]

Mając na uwadze specyfikę choroby, zalecenia EMA i FDA [54, 55] efektywność interwencji w chorobach nowotworowych w przypadku badań randomizowanych powinna być oceniana w oparciu o parametry takie jak całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*), czas do progresji (TTP) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS) [55].

Należy podkreślić, iż decyzja o dopuszczeniu do obrotu oraz refundacji nowych terapii podejmowana jest na podstawie wyników skuteczności uzyskanych w badaniach klinicznych mierzonych przy pomocy

predefiniowanych punktów końcowych. Od wielu lat wskaźnik przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) uważany jest za "złoty standard" i najważniejszy pod względem klinicznym punkt końcowy. OS stanowi powszechnie akceptowaną miarę korzyści leczenia [52].

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego, stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii 1. linii oraz w badaniach typu *cross-over*. W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. *time-to-event*). Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamiennych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Powszechnie wykorzystywane są wskaźniki zorientowane na nowotwór (opisujące postęp choroby, odpowiedź na leczenie).

Połączenie klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia zapewnia badaczom oraz oceniającym narzędzia pozwalające na scharakteryzowanie profilu nowej terapii [52, 53].

10.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumab (Opdivo®) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) wskazany jest do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu wraz z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie w drugim etapie leczenia zastosowano monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu, co 2 tygodnie.

Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu włączonym do analizy zawiera się w populacji zdefiniowanej w ChPL.

Kryteria włączenia pacjentów do badania *CheckMate 067 (Larkin 2015/Wolchok 2017)* zostały jasno określone.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Opdivo® zawierającego niwolumabu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

10.5. Wiarygodność wewnętrzna

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 067 (Larkin 2015/Wolchok 2017)* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (podtyp IIA)). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych – ekspresja genu PD-L1, obecność/brak mutacji w genie BRAF oraz obecność przerzutów. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.

Pierwszorzędnym, złożonym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS). Zgodnie z kryteriami wiarygodności *Cochrane Collaboration* zastosowana metodyka badania pozwala na redukcję lub uniknięcie błędów selekcji (*selection bias*) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędów przeprowadzenia (*performance bias*), błędów pomiaru (*detection bias*) oraz błędów związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*). Badanie otrzymało 7 na 7 możliwych do zdobycia punktów według powyższych wytycznych, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność.

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza efektywności klinicznej

W opinii autorów przeglądu - testowano hipotezę *superiority* dla porównania NIWO+IPI lub NIWO względem IPI w przypadku głównego, złożonego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od objawów choroby (PFS).

Ocenę pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w pełnej populacji chorych włączonych do badania, zgodnie z regułą ITT. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono, u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Przyczyny przerwania udziału w badaniu *CheckMate 067* zostały dokładnie opisane.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badanie kliniczne jest wysoka.

11. WYNIKI KOŃCOWE ORAZ WNIOSKI

Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno prospektywne randomizowane badanie kliniczne *CheckMate 067*, którego wyniki zostały przedstawione w publikacji *Larkin 2015*. Badanie *CheckMate 067* jest badaniem o najwyższym poziomie wiarygodności (7 punktów wg *Cochrane Collaboration*), w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem w porównaniu z monoterapią ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w tym w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5% [15].

W wyniku aktualizacji wyszukiwania, odnaleziono publikację *Wolchok 2017*, przedstawiającą wyniki efektywności klinicznej badania *CheckMate 067* w docelowej populacji pacjentów podczas dłuższego niż przedstawiony w publikacji *Larkin 2015* okresu obserwacji, wynoszącego 35,7-38 miesięcy (mediana).

Mając na uwadze zasady postępowania diagnostycznego - terapeutycznego w leczeniu czerniaków skóry, pochodzące z 2016 roku, powszechną praktykę kliniczną w Polsce, jak również finansowane ze środków publicznych wskazanie do terapii ipilimumabem, niniejszy lek (IPI), nie stanowi odpowiedniego komparatora dla leczenia skojarzonego NIWO+IPI. W związku z powyższym grupa pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 067*, leczonych IPI, nie została poddana ocenie.

W związku z powyższym komparator dla terapii NIWO+IPI stanowi niwolumab. Zasadność niniejszego podejścia potwierdza fakt, iż obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [5], którą w niniejszym przeglądzie stanowi niwolumab.

Wyniki efektywności klinicznej NIWO+IPI vs NIWO

W badaniu *CheckMate 067*, bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIWO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

Należy podkreślić, iż autorzy badania *CheckMate 067* wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawili w zależności od rozpatrywanego punktu końcowego, jak również okresu obserwacji w populacji z ekspresją PD-L1 < 5%, w populacji ogółem oraz wśród pacjentów z obecnością /bez mutacji w genie BRAF.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono z uwzględnieniem okresów obserwacji uwzględnionych:

- w publikacji *Larkin 2015*, w której mediana okresu obserwacji wynosi od 12,2 do 12,5 miesiąca (w zależności od stosowanej interwencji) [database lock -17 luty 2015 roku] [15]; i/lub
- w formie prezentacji *Wolchok 2016*, zaprezentowane podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego (*American Society of Clinical Oncology; ASCO 2016, Chicago*) [18]. Wyniki przedstawione w prezentacji dotyczą dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego minimum 18 miesięcy (mediana obserwacji: 20,7 miesiąca) [database lock- listopad 2015]; i/lub
- W publikacji *Wolchok 2017*, podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (mediana obserwacji w grupie NIWO+IPI wynosiła 38 msc. oraz 35,7 msc. w grupie NIWO) [database lock- maj 2017].

Terapia skojarzona NIWO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5% jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIWO.

Przeżycie całkowite (overall survival)

W publikacji *Wolchok 2017*, prezentującej wyniki badania *CheckMate 067*, przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy. Należy podkreślić, iż mediana obserwacji w grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI wynosiła 38 miesięcy, natomiast wśród osób stosujących monoterapię NIWO wyniosła 35,7 miesiąca [database lock- maj 2017].

Populacja: PD-L1 < 5%

Wskaźnik przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI wynosi 56% w porównaniu do 49% pacjentów w grupie kontrolnej, leczonej niwolumabem (dane odczytane z wykresu).

Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W przypadku pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii wyniosła 35,9 miesiąca. Obliczony przez autorów badania *CheckMate 067* hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5% wynosi 0,82 (95% CI: 0,2; 1,08), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI redukuje o 18% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Populacja: ogółem

Współczynnik 3 oraz 4-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI w populacji ogółem wynosi kolejno 64% oraz 58%, natomiast wśród pacjentów leczonych NIWO jest niższy i wynosi odpowiednio 59% oraz 52%.

Wśród pacjentów w populacji ogółem, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W przypadku pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii wyniosła 37,6 miesiąca.

Obliczony pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite w populacji ogółem wynosi 0,85 [95% CI: 0,68; 1,07]. Terapia NIWO+IPI redukuje o 15% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Uzyskany wynik nie osiągnął jednak poziomu istotności statystycznej.

Populacja: BRAF (+)/BRAF (-)

Wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF [BRAF (+)], leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jak również niwolumabem w monoterapii mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Obliczony pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite w populacji BRAF (+) wynosi 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07). Terapia NIWO+IPI redukuje o 31% względem grupy kontrolnej (NIWO) ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Uzyskany wynik nie osiągnął jednak poziomu istotności statystycznej.

W grupie pacjentów BRAF (-), leczonych NIWO+IPI obserwowano dłuższą niż w grupie stosującej monoterapię NIWO medianę przeżycia całkowitego (39,1 msc. vs 35,8 msc.).

Hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite w populacji BRAF (-) wynosi 0,94. Sposób przedstawienia wyników dla niniejszej populacji, nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji dotyczących ryzyka względnego. Mając na uwadze graficzny sposób przedstawienia danych, należy wnioskować, iż obliczony hazard względny nie jest istotny statystycznie (w oparciu o graficzną interpretację wyniku).



Terapia skojarzona NIWO+IPI jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie przeżycia całkowitego (OS) zarówno w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem oraz w populacji BRAF (+)/BRAF (-), w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIWO. Należy podkreślić, iż

w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5% odnotowano korzystniejsze niż w populacji ogółem wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.

Przeżycie bez progresji choroby (progression free survival)

Przeżycie bez progresji choroby (PFS), autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, jak również w populacji ogółem oraz wśród pacjentów z obecnością/brakiem mutacji w genie BRAF.

Populacja: PD-L1 < 5%

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, leczonych NIWO+IPI obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby względem monoterapii NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej kolejno [redacted], 20,7 msc. oraz 35,7-38 msc. o odpowiednio [redacted], 26% [HR=0,74 (95% CI: 0,58; 0,96)] oraz 22% [HR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,96)]. Wyniki są znamienne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIWO+IPI vs NIWO), mediana PFS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji wynosi prawie rok (11,1-11,5 miesiąca). Uzyskane wyniki przekładają się bezpośrednio na wydłużenie mediany czasu do progresji choroby w grupie NIWO+IPI w porównaniu do monoterapii NIWO o odpowiednio 5,9 i 5,8 oraz 4,6 miesiąca.

Zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI w populacji pacjentów z PD-L1 < 5%, istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z monoterapią nivolumabem.

Populacja: ogółem

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, mediana przeżycia bez progresji choroby w populacji ogółem, wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest dłuższa i wynosi 11,5 miesiąca w porównaniu z pacjentami stosującymi NIWO (4,6 miesiąca).

Współczynnik 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI w populacji ogółem wynosi 39% oraz 32% wśród pacjentów leczonych NIWO.

W populacji ogółem, leczonych NIWO+IPI obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby względem monoterapii NIWO podczas mediany obserwacji wynoszącej kolejno 12,2-12,5 msc., 20,7 msc. oraz 35,7-38 msc. o odpowiednio 26% [HR=0,74 (95%CI: 0,60; 0,92)], 24% [HR=0,76 (95% CI: 0,60; 0,92)] oraz 22% [HR=0,78 (95%CI: 0,64; 0,96)]. Wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Populacja: BRAF (+/-)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowany istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby w populacji pacjentów z BRAF (-) we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Należy jednak podkreślić, iż uzyskane w badaniu *CheckMate 067* wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Zastosowanie leczenia NIWO+IPI w populacji pacjentów BRAF (+) korzystnie wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby we wszystkich ocenianych okresach obserwacji. Hazardy względne wystąpienia progresji choroby podczas [redacted], jak również 35,7-38-miesięcznej obserwacji wynoszą kolejno [redacted] oraz 0,59 (95%CI: brak danych) oraz są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI. Podczas najdłuższego analizowanego okresu obserwacji tj. 35,7-38 miesięcy, mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych opcji terapeutycznych.

3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii

➤ Populacja: ogółem

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano znacznie wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej NIWO odsetek pacjentów, u których obserwowano 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii (59% vs 45%).

Obliczony iloraz szans dla punktu końcowego 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii wynosi 1,76 (95% CI: 1,28; 2,41), co oznacza, iż szansa wystąpienie niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem stanowi 176% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (*objective response*)

Obiektywną odpowiedź na leczenie autorzy badania *CheckMate 067* analizowali w populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, jak również w populacji ogółem.

Populacja: PD-L1 < 5%

12,2-12,5-miesięczna terapia NIWO+IPI związana jest z wyższą częstością występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej NIWO (54,8% vs 41%).

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest wyższa i wynosi 56% w porównaniu do 42% w grupie pacjentów leczonych NIWO.

Zarówno podczas 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia, obliczone ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynoszą kolejno 1,72 (95% CI: 1,14; 2,58) oraz 1,78 (95%CI: 1,21; 2,63), co oznacza, iż szansa wystąpienie niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest wyższa i stanowi odpowiednio 172% oraz 178% analogicznej szansy w grupie NIWO. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIWO+IPI.

Iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie podczas 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia wynosi 1,62 (95% CI: 1,06; 2,46) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Populacja: ogółem

12,2-12,5-miesięczna terapia NIWO+IPI związana jest z wyższą częstością występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej NIWO (57,6% vs 43,7%).

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest wyższa i wynosi 58% w porównaniu do 44% w grupie pacjentów leczonych NIWO.



Obliczone ilorazy szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem podczas 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcznego okresu leczenia wynoszą 1,76 (95% CI: 1,26; 2,44) oraz 1,76 (95% CI: 1,28; 2,41). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia progresji choroby podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 msc. oraz 35,7-38 msc. wynoszą kolejno 0,48 (95% CI: 0,34; 0,70) oraz 0,50 (95% CI: 0,35; 0,70), co oznacza, iż szansa

wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI jest niższa i stanowi odpowiednio 48% oraz 50% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO+IPI.

Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5;13) oraz 7 (95% CI: 5; 14), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez odpowiednio 12,2-12,5 oraz 35,7-38 miesięcy można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku progresji choroby.



Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż wśród pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, zarówno w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, jak również w populacji ogółem podczas 12,2-12,5 oraz 35,7-38-miesięcznego okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej NIWO+IPI, przedstawione w badaniu *CheckMate 067* dotyczą populacji ogółem, bez wyodrębnienia populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowanych interwencji (NIWO+IPI vs NIWO), w zależności od analizowanego punktu końcowego przedstawiono podczas 12,2-12,5 msc., 20,7 msc., jak również 35,7-38-miesięcznego okresu obserwacji.

- Zastosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI skutkuje istotnie statystycznie niższą niż wśród pacjentów leczonych NIWO częstością utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby.
- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów (NIWO+IPI vs NIWO) odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania w stopniu I-IV zarówno podczas 12,2-12,5, 20,7, jak również 35,7-38 miesięcy obserwacji. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów stosujących NIWO.
- Podczas krótszego okresu obserwacji (12,2-12,5 miesiąca), pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIWO+IPI vs NIWO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:
 - zmęczenia w stopniu I-IV;
 - świądu, nudności, gorączki, zmniejszenia apetytu, niedoczynności tarczycy oraz duszności występujących w stopniu III-IV;
 - bólu stawów oraz bólu głowy w I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia.

W okresie obserwacji wynoszącym 35,7-38 miesięcy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- zmęczenie, wysypka w stopniu I-IV;
- świąd, nudności, gorączka, zmniejszenie apetytu, niedoczynność tarczycy w stopniu III-IV;
- bóle stawów, bóle głowy, duszność w stopniu I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych jest zbliżony zarówno podczas krótszego, jak również dłuższego okresu obserwacji. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o

potencjalnie immunologicznej etiologii (stopeń I-IV), zarówno wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI, jak również NIWO należały wysypka, świąd oraz biegunka.

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii skojarzonej NIWO w dawce 1 mg/kg wraz z IPI w dawce 3 mg/kg masy ciała należą: wysypka, świąd, biegunka, zapalenie jelita grubego, zmęczenie, gorączka oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii skojarzonej NIWO w dawce 1 mg/kg wraz z IPI w dawce 3 mg/kg masy ciała należą: wysypka, świąd, biegunka, zapalenie jelita grubego, zmęczenie, gorączka oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem związane jest z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego. W związku z powyższym opracowano szczegółowy algorytm właściwego postępowania terapeutycznego w przypadku pojawienia się poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W oparciu o informacje przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ocenianej interwencji NIWO+IPI [29], po zastosowaniu odpowiedniego leczenia doraźnego lub modyfikacji terapii, częstość lub stopień nasilenia immunologicznych zdarzeń niepożądanych uległ poprawie.

Wnioski końcowe

Terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab jest pierwszą i jedyną zatwierdzoną kombinacją dwóch cząsteczek immunokompetentnych dostępną dla pacjentów z zaawansowanym czerniakiem na terenie Unii Europejskiej. Najnowsze wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują, że w świetle aktualnych badań klinicznych terapia skojarzona zawierająca lek z grupy anty-PD-1 (niwolumab) oraz anty-CTLA-4 (ipilimumab) jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych.

Na podstawie wyników zaprezentowanych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Zastosowanie terapii skojarzonej skutkuje uzyskaniem wysokiego odsetka pacjentów w zakresie przeżycia całkowitego, zarówno w krótkim, jak i dłuższym horyzoncie czasowym. Ponadto, leczenie niwolumab + ipilimumab wykazuje wyższość nad monoterapią w zakresie kluczowych, istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak: przeżycie bez progresji choroby oraz występowanie odpowiedzi na leczenie. Co więcej, charakteryzuje się lepszymi wynikami w porównaniu do monoterapii niwolumambem dla populacji pacjentów bez ekspresji i z niską ekspresją PD-L1 (<5%).

Dodatkowo, zaobserwowano, iż wśród pacjentów, którzy przerwali wcześniej niż planowano terapię NIWO+IPI z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w dalszym ciągu obserwowano korzyści kliniczne związane z terapią NIWO+IPI.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania – niwolumab +ipilimumab

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (28.09.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	724
2.	"NIWolumab" [Supplementary Concept]	198
3.	MDX 1106	724
4.	MDX-1106	724
5.	MDX1106	0
6.	ONO-4538	724
7.	ONO 4538	724
8.	ONO4538	0
9.	BMS-936558	731
10.	BMS 936558	731
11.	BMS936558	0
12.	Opdivo	725
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	732
14.	ipilimumab	1577
15.	"ipilimumab" [Supplementary Concept]	801
16.	MDX-CTLA-4	6132
17.	Yervoy	1578
18.	MDX 010	1582
19.	MDX010	1577
20.	MDX-010	1582
21.	BMS 734016	3
22.	BMS734016	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	MDX 101	13
24.	MDX101	0
25.	strentarga	0
26.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR# 25	6143
27.	#13 AND #26	307

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (28.09.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	2509
2.	'NIWolumab'/exp OR NIWolumab	2509
3.	MDX 1106	266
4.	MDX-1106	256
5.	MDX1106	1
6.	ONO-4538	159
7.	ONO 4538	157
8.	ONO4538	0
9.	BMS-936558	388
10.	BMS 936558	388
11.	BMS936558	1
12.	Opdivo	164
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2536
14.	ipilimumab	5830
15.	ipilimumab OR 'ipilimumab'/exp	5830
16.	MDX-CTLA-4	4
17.	Yervoy	521

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	MDX 010	303
19.	MDX010	44
20.	MDX-010	277
21.	BMS 734016	21
22.	BMS734016	1
23.	MDX 101	131
24.	MDX101	0
25.	strentarga	0
26.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR# 25	5962
27.	#13 AND #26	1502

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (28.09.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	80
2.	MDX 1106	3
3.	MDX-1106	3
4.	MDX1106	0
5.	ONO-4538	3
6.	ONO 4538	3
7.	ONO4538	0
8.	BMS-936558	6
9.	BMS 936558	6
10.	BMS936558	0
11.	Opdivo	11
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	83
13.	ipilimumab	184

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	MDX-CTLA-4	0
15.	Yervoy	10
16.	MDX 010	6
17.	MDX010	9
18.	BMS 734016	0
19.	BMS734016	0
20.	MDX 101	1
21.	MDX101	0
22.	strentarga	0
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	188
24.	#12 AND #23	28

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie CRD(28.09.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	25
2.	MDX 1106	0
3.	MDX-1106	0
4.	MDX1106	0
5.	ONO-4538	0
6.	ONO 4538	0
7.	ONO4538	0
8.	BMS-936558	0
9.	BMS 936558	0
10.	BMS936558	0
11.	Opdivo	11
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	ipilimumab	26
14.	MDX-CTLA-4	0
15.	Yervoy	9
16.	MDX 010	1
17.	MDX010	0
18.	BMS 734016	0
19.	BMS734016	0
20.	MDX 101	0
21.	MDX101	0
22.	strentarga	0
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	27
24.	#12 AND #23	1

12.2. Aktualizacja strategii wyszukiwania niwolumab +ipilimumab

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (05.12.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	1677
2.	"NIWolumab" [Supplementary Concept]	556
3.	MDX 1106	1677
4.	MDX-1106	1677
5.	MDX1106	0
6.	ONO-4538	1677
7.	ONO 4538	1677
8.	ONO4538	0
9.	BMS-936558	1684
10.	BMS 936558	1684

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	BMS936558	0
12.	Opdivo	725
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1686
14.	ipilimumab	2105
15.	"ipilimumab" [Supplementary Concept	1062
16.	MDX-CTLA-4	7218
17.	Yervoy	2107
18.	MDX 010	2107
19.	MDX010	2106
20.	MDX-010	2110
21.	BMS 734016	3
22.	BMS734016	1
23.	MDX 101	2105
24.	MDX101	0
25.	strentarga	0
26.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	7221
27.	#13 AND #26 Filters: Publication date from 2016/09/28	281

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (05.12.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	5972
2.	'NIWolumab'/exp OR NIWolumab	5972
3.	MDX 1106	292
4.	MDX-1106	289
5.	MDX1106	3
6.	ONO-4538	182
7.	ONO 4538	185
8.	ONO4538	0
9.	BMS-936558	440
10.	BMS 936558	440
11.	BMS936558	1
12.	Opdivo	344
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	6006
14.	ipilimumab	8211
15.	ipilimumab OR 'ipilimumab'/exp	8211
16.	MDX-CTLA-4	4
17.	Yervoy	624
18.	MDX 010	326
19.	MDX010	47
20.	MDX-010	295
21.	BMS 734016	27
22.	BMS734016	1
23.	MDX 101	142
24.	MDX101	0
25.	strentarga	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
26.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	8361
27.	#13 AND #26 AND [28-09-2016]/sd NOT [5-12-2017]/sd	1581

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (05.12.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	505
2.	MDX 1106	4
3.	MDX-1106	4
4.	MDX1106	1
5.	ONO-4538	11
6.	ONO 4538	11
7.	ONO4538	1
8.	BMS-936558	13
9.	BMS 936558	13
10.	BMS936558	1
11.	Opdivo	19
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	507
13.	ipilimumab	490
14.	MDX-CTLA-4	0
15.	Yervoy	11
16.	MDX 010	6
17.	MDX010	9
18.	BMS 734016	0
19.	BMS734016	0
20.	MDX 101	1
21.	MDX101	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	strentarga	0
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	494
24.	#12 AND #23; publication Year from 2016	153

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (05.12.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWOLumab	43
2.	MDX 1106	0
3.	MDX-1106	0
4.	MDX1106	0
5.	ONO-4538	0
6.	ONO 4538	0
7.	ONO4538	0
8.	BMS-936558	0
9.	BMS 936558	0
10.	BMS936558	0
11.	Opdivo	12
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	43
13.	ipilimumab	31
14.	MDX-CTLA-4	0
15.	Yervoy	11
16.	MDX 010	1
17.	MDX010	0
18.	BMS 734016	0
19.	BMS734016	0
20.	MDX 101	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	MDX101	0
22.	strentarga	0
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	32
24.	#12 AND #23	4

12.3. Strategia wyszukiwania publikacji-analiza pośrednia

12.3.1. Strategia wyszukiwania – pembrolizumab

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (04.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pembrolizumab	1221
2.	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	423
3.	lambrolizumab	1228
4.	Keytruda	1226
5.	MK-3475	1228
6.	(((pembrolizumab) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR lambrolizumab) OR Keytruda) OR MK-3475	1239
7.	melanoma	117045
8.	"Melanoma"[Mesh]	84903
9.	(melanoma) OR "Melanoma"[Mesh]	117045
10.	(((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])) AND (((pembrolizumab) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR lambrolizumab) OR Keytruda) OR MK-3475)	554
11.	(((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])) AND (((pembrolizumab) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR lambrolizumab) OR Keytruda) OR MK-3475) Filters: Randomized Controlled Trial	9

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (05.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pembrolizumab	5008
2.	'pembrolizumab'/exp	4833
3.	lambrolizumab	94
4.	keytruda	356
5.	'mk-3475'	535
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5038
7.	melanoma	175928
8.	'melanoma'/exp	138938
9.	#7 OR #8	176290
10.	#6 AND #9	2342
14.	#10 AND #12 AND [randomized controlled trial]lim	66

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (04.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pembrolizumab	386
2.	lambrolizumab	3
3.	Keytruda	12
4.	MK-3475	30
5.	#1 or #2 or #3 or #4	391
6.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1325
7.	melanoma	3973
8.	#6 or #7	3975
9.	#8; clinical trial	125

12.3.2. Strategia wyszukiwania – dabrafenib + trametinib

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (04.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dabrafenib	692
2.	dabrafenib" [Supplementary Concept]	317
3.	GSK 2118436	692
4.	GSK2118436	699
5.	GSK-2118436	692
6.	(((dabrafenib) OR "dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR GSK 2118436) OR GSK2118436) OR GSK-2118436	699
7.	trametinib	641
8.	"trametinib" [Supplementary Concept]	284
9.	JTP 74057	642
10.	JTP74057	641
11.	JTP-74057	642
12.	GSK 1120212	641
13.	GSK1120212	654
14.	GSK-1120212	641
15.	(((((((trametinib) OR "trametinib" [Supplementary Concept]) OR JTP 74057) OR JTP74057) OR JTP-74057) OR GSK 1120212) OR GSK1120212) OR GSK-1120212	654
16.	(((((((((((trametinib) OR "trametinib" [Supplementary Concept]) OR JTP 74057) OR JTP74057) OR JTP-74057) OR GSK 1120212) OR GSK1120212) OR GSK-1120212)) AND (((dabrafenib) OR "dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR GSK 2118436) OR GSK2118436) OR GSK-2118436	348
17.	(((((((((((((((trametinib) OR "trametinib" [Supplementary Concept]) OR JTP 74057) OR JTP74057) OR JTP-74057) OR GSK 1120212) OR GSK1120212) OR GSK-1120212)) AND (((dabrafenib) OR "dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR GSK 2118436) OR GSK2118436) OR GSK-2118436))) AND ((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])	294
18.	(((((((((((((((((((trametinib) OR "trametinib" [Supplementary Concept]) OR JTP 74057) OR JTP74057) OR JTP-74057) OR GSK 1120212) OR GSK1120212) OR GSK-1120212)) AND (((dabrafenib) OR "dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR GSK 2118436) OR GSK2118436) OR GSK-2118436))) AND ((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh]) Filters: Randomized Controlled Trial	15

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (05.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dabrafenib	2735
2.	'dabrafenib'/exp	2611
3.	'gsk 2118436'	261
4.	'gsk2118436'	105
5.	'gsk-2118436'	261
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2758
7.	trametinib	2894
8.	'trametinib'/exp	2820
9.	'jtp 74057'	23
10.	'jtp74057'	0
11.	'jtp-74057'	23
12.	'gsk 1120212'	308
13.	'gsk1120212'	164
14.	'gsk-1120212'	308
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2914
16.	#6 AND #15	1662
17.	melanoma	175928
18.	'melanoma'/exp	138938
19.	#17 OR #18	176290
20.	#16 AND #19	1360
21.	#16 AND #19 AND [randomized controlled trial]/lim	42

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (04.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dabrafenib	121
2.	GSK 2118436	0
3.	GSK2118436	1
4.	GSK-2118436	0
5.	#1 OR #2 OR #3OR #4	121
6.	trametinib	133
7.	JTP 74057	0
8.	JTP74057	0
9.	JTP-74057	0
10.	GSK 1120212	0
11.	GSK1120212	4
12.	GSK-1120212	0
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	134
14.	#5 AND #13	92
15.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1325
16.	melanoma	3973
17.	#15 OR #16	3975
18.	#14 AND #17	80
19.	dabrafenib and trametinib; clinical trial	92

12.3.3. Strategia wyszukiwania – wemurafenib+kobimetynib

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (08.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	wemurafenib	1713
2.	"wemurafenib" [Supplementary Concept]	957
3.	N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide	1
4.	1-propanesulfonamide, N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)-	1
5.	Zelboraf	1713
6.	R05185426	1713
7.	RG7204	1715
8.	RG-7204	1713
9.	PLX4032	1749
10.	PLX 4032	1719
11.	((((((((wemurafenib) OR "wemurafenib" [Supplementary Concept]) OR N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide) OR 1-propanesulfonamide, N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)-) OR Zelboraf) OR R05185426) OR RG7204) OR RG-7204) OR PLX4032) OR PLX 4032	1755
12.	Cobimetinib	129
13.	"GDC-0973" [Supplementary Concept]	54
14.	XL518	63
15.	((Cobimetinib) OR "GDC-0973" [Supplementary Concept]) OR XL518	129
16.	melanoma	117101
17.	"Melanoma"[Mesh]	84939
18.	(melanoma) OR "Melanoma"[Mesh]	117101
19.	(((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])) AND (((((((((((wemurafenib) OR "wemurafenib" [Supplementary Concept]) OR N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide) OR 1-propanesulfonamide, N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)-) OR Zelboraf) OR R05185426) OR RG7204) OR RG-7204) OR PLX4032) OR PLX 4032)) AND (((Cobimetinib) OR "GDC-0973" [Supplementary Concept]) OR XL518)	75

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	((((((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])) AND (((((((((vemurafenib) OR "vemurafenib" [Supplementary Concept]) OR N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide) OR 1-propanesulfonamide, N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)-) OR Zelboraf) OR R05185426) OR RG7204) OR RG-7204) OR PLX4032) OR PLX 4032)) AND (((Cobimetinib) OR "GDC-0973" [Supplementary Concept]) OR XL518))) AND ((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])	75
21.	((((((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh])) AND (((((((((vemurafenib) OR "vemurafenib" [Supplementary Concept]) OR N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide) OR 1-propanesulfonamide, N-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)-) OR Zelboraf) OR R05185426) OR RG7204) OR RG-7204) OR PLX4032) OR PLX 4032)) AND (((Cobimetinib) OR "GDC-0973" [Supplementary Concept]) OR XL518))) AND ((melanoma) OR "Melanoma"[Mesh]) Filters: Randomized Controlled Trial	3

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (09.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vemurafenib	6015
2.	'vemurafenib'/exp	5805
3.	'n-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)carbonyl)-2,4- difluorophenyl)propane-1-sulfonamide'	1
4.	'1-propanesulfonamide, n-(3-((5-(4-chlorophenyl)-1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3- yl)carbonyl)-2,4-difluorophenyl)-'	0
5.	zelboraf	438
6.	'r05185426'	1
7.	rg7204	60
8.	'rg-7204'	86
9.	plx4032	407
10.	'plx 4032'	753
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6056
12.	cobimetinib	682
13.	'gdc-0973'/exp	663
14.	'xl518'	6

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	#12 OR #13 OR #14	682
16.	melanoma	176083
17.	'melanoma'/exp	139042
18.	#16 OR #17	176445
19.	#11 AND #15 AND #18	408
20.	#11 AND #15 AND #18 AND [randomized controlled trial]/lim	13

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (08.01.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vemurafenib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	142
2.	N- (3- ((5- (4-chlorophenyl) -1H-pyrrolo (2,3-b) pyridin-3-yl) carbonyl) -2,4- difluorophenyl) propane-1-sulfonamide	0
3.	zelboraf	6
4.	R05185426	0
5.	RG7204	4
6.	RG-7204	1
7.	PLX4032	7
8.	PLX 4032	1
9.	#1 or #2 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	145
10.	cobimetinib	49
11.	"GDC-0973"	2
12.	XL518	0
13.	#11 or #12 or #13	50
14.	melanoma	3973
15.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1325
16.	#15 or #16	3975
17.	#10 and #14 and 17	8

12.4. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [6]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową 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)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CheckMate 067 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” CheckMate 067

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Wysokie (-)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Wysokie (-)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niejasne (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 53. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [9, 10]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹ dla prac, które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodność/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma				

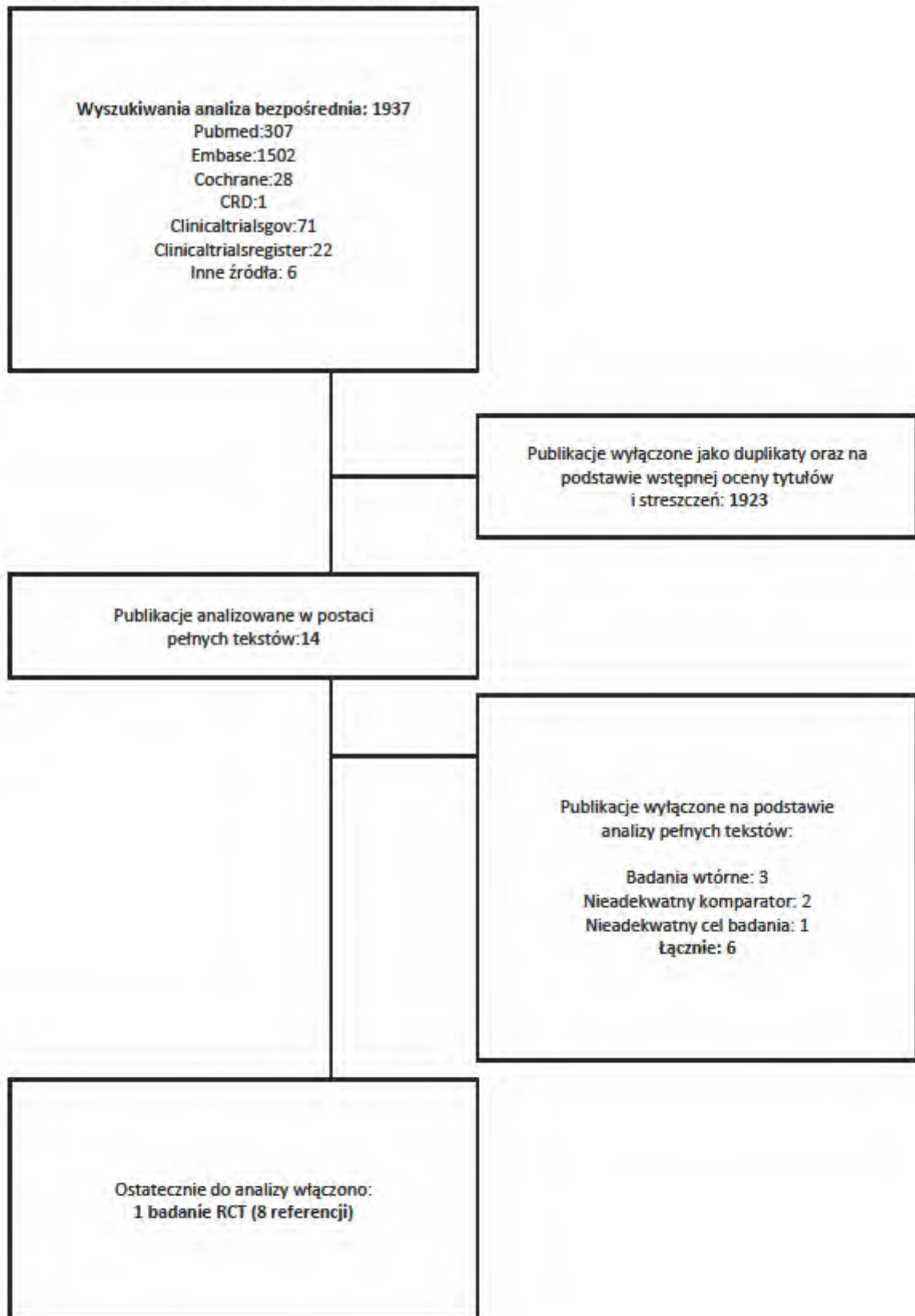
Tabela 54. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Abdel-Rahman 2016* w oparciu o skalę AMSTAR [9, 10]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „a priori”?	+			
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?	+			

3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów kluczowych?	-
4. Czy badania były wyszukiwane niezależnie od statusu publikacji – tj. czy włączono tzw. szarą literaturę (raporty nieopublikowane, abstrakty konferencyjne, dysertacje naukowe lub dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych)?	-
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?	+
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+
7. Czy przeprowadzono i przedstawiono wyniki oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	-
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	-
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	+
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (ang. <i>publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*) *jeśli w przeglądzie zaznaczono, że ryzyko błędu nie mogło zostać oszacowane z uwagi na małą liczbę włączonych badań (<10) należy przyznać punkt;	-
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)	+
Suma	6/11 (umiarkowana wiarygodność)

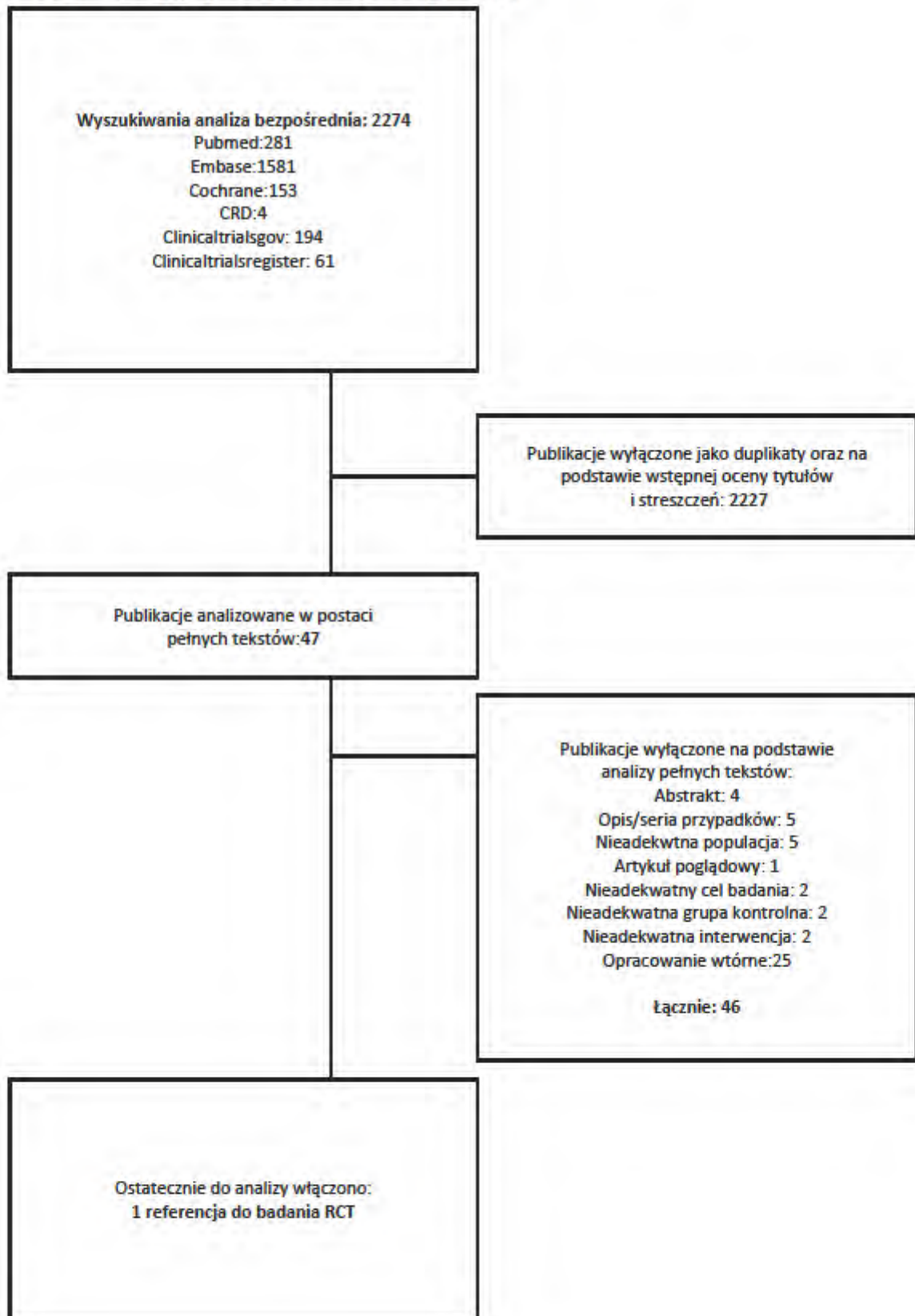
12.5. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



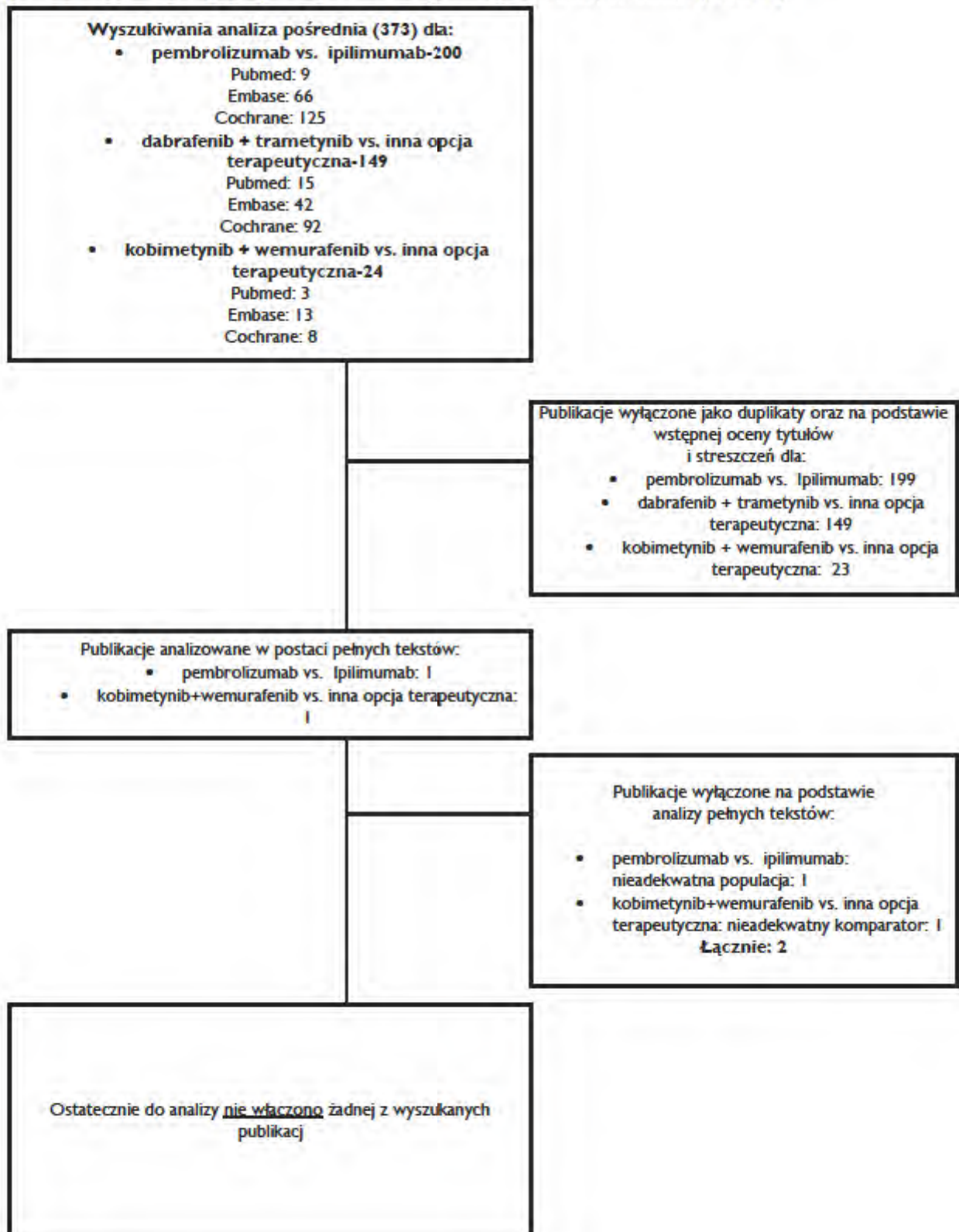
12.6. Diagram wyszukiwania publikacji-aktualizacja

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



12.7. Diagram wyszukiwania publikacji-analiza pośrednia

Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji do analiz pośrednich (PRISMA)



12.8. Formularze ekstrakcji danych

12.8.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

12.8.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

12.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

12.8.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

12.8.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

12.8.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru	Końcowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna na różnicy zmian między grupami (p)
				średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka

1. Pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) znak AT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 roku.
2. Projekt programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą, nieopublikowane).
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
4. 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.).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
6. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
7. ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 < 5% - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2018 (praca nieopublikowana).
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
9. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7:10
10. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62(10):1013–20.
11. 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.
12. Newcombe R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
13. 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).

13.2. Przeglądy systematyczne

14. Abdel-Rahman OI. PD-L1 expression and outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: a meta-analysis. *Immunotherapy*. 2016 Sep;8(9) 1081-9. doi: 10.2217/imt-2016-0025.

13.3. Badania włączone do analizy głównej

Badanie CheckMate 067

15. Larkin J. et al. Combined Niwolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015



19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505?term=01844505&rank=1>.
20. Wolchok JD. et al. Overall Survival with Combined Niwolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11.

Inne źródła dotyczące wyników badania CheckMate 067



13.4. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

23. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
24. 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.).
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
26. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 27-12-2017 r.]
27. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 27-12-2017 r.]
28. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 27-12-2017 r.]
29. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Opdivo® (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf)
30. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Yervoy® (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)
31. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s024lbl.pdf (dane dostępne w dniu 27.12.2017r.)
32. <http://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/niwolumab%20and%20ipilimumab> (dane dostępne w dniu 27.12.2017r.)
33. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003985/WC500189768.pdf (dane dostępne w dniu 28.12.2017r.)
34. EPAR for publication. OPDIVO. International non-proprietary name: NIWOLumab.1 April 2016, EMA/CHMP/7215704/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (dane dostępne w dniu 03.08.2016r.).

36. Postow M. et al. NIWOLumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.

38. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., i wsp. Niwolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.*; 2013 Jul 11;369; 2; 122-133.

42. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Chesney J, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Walker D, Bhore R, Larkin J, Postow MA. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Niwolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3807-3814. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2289. Epub 2017 Aug 25

13.5. Ograniczenia i dyskusja

43. Larkin J. at all. Combined NIWOLumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015

45. Rutkowski P., Wysocki J. i wsp. Czerniaki skóry- zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku.
46. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab-pytania do ekspertów klinicznych (ICD-10 C43) – Instytut Arcana, Kraków 2016 (dane nieopublikowane).

47. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab-pytania do ekspertów klinicznych (ICD-10 C43) – Instytut Arcana, Kraków 2018 (dane nieopublikowane).
48. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined NIWOLumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep 9
49. [redacted] Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2018 (praca nieopublikowana).
50. Wolchok JD. et al. Overall Survival with Combined Niwolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11.
51. EUnethTA Guidelines. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. Amended Nov 2015.
52. Kordecka A., Walkiewicz E. Łazowska M. i wsp., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Kraków 2017
53. Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683–691.
54. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf (dostęp 19.12.2017).
55. FDA. Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (dostęp 19.12.2017).

13.6. Badania wyłączone z analizy głównej

Nieadekwatny cel badania

56. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., i wsp. NIWOLumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.*; 2013 Jul 11;369; 2; 122-133.

Nieadekwatny komparator

57. Postow M. et al. NIWOLumab and ipilimumab versus ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.
58. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined NIWOLumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep 9 (nieadekwatny komparator).

Opracowanie wtórne

59. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X. The efficacy and safety of NIWOLumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *Onco Targets Ther.* 2016 Mar 16;9:1571-8.
60. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and NIWOLumab in oncology. *Ann Pharmacother.* 2015 Aug;49(8):907-37.
61. Spain L, Larkin J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and NIWOLumab in the management of advanced melanoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):389-96.

13.6.1. Badania wyłączone z analizy głównej-aktualizacja wyszukiwania

Abstrakt

62. Friedman CF, Horvat TZ, Minehart J, Panageas K, Callahan MK, Chapman PB, Momtaz P, Postow MA, Shoushtari AN, Wolchok JD, Lichtman SM: Efficacy and safety of checkpoint blockade for treatment of advanced melanoma (mel) in patients (pts) age 80 and older (80+). *Journal of clinical oncology* 2016;34(15). (nieadekwatna populacja).
63. Khushalani NI, Kim Y, Gibney GT, Kudchadkar RR, Eroglu Z, Markowitz J, Czupryn MP, Thebeau MS, McCormick L, Richards A, Weber JS: Adjuvant NIWOLumab (NIWO) plus ipilimumab (IPI) for resected high-risk stages IIIc/IV melanoma (MEL). *Journal of clinical oncology* 2016;34.
64. Hodi FS, Postow MA, Chesney JA, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala S, Shaheen MF, Ernstoff MS, Minor DR, Salama AK, Taylor MH, Ott PA, Jiang J, Gagnier P, Wolchok JD: Overall survival in patients with advanced melanoma (MEL) who discontinued treatment with NIWOLumab (NIWO) plus ipilimumab (IPI) due to toxicity in a phase II trial (CheckMate 069). *Journal of clinical oncology Conference : 2016 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO 2016.* 2016;34.
65. Robert C, Larkin J, Ascierto PA, Long GV, Hassel JC, Schadendorf D, Hodi FS, Lebbe C, Grob J-J, Grossmann K, Wagstaff J, Chesney J, Hogg D, Bechter O, Marquez-Rodas I, Favlick AC, Walker D, Bhorre R, Postow MA, Wolchok JD:

Characterisation of complete responses (CRS) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of NIWolumab (NIWO) and ipilimumab (IPI), NIWO, or IPI alone. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2017;13:136-137.

Seria przypadków/opis przypadku

66. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, Suijkerbuijk KPM, Azevedo S, Li H, Reshef D, Avila A, Reardon DA: Neurologic Serious Adverse Events Associated with NIWolumab Plus Ipilimumab or NIWolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist* 2017;22:709-718.
67. Gu Y, Menzies AM, Long GV, Fernando S.L, Herkes G: Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci* 2017;45:14-17.
68. Spain L, Walls G, Messiou C, Turajlic S, Gore M, Larkin J: Efficacy and toxicity of rechallenge with combination immune checkpoint blockade in metastatic melanoma: a case series. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66:113-117. (opis serii przypadków).
69. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, Riella LV: Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* 2016;9:411-417.
70. Brouwer NJ, Haanen JBAG, Jager MJ: Development of Ocular Rosacea following Combined Ipilimumab and NIWolumab Treatment for Metastatic Malignant Skin Melanoma. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3:188-192.

Nieadekwatna populacja

71. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, Schlaak M, Heinzerling L, Krackhardt AM, Loquai C, Markovic SN, Joseph RW, Markey K, Utikal JS, Weishaupt C, Goldinger SM, Sondak VK, Zager JS, Schadendorf D, Khushalani NI: Ipilimumab alone or in combination with NIWolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;75:47-55.
72. Rozeman EA, Blank CU, Akkooi ACJ, Kvistborg P, Fanchi L, Thienen JV, Stegenga B, Lamon B, Haanen JBAG, Schumacher T: Neoadjuvant ipilimumab + NIWolumab (IPI+NIWO) in palpable stage III melanoma: updated data from the OpACIN trial and first immunological analyses. *Journal of clinical oncology Conference : 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO United states* 2017;35.
73. Hogg D, Chapman PB, Sznol M, Lao CD, Gonzalez R, Daniels GA, Smylie M, Kudchadkar RR, Thompson JA, Sharfman WH, Atkins MB, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Hodi FS: Overall survival (OS) analysis from an expanded access program (EAP) of NIWolumab (NIWO) in combination with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (MEL). *Journal of clinical oncology Conference : 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO United states* 2017;35.
74. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion S, V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, Dummer R, Hill A, Taylor F, Sabater J, Walker D, Kotapati S, Abernethy A, Long GV: Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *European journal of cancer* 2017;82:80-91.
75. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, Ancell KK, Long GV, Menzies AM, Eroglu Z, Johnson DB, Shoushtari AN: Safety of resuming anti-PD-1 in metastatic melanoma.

Artykuł poglądowy

76. Hassel JC: Ipilimumab plus NIWolumab for advanced melanoma. *Lancet oncology* 2016;17:1471-1472. (artykuł poglądowy).

Nieadekwatny cel badania

77. Martin-Algarra S, Haanen JB, Horak C, Bhatia S, Ribas A, Hwu W-J, Slingluff CL, Sharfman WH, Callahan M, Hodi FS, Wolchok JD, Luke J, Young TC, Qureshi A, Urba WJ: Safety of reduced infusion times for NIWolumab plus ipilimumab (N+I) and NIWolumab alone (N) in advanced melanoma. *Ann Oncol* 2016;27.
78. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J: Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:614-620.

Nieadekwatna grupa kontrolna

79. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN: Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. DOI: 10.1097/COC.000000000000037 *Am J Clin Oncol* 2017.
80. Callahan MK, Kania BE, Iyer G, Clement JM, Funt S, McCoy AS, Hettich G, Ziv E, Bluth MJ, Wong P, Wolchok JD, Bajorin DF, Rosenberg JE: Evaluation of the clinical activity of ipilimumab (IPI) plus NIWolumab (NIWO) in patients (pts) with NIWO-refractory metastatic urothelial cancer (UC). *Journal of clinical oncology* 2017;35.

Nieadekwatna interwencja

81. Meerveld-Eggink A, Rozeman EA, Lalezari F, Van Thienen JV, Haanen JBAG, Blank CU: Short-term CTLA-4 blockade directly followed by PD-1 blockade in advanced melanoma patients: A single-center experience. *Ann Oncol* 2017;28:862-867.

82. Forschner A, Eichner F, Amaral T, Keim U, Garbe C, Eigentler TK: Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011–2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:533-540.

Opracowania wtórne

83. Abdel-Rahman OI. PD-L1 expression and outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: a meta-analysis. *Immunotherapy*. 2016 Sep;8(9):1081-9. doi: 10.2217/imt-2016-0025.
84. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM: Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. E1-E10.
85. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J, Petrusch U, Giryas A, Mehrabi A, Schob O, Mannhart M, Oweira H: Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol*. 2017;29:218-230.
86. Karlsson AK, Saleh SN: Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;10:325-339.
87. Abdel-Rahman O: Combination or single-agent ipilimumab as immunotherapy of advanced melanoma: A critical review. *Melanoma management* 2016;3:231-243.
88. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, Schob O, Giryas A: Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:387-394.
89. Yang Y, Pei J, Gao G, Yang Z, Guo S, Yue B, Qiu J: Pharmacological interventions for melanoma: Comparative analysis using bayesian meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:80855-80871.
90. Li X, Wang J, Yao Y, Yang L, Li Z, Yu C, Zhao P, Yu Y, Wang L: Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor related therapies for advanced melanoma: a Bayesian network analysis. *Oncotarget* 2017;8:83637-83649.
91. CiRen B, Wang X, Long Z: The evaluation of immunotherapy and chemotherapy treatment on melanoma: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2006;7:81493-81511.
92. Abdel-Rahman O, Eltoby M, Oweira H, Giryas A, Tekbas A, Decker M: Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Immunother* 2017;9:1175-1183.
93. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B: Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2017;96:26(e7325).1-11.
94. da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, de Lima LG: A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Medicine* 2017;6:1143-1153.
95. Wu Y, Shi H, Jiang M, Qiu M, Jia K, Cao T, Shang Y, Shi L, Jiang K, Wu H: The clinical value of combination of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of efficacy and safety. *Int J Cancer* 2017;141:2562-2570.
96. Xie T, Huang CY, Kang X, Luo JS, Qin XM, Han F: A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *J Cell Biochem* 2018;119:640-649.
97. Yang Y, Pang ZF, Ding N, Dong W, Ma W, Li Y, Du J, Liu Q: The efficacy and potential predictive factors of PD-1/PD-L1 blockades in epithelial carcinoma patients: a systematic review and meta analysis. *Oncotarget* 2016; 7:45: 74350-74361.
98. Postow M, Larkin J, Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Hodi FS, Rutkowski P, Grob J-J, Grossmann K, Schadendorf D, Chesney J, Smylie M, Hill A, Robert C, Pavlick AC, Haanen J, McArthur GA, McDermott D, Demelo S, Bhone R, Gonzalez R: Pooled 3-year overall survival data from phase II and phase III trials of NIWolumab (NIWO) combined with ipilimumab (IPI) in advanced melanoma. *J Immunother Cancer* 2017;5.
99. Gassenmaier M, Lipp HP, Scheu A, Wagner NB, Kofler L, Mueller A, Doecker D, Eigentler TK, Garbe C, Forschner A: Safety of shortened infusion times for combined ipilimumab and NIWolumab. *Cancer Immunol Immunother* 2017:DOI:10.1007/s00262-017-2075-y.
100. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bahr O, Eigentler TK, Grimm MO, Grunwald V, Leipe J, Reinmuth N, Tietze JK, Trojan J, Zimmer L, Gutzmer R: Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017;57:36-49.
101. Long G, Larkin J, Ascierto P, Hodi S, Rutkowski P, Chiarion S, V, Hassel J, Lebbe C, Pavlick A, Wagstaff J, Schadendorf D, Dummer R, Hogg D, Haanen J, Corrie P, Hoeller C, Horak C, Wolchok J, Robert C: PD-L1 expression as a biomarker for NIWolumab (NIWO) plus ipilimumab (IPI) and NIWO alone in advanced melanoma (MEL): a pooled analysis. *Asia pacific journal of clinical oncology Conference : 43rd annual scientific meeting of the clinical oncological society of australia, COSA 2016*:2016;12:126.
102. Larkin J, Ferrucci PF, Gonzalez R, Thomas L, Maio M, Hill A, Postow M, Savage K, Hassel J, Corrie P, Wagstaff J, Mortier L, Schadendorf D, Hamid O, Long GV, Marquez I, Rutkowski P, Walker D, Bhone R, Chiarion S, V, Hogg D: Efficacy of NIWolumab (NIWO) plus ipilimumab (IPI) combination in patients with advanced melanoma (MEL) and elevated serum lactate dehydrogenase (LDH): a pooled analysis. *Pigment cell and melanoma research Conference: 27th annual meeting of the japanese society for pigment cell research Japan Conference 2017*;30:113-114.
103. Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D, Wolchok JD, Wagstaff J, Dummer R, Hogg D, Guidoboni M, Sosman JA, Chmielowski B, Gerritsen W, Bhone R, Walker D, Gonzalez R: Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated

- with NIWOLumab (NIWO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). *Journal of clinical oncology* 2017;35.
104. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, Lebbe C, Kirkwood JM, Schachter J, Daniels GA, Hassel J, Cebon J, Gerritsen W, Atkinson V, Thomas L, Mccaffrey J, Power D, Walker D, Bhone R, Jiang J, Hodi FS, Wolchok JD: Pooled Analysis Safety Profile of NIWOLumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced, Melanoma. *J Clin Oncol* 2001;35:3815-3822.
 105. Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E, Turajlic S, Gore M, Rees J, Larkin J: Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: A single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol* 2017;28:377-385.
 106. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebb+ę C, Brady B, Neyns B, Schmidt H, Hassel JC, Hodi FS, Lorigan P, Savage KJ, Miller WH, Mohr P, Marquez-Rodas I, Charles J, Kaatz M, Sznol M, Weber JS, Shoushtari AN, Ruisi M, Jiang J, Wolchok JD: Efficacy and safety of NIWOLumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: A pooled analysis. *Journal of clinical oncology* 2017;35:226-235. (opracowanie wtórne).
 107. Carlino MS, Sandhu S: Safety and Efficacy Implications of Discontinuing Combination Ipilimumab and NIWOLumab in Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2001;35:3792-3793.
 108. Friedman CF, Clark V, Raikhel AV, Barz T, Shoushtari AN, Momtaz P, Callahan MK, Wolchok JD, Chapman PB, Hellmann MD, Postow MA: Thinking Critically About Classifying Adverse Events: Incidence of Pancreatitis in Patients Treated With NIWOLumab + Ipilimumab. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2017) 109(4):djw 260.

13.6.2. Badania wyłączone-analiza pośrednia

109. Larkin J, Asviero P, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.
110. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	18
Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrials.gov</i> spełniające kryteria włączenia do analizy	23
Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanego przeglądu systematycznego <i>Abdel-Rahman 2016</i>	28
Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>)	30
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania: NIWO + IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>) [15, 18].....	32
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu: NIWO+ IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>) [15,18].....	34
Tabela 7. Charakterystyka interwencji w badaniu: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	34
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	34
Tabela 9. Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) w populacji PD-L1 < 5% oraz w populacji ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>) [20].....	36
Tabela 10. Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) w populacji PD-L1 < 5% oraz w populacji ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>) [20].....	36
Tabela 11. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji z PD-L1 poniżej 5%: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	38
Tabela 12. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji ogółem oraz BRAF (+/-): NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	38
Tabela 13. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1 poniżej 5%: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	42
Tabela 14. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji ogółem : NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	42
Tabela 15. Skuteczność: czas trwania odpowiedzi na leczenie; NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	43
Tabela 16. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1 poniżej 5%; NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	44
Tabela 17. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie w populacji ogółem; NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	45
Tabela 18. Skuteczność: zmiana rozmiaru guza; NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	46
Tabela 19. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	47
Tabela 20. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia – inne przyczyny: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	48
Tabela 21. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	49
Tabela 22. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	50
Tabela 23. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	51
Tabela 24. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: NIWO+IPI vs NIWO (<i>CheckMate 067</i>).....	61
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo [®] w skojarzeniu z Yervoy [®] w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [29].....	65
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo [®] lub Opdivo [®] w skojarzeniu z Yervoy [®] w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [29].....	67
Tabela 27. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>CheckMate069</i> (NIWO+ IPI) [36].....	74
Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu <i>CheckMate 069</i> (NIWO+ IPI) [36].....	74

Tabela 29. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>CheckMate 069 (NIWO+IPI)</i> [36].....	75
Tabela 30. Bezpieczeństwo: częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIWO+IPI, prowadzących do wycofania z terapii w porównaniu z odsetkami pacjentów, u których poszczególne zdarzenia wystąpiły [<i>CheckMate 069 (Hodí 2016)</i>].....	76
Tabela 31. Bezpieczeństwo: częstość występowania immunologicznych zdarzeń związanych z leczeniem NIWO+IPI, prowadzących do wycofania z terapii w porównaniu z odsetkami pacjentów, u których poszczególne zdarzenia wystąpiły, jak również czas utrzymywania się poszczególnych zdarzeń [<i>CheckMate 069 (Hodí 2016)</i>].....	77
Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania CA 209-004 [38].....	79
Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CA 209-004 [38].....	79
Tabela 34. Charakterystyka interwencji w badaniu CA 209-004 [38, 39, 40].....	81
Tabela 35. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wśród pacjentów stosujących NIWO+IPI (CA 209-004) [38, 39, 40].....	81
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w opracowaniu <i>L ong 2016</i>	82
Tabela 37. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane: NIWO+IPI vs NIWO (<i>Long 2016</i>).....	83
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (28.09.2016).....	96
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (28.09.2016).....	97
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (28.09.2016).....	98
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie CRD(28.09.2016).....	99
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (05.12.2017).....	100
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (05.12.2017).....	101
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (05.12.2017).....	103
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (05.12.2017).....	104
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (04.01.2017).....	105
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (05.01.2017).....	106
Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (04.01.2017).....	106
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” [6].....	113
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>CheckMate 067</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” <i>CheckMate 067</i>	113
Tabela 51. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [9, 10].....	114
Tabela 52. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Abdel-Rahman 2016</i> w oparciu o skalę AMSTAR [9, 10].....	114

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	116
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	117
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji do analiz pośrednich (PRISMA)	118