

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka

Analiza kliniczna

Warszawa, listopad 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	9
1 Cel raportu	10
2 Analiza problemu decyzyjnego	11
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	11
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	13
3 Metody	14
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	14
3.1.1 Kryteria włączenia	14
3.1.2 Kryteria wykluczenia	15
3.2 Źródła danych	15
3.3 Strategia wyszukiwania badań	16
3.4 Selekcja informacji	22
3.5 Ocena wiarygodności badań	22
3.6 Strategia ekstrakcji danych	23
3.7 Analiza statystyczna	23
4 Wyniki przeglądu systematycznego	24
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	24
4.1.1 NICE 2018	24
4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych	25
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	26
4.2.1 Metody badań	29
4.2.2 Ocena jakości badań	33
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	35
4.2.4 Charakterystyka populacji	36
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	41
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań	41
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	44
5 Analiza skuteczności	45
5.1 Nivolumab vs placebo	46
5.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	48
5.1.2 Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)	49
5.2 Nivolumab vs ipilimumab (porównanie bezpośrednie)	50
5.2.1 Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	52

5.2.2	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)	52
5.2.3	Przeżycie całkowite (OS)	53
5.2.4	Jakość życia	54
6	Analiza bezpieczeństwa.....	57
6.1	Nivolumab vs placebo	58
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	58
6.1.2	Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia	59
6.2	Nivolumab vs ipilimumab	60
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	62
6.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	63
6.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	64
6.2.4	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	65
6.2.5	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia	66
6.2.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia	68
6.2.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	76
6.2.8	Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	84
6.2.9	Zgony z powodu toksyczności	87
7	Analiza na podstawie indywidualnych danych pacjentów.....	89
8	Analiza efektywności praktycznej.....	90
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	91
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 91	
9.2	Europejska Agencja Leków	91
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	91
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	91
10	Ograniczenia.....	94
11	Dyskusja	96
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań.....	101
13	Wnioski.....	106
14	Aneks	108
14.1	Metoda Buchera	108
14.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	108
14.3	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	109
14.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	111
14.5	Spis badań włączonych	116
14.6	Spis badań wykluczonych	117
14.7	Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniach włączonych do analizy	119
14.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	120

14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	122
Spis rysunków	124
Spis tabel	126
Bibliografia	129

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>)
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>)
ECOG	skala sprawności wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
PI	ipilimumab
LN	węzły chłonne (ang. <i>lymph node</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIV	niwolumab
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
RFS	przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami (ICD-10 C43), u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu do obserwacji.

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa (badań pierwotnych dla efektywności klinicznej i praktycznej niwolumabu oraz opracowań wtórnych) w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia 25.10.2018) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, a jakość opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Nie odnaleziono badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ang. *melanoma*; ICD-10: C43) zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 2 badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania niwolumabu z placebo (porównanie pośrednie) w leczeniu adiuwantowym czerniaka:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem – CheckMate 238;
- oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo – EORTC 18071.

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera. Dodatkowo wykorzystano, opracowane przez globalnego dostawcę, wyniki porównania pośredniego tych terapii w oparciu o indywidualne dane pacjentów. W niniejszym dokumencie przedstawiono oddzielnie wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie jedynego odnalezionego badania dla niwolumabu w wnioskowanej populacji chorych.

Ocena skuteczności

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej **niwolumab w porównaniu do placebo przynosi korzyści:**

- **w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) - zmniejszenie ryzyka nawrotu lub zgonu o 50%, oraz**
- **w odniesieniu do przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) - zmniejszenie ryzyka przerzutu odległego lub zgonu o 42%.**

Wyniki porównania pośredniego obydwu terapii na podstawie danych indywidualnych pacjentów dostarczone przez Wnioskodawcę na potrzeby analizy ekonomicznej są spójne z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera przeprowadzonego w niniejszym dokumencie.

Ponadto, w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem, niwolumab wykazał przewagę w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych. Wyniki badania CheckMate 238 wskazują, że punkty oceniane pod kątem jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab, za pomocą kwestionariusza: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D (w wersji EQ-5D-3L) w trakcie leczenia pozostają stabilne.

W badaniu CheckMate 238 nie przedstawiono wyników dla przeżycia całkowitego (OS) chorych, pomimo iż stanowi ono punkt końcowy w badaniu. Analiza skuteczności opiera się na ocenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z przeżycia całkowitego jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby (Grossmann 2015). Głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną. Przeżycie wolne od nawrotu choroby, które stanowi pierwszorzędowny punkt końcowy w obu włączonych do analizy badaniach, jest wysoce predykcyjne w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suci 2018.

Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu zidentyfikowane w ramach włączonego badania RCT są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a stosowanie leku w wielu wskazaniach potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Wnioski

Powyższe wyniki porównania pośredniego stosowania niwolumabu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad placebo.

Należy podkreślić, iż obecnie, zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie jest jedynie interferon alfa-2b oraz terapia dabrafenibem i trametynibem. W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b, jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. W związku z tym niwolumab, jako nowa, obiecująca opcja terapeutyczna, uzyskał siedmiokrotnie status leku przełomowego, przyznany przez FDA, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki,

chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

Słowa kluczowe

nivolumab, czerniak, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ang. *melanoma*; ICD-10: C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do obserwacji (placebo).

Obecnie zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie, oprócz niwolumabu, jest interferon alfa-2b oraz terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar). Jedynie interferon alfa-2b jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii (EDF/EADO/EORTC 2016) i w związku z tym nie stanowi komparatora dla niwolumabu w niniejszej analizie. W związku z tym technologią alternatywną (komparatorem) dla niwolumabu w ramach niniejszej analizy jest obserwacja (brak leczenia, placebo).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz ich charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10 C43).
Interwencja (I)	niwolumab
Komparator (C)	obserwacja (placebo)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA, • efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry (AWA 181/2016).

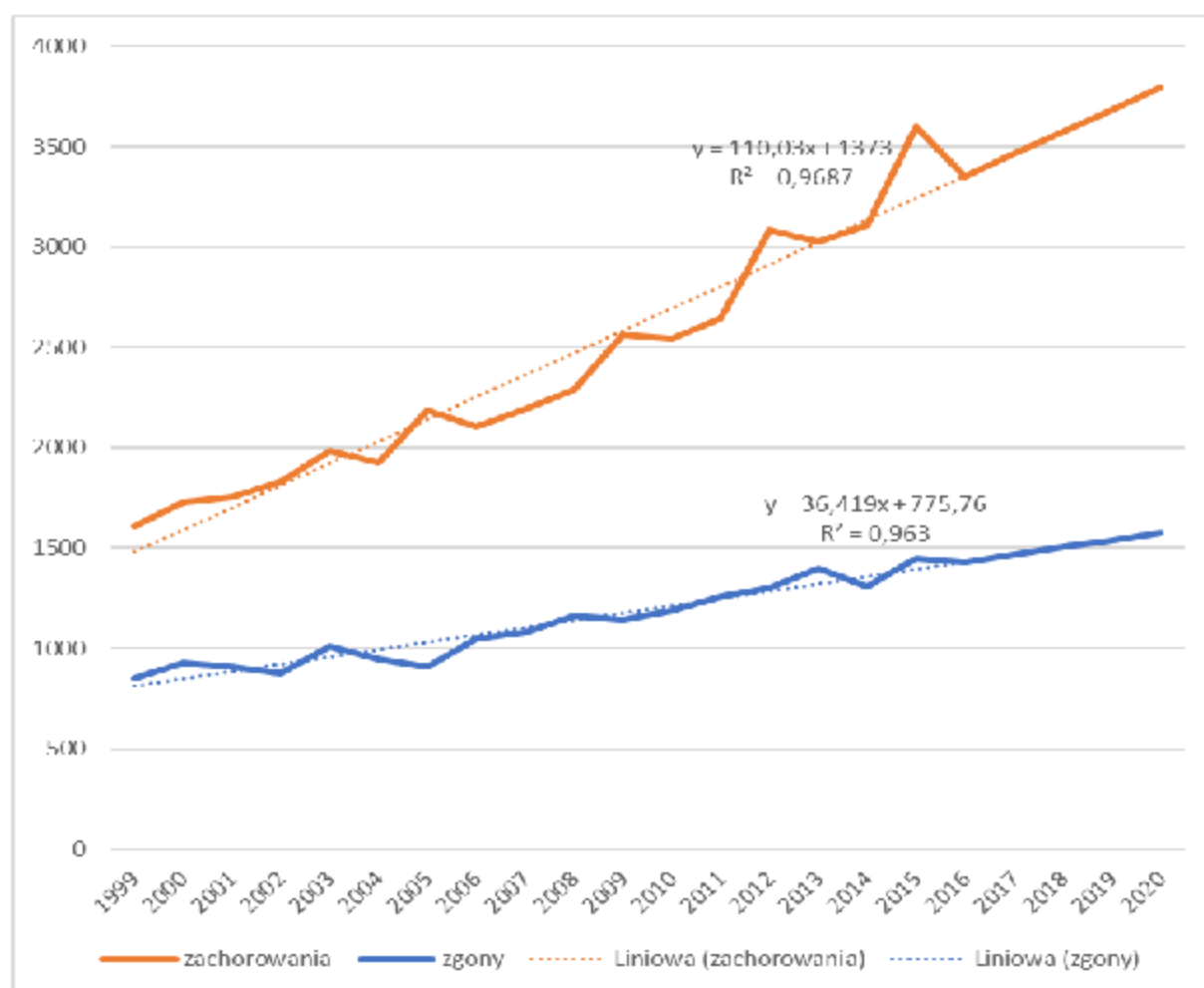
W Polsce czerniaki występują względnie rzadko - standaryzowany współczynnik zachorowalności dla mężczyzn wynosi około 6,0/100 000, a dla kobiet 5,5/100 000 (stan na 2015 r., Didkowska 2017), natomiast wg danych KRN w ostatnich latach (2011-2015) wystąpiło około 3100 zachorowań rocznie (około 1500 u mężczyzn i około 1600 u kobiet – średnia z danych KRN). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice liczby zachorowań (Rutkowski 2017). Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 2,44/100 000 u mężczyzn i 1,47/100 000 u kobiet (stan na 2015 r., Didkowska 2017), a wg danych KRN ilość zgonów z powodu czerniaka w ostatnich latach (2011-2015) wynosi około 700 i 640 zgonów, odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Rutkowski 2017, średnia z danych KRN).

Zgodnie z danymi KRN w 2010 r. udział czerniaka skóry w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi u mężczyzn około 1,7%, u kobiet 1,9%. Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20 roku życia, przy czym najczęściej zachorowań u obu płci notuje się między 50 a 64 rokiem życia (KRN epidemiologia).

Czerniak skóry powoduje u mężczyzn około 1,4% zgonów, u kobiet 1,2% zgonów nowotworowych. Większość zgonów z powodu czerniaka skóry występuje po 50 roku życia (około 15 % zgonów odnotowano w młodszym wieku), przy czym około 50% zgonów u mężczyzn i 60% u kobiet odnotowano po 65 roku życia (KRN epidemiologia).

Zgodnie z ekstrapolacją danych Krajowej Bazy Danych Nowotworowych (patrz rys. poniżej), zachorowalność i umieralność na czerniaka złośliwego skóry wzrasta. Liczba zachorowań w 2015 r. wyniosła 3 600, a liczba zgonów 1 446 (KRN).

Rys. 1. Liczba zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).



2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Poszczególne substancje czynne refundowane w leczeniu czerniaka skóry, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018*). Część z nich refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii, a część, w tym niwolumab, w ramach programów lekowych leczenia czerniaka (załączniki B.48, B.59, B.72 do Obwieszczenia MZ). Żaden z obecnie obowiązujących programów lekowych nie dotyczy leczenia adiuwantowego czerniaka, które miałyby miejsce przed leczeniem w ramach obecnych programów lekowych. Z kolei stosowanie chemioterapii, zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia czerniaka, powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekulami lub immunoterapii; leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym (Rutkowski 2017).

Obecnie zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie, oprócz niwolumabu, jest interferon alfa-2b i terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar). W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b – ceny refundowanych w leczeniu czerniaka preparatów interferonu zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 2. Refundowane w czerniaku preparaty interferonu alfa-2b (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Interferon alfa-2b							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m. /ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	302,10	317,21	317,21	bezpłatny	0,00
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m. /ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	503,49	528,66	528,66	bezpłatny	0,00

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Interwencja (I):

- niwolumab (Opdivo®) w leczeniu adiuwantowym w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (NIV ChPL)

Komparatory (C):

- obserwacja (placebo; w procesie wyszukiwania badań poszukiwano badań również w porównaniu z innymi terapiami w celu przeprowadzenia ewentualnego porównania pośredniego w przypadku braku zidentyfikowania badań bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo - patrz rozdz. 3.3)

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*, RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*, DMFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- jakość życia,

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- poważne zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zgony.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,

- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w leczeniu adiuwantowym w analizowanej populacji chorych.

Do przeglądu **badań/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w leczeniu adiuwantowym w analizowanej populacji chorych.

W przypadku wyszukiwania mającego na celu zidentyfikowanie kontrolowanych badań RCT umożliwiających porównanie pośrednie niwolumabu z placebo poprzez ipilimumab (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano badań RCT dla ipilimumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka (stoper III/IV) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (IPI SPC) w porównaniu z placebo (punkty końcowe jak wyżej).

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabem,
- doniesienia konferencyjne.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 25 października 2018 r.,
 - EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 25 października 2018 r.,
 - *The Cochrane Library* z datą odcięcia 25 października 2018 r.,
 - *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 25 października 2018 r.
-

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 25.10.2018 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Wyszukiwanie badań prowadzono dwuetapowo.

Najpierw poszukiwano randomizowanych pierwotnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (w porównaniu z placebo lub innym lekiem w celu ewentualnego przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo) oraz opracowań wtórnych (spełniających kryteria przeglądów systematycznych) dla niwolumabu oraz badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji (badania prospektywne oraz retrospektywne – pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów) w leczeniu adiuwantowym czerniaka. W tym celu przeszukiwano elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 25 października 2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT) dotyczące porównania efektywności klinicznej analizowanej interwencji z ipilimumabem w leczeniu adiuwantowym czerniaka.

W związku z powyższym przeprowadzono drugie wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie kontrolowanych badań RCT umożliwiających porównanie pośrednie niwolumabu z placebo poprzez ipilimumab. W tym celu przeszukiwano elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 25 października 2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne dotyczące porównania efektywności klinicznej ipilimumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz tabele poniżej). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. Dodatkowo, w strategii dla ipilimumabu, ze względu na dużą liczbę trafień w bazie PubMed i EMBASE zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju badań (tj. RCT; w przypadku bazy Cochrane otrzymano niewielką liczbę wyników, w związku z czym nie ograniczono wyszukiwania ze względu na rodzaj badań).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań dotyczących stosowania nivolumabu (i ipilimumabu w celu wykonania porównania pośredniego nivolumabu z placebo - patrz wyżej) zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	Melanoma [MeSH]	87 946
2.	Melanoma [tw]	120 826
3.	Melanomas [tw]	17 336
4.	Malignant Melanoma [tw]	24 169
5.	Malignant Melanomas [tw]	3 297
6.	„Melanoma, Malignant” [tw]	1
7.	‘Melanomas, Malignant’ [tw]	0
8.	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>122 723</u>
9.	adjuvant [tw]	155 652
10.	adjuvants [tw]	47 359
11.	<u>#9 OR #10</u>	<u>189 382</u>
12.	<u>#8 AND #11</u>	<u>4 892</u>
13.	nivolumab [nm]	1 017
14.	nivolumab [tw]	2 676
15.	opdivo [tw]	47
16.	<u>#13 OR #14 OR #15</u>	<u>2 678</u>
17.	<u>#12 AND #16</u>	<u>59</u>

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	Melanoma/ exp	146 608
2.	Melanoma	186 378

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
3.	Melanomas	23 590
4.	'Malignant Melanoma'	31 701
5.	'Malignant Melanomas'	4 044
6.	'Melanoma, Malignant'	125
7.	'Melanomas, Malignant'	18
<u>8.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>188 094</u>
9.	adjuvant	266 932
10.	adjuvants	15 671
<u>11.</u>	<u>#9 OR #10</u>	<u>272 814</u>
<u>12.</u>	<u>#8 AND #11</u>	<u>8 650</u>
13.	'nivolumab'/exp	8 771
14.	'nivolumab'	9 113
15.	'opdivo'	472
<u>16.</u>	<u>#13 OR #14 OR #15</u>	<u>9 122</u>
<u>17.</u>	<u>#12 AND #16</u>	<u>345</u>
18.	#17 AND [em base]/lim	340

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 522
2.	Melanoma	4 210
3.	Melanomas	383
4.	"Malignant Melanoma"	627
5.	"Malignant Melanomas"	45
6.	"Melanoma, Malignant"	1
7.	"Melanomas, Malignant"	0
<u>8.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>4 232</u>
9.	adjuvant	22 776
10.	adjuvants	3 353
<u>11.</u>	<u>#9 OR #10</u>	<u>25 172</u>
<u>12.</u>	<u>#8 AND #11</u>	<u>700</u>
13.	nivolumab	786
14.	opdivo	14
<u>15.</u>	<u>#13 OR #14</u>	<u>786</u>
16.	#12 AND #15	40
	#16 in Cochrane Reviews	3
	#16 in Cochrane Protocols	2
	#16 in Clinical Trials	35

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	#16 in Editorials	0
	#16 in Special Collections	0
	#16 in Clinical Answers	0
	#16 in Other Reviews	0

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe*	Wyniki
1.	MeSH DESCRIPTOR melanoma EXPLODE ALL TREES	221
2.	(melanoma)	321
3.	(melanomas)	42
4.	(Malignant Melanoma)	84
5.	(Malignant Melanomas)	5
6.	(Melanoma, Malignant)	0
7.	(Melanomas, Malignant)	0
<u>8.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>328</u>
9.	(adjuvant)	1 360
10.	(adjuvants)	174
<u>11.</u>	<u>#9 OR #10</u>	<u>1 492</u>
<u>12.</u>	<u>#8 AND #11</u>	<u>32</u>
13.	nivolumab	46
14.	opdivo	13
<u>15.</u>	<u>#13 OR #14</u>	<u>46</u>
16	#13 AND #15	0

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w systemie bazy PubMed (MEDLINE), dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	Melanoma [MeSH]	87 946
2.	Melanoma [tw]	120 826
3.	Melanomas [tw]	17 336
4.	Malignant Melanoma [tw]	24 169
5.	Malignant Melanomas [tw]	3 297
6.	„Melanoma, Malignant” [tw]	1
7.	‘Melanomas, Malignant’ [tw]	0
<u>8.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>122 723</u>
9.	adjuvant [tw]	155 652
10.	adjuvants [tw]	47 359
<u>11.</u>	<u>#9 OR #10</u>	<u>189 382</u>

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
12.	<u>#8 AND #11</u>	<u>4 892</u>
13.	Ipilimumab [nm]	1 299
14.	Ipilimumab [tw]	2 583
15.	Yervoy [tw]	48
16.	<u>#13 OR #14 OR #15</u>	<u>2 585</u>
17.	#12 AND #16	152
18.	"randomized controlled trial" [PT]	470 690
19.	"controlled clinical trial" [PT]	558 559
20.	randomized [TIAB]	458 401
21.	placebo [TIAB]	197 894
22.	clinical trials as topic [mesh: noexp]	185 068
23.	randomly [TIAB]	299 731
24.	trial [TI]	188 845
25.	<u>#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24</u>	<u>1 186 321</u>
26.	#17 AND #25	39

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	Melanoma/ exp	146 608
2.	Melanoma	186 378
3.	Melanomas	23 590
4.	'Malignant Melanoma'	31 701
5.	'Malignant Melanomas'	4 044
6.	'Melanoma, Malignant'	125
7.	'Melanomas, Malignant'	18
<u>8.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>188 094</u>
9.	adjuvant	266 932
10.	adjuvants	15 671
<u>11.</u>	<u>#9 OR #10</u>	<u>272 814</u>
<u>12.</u>	<u>#8 AND #11</u>	<u>8 650</u>
13.	'Ipilimumab'/ exp	9 672
14.	'Ipilimumab'	9 982
15.	'yervoy'	693
<u>16.</u>	<u>#13 OR #14 OR #15</u>	<u>9 992</u>
<u>17.</u>	<u>#12 AND #16</u>	<u>782</u>
18.	#17 AND [embase]/lim	772
19.	'randomized controlled trial'	677 247
20.	'controlled clinical trial'	444 011

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
21.	randomized:ab,ti	643 676
22.	placebo:ab,ti	276 901
23.	'clinical trial (topic)'/exp	273 411
24.	randomly:ab,ti	389 055
25.	trial:ti	258 965
<u>26.</u>	<u>#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25</u>	<u>1 641 641</u>
27.	#18 AND #26	288

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 25.10.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 522
2.	Melanoma	4 210
3.	Melanomas	383
4.	"Malignant Melanoma"	627
5.	"Malignant Melanomas"	45
6.	"Melanoma, Malignant"	1
7.	"Melanomas, Malignant"	0
<u>8.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>4 232</u>
9.	adjuvant	22 776
10.	adjuvants	3 353
<u>11.</u>	<u>#9 OR #10</u>	<u>25 172</u>
<u>12.</u>	<u>#8 AND #11</u>	<u>700</u>
13.	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	74
14.	Ipilimumab	663
15.	yervoy	7
16.	<u>#13 OR #14 OR #15</u>	663
17.	#12 AND #16	67
	#17 in Cochrane Reviews	3
	#17 in Cochrane Protocols	2
	#17 in Clinical Trials	62
	#17 in Editorials	0
	#17 in Special Collections	0
	#17 in Clinical Answers	0
	#17 in Other Reviews	0

3.4 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.2, 14.3, 14.4)

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci median czasu do wystąpienia zdarzenia i odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie oraz hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. W przypadku zmiennych ciągłych (jakość życia) wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu.

W ramach przeprowadzonej analizy jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Wyniki dla jakości życia przedstawiono w postaci opisowej oraz w postaci wykresów z badania ze średnimi i miarami rozrzutu w kolejnych punktach czasowych badania. Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

W celu porównania pośredniego nivolumabu z placebo wykorzystano metodę Buchera (Bucher 1997) - patrz aneks 14.1.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka stopnia III lub IV. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 25 października 2018 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono żadnej publikacji która spełniłaby kryteria włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 1 publikację, która spełnia kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz badań skuteczności klinicznej, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 1 opracowanie oceniające raport HTA.

4.1.1 NICE 2018

W opracowaniu NICE 2018 przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka stopnia III lub IV w populacji dorosłych chorych.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie literatury w bazach Medline, Embase oraz The Cochrane Library pomiędzy 28 września 2017 r. a 12 października 2017 r., a także przeprowadził wyszukiwanie w konferencyjnych bazach danych. Ze względu na ograniczenia czasowe grupa oceniająca analizę HTA złożoną przez Wnioskodawcę nie była w stanie powtórzyć wyszukiwania literatury i oceny zidentyfikowanych publikacji ani przeprowadzić własnych w celu zweryfikowania ustaleń Wnioskodawcy. Jednakże autorzy opracowania uważają, że Wnioskodawca z dużym prawdopodobieństwem zidentyfikował wszystkie randomizowane badania kliniczne istotne dla omawianego problemu decyzyjnego.

Zidentyfikowano jedno badanie (jedna publikacja; badanie CheckMate 238), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w porównaniu do ipilimumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka stopnia III lub IV. Dodatkowo, na prośbę autorów opracowania, Wnioskodawca przedstawił nieopublikowane wcześniej wyniki dotyczące skuteczności niwolumabu w porównaniu do ipilimumabu. Z uwagi na konieczność porównania omawianej interwencji ze standardowym leczeniem (placebo), zidentyfikowano dodatkowo jedno badanie (cztery publikacje; badanie CA184-029), które umożliwiło porównanie pośrednie niwolumabu z placebo poprzez komparator pośredni w postaci ipilimumabu.

Obydwa badania włączone do opracowania NICE 2018 zostały zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i włączone do niniejszej analizy klinicznej.

Wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka stopnia III lub IV w populacji dorosłych chorych w porównaniu do placebo w opracowaniu NICE 2018 przemawiają o wyższości niwolumabu nad komparatorem, jednak dokładne wyniki numeryczne oraz ostateczna rekomendacja nie zostały przedstawione w opracowaniu NICE 2018.

4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtórne NICE 2018 charakteryzowało się wysoką jakością w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2018
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2018
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak
Ogólna ocena	Wysoka

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Wyszukiwanie badań prowadzono dwuetapowo.

Najpierw poszukiwano randomizowanych pierwotnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (w porównaniu z placebo lub innym lekiem w celu ewentualnego przeprowadzania porównania pośredniego w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo) oraz opracowań wtórnych (spełniających kryteria przeglądów systematycznych) dla niwolumabu oraz badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji (badania prospektywne oraz retrospektywne – pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów) w leczeniu adiuwantowym czerniaka.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia oraz prace w językach innych niż polski i angielski, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu.

Zidentyfikowano 8 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) / PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku (patrz Rys. 2).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (1 publikacja pełnotekstowa, 1 abstrakt konferencyjny oraz raport EMA 2018 dotyczący pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) dotyczące porównania efektywności klinicznej analizowanej interwencji z ipilimumabem w leczeniu adiuwantowym czerniaka – badanie CheckMate 238.

W związku z powyższym przeprowadzono drugie wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie kontrolowanych badań RCT umożliwiających porównanie pośrednie niwolumabu z placebo poprzez ipilimumab.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia oraz prace w językach innych niż polski i angielski, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu.

Zidentyfikowano 14 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórych), przedstawiono na poniższym rysunku (patrz Rys. 3).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (3 publikacje) dotyczące porównania efektywności klinicznej ipilimumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka – badanie EORTC 18071.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną nivolumabu z ipilimumabem w leczeniu adiuwantowym czerniaka
- oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka.

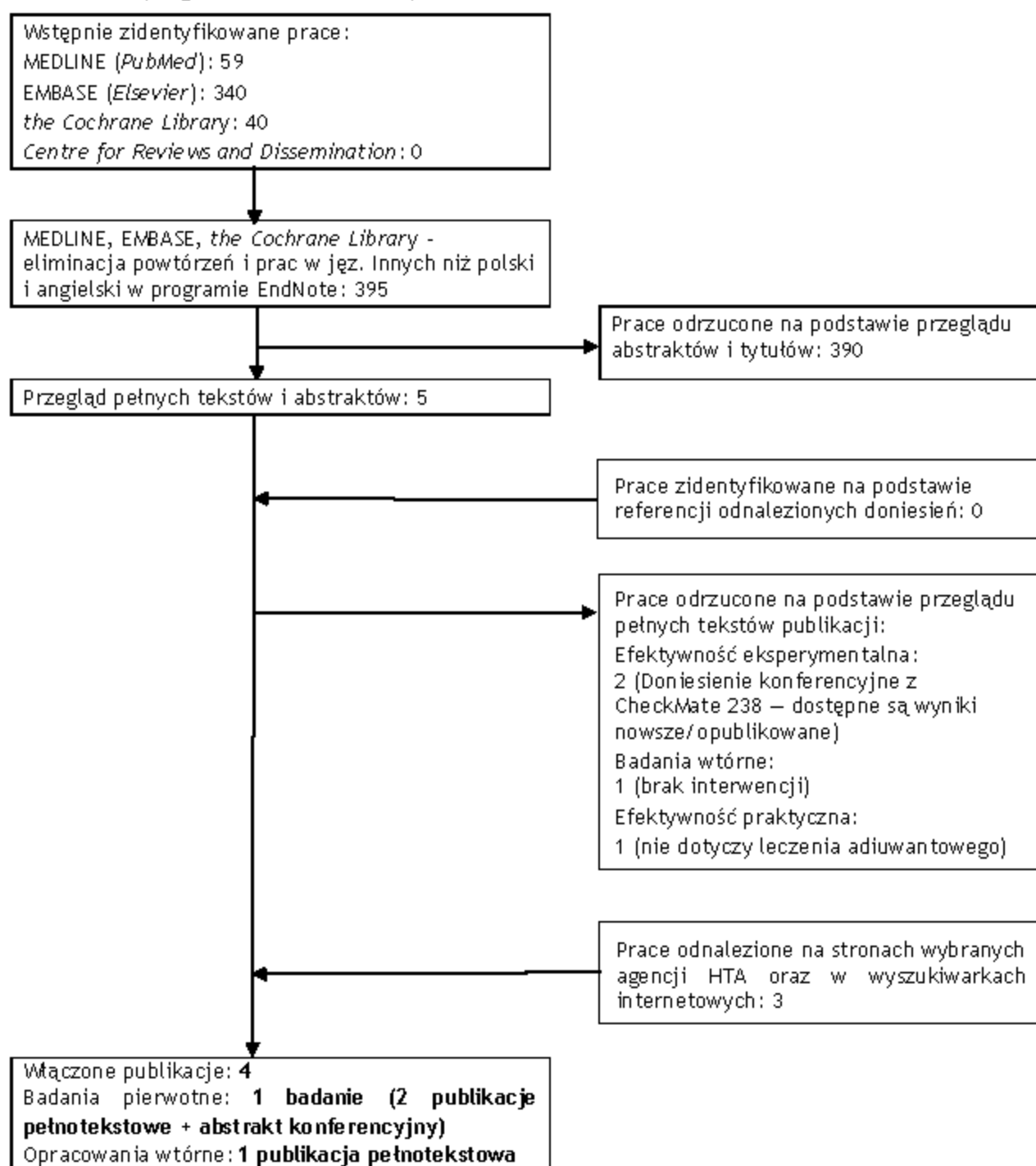
Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.5.

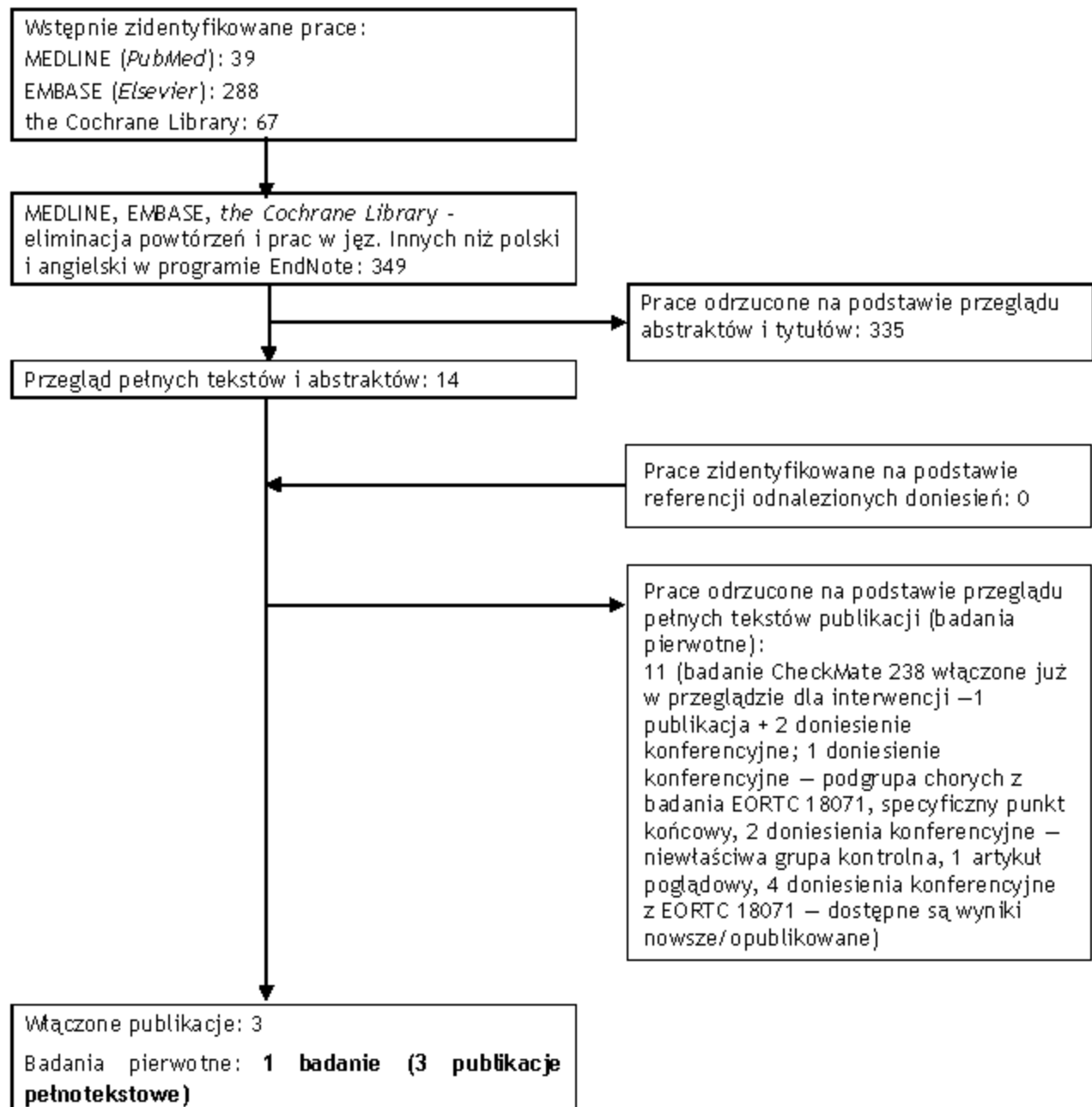
Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego nivolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera (patrz aneks 14.1).

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla ipilimumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- CheckMate 238 - oceniające stosowanie niwolumabu vs ipilimumab;
- EORTC 18071 - oceniające stosowanie ipilimumabu vs placebo.

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

Populację w badaniach stanowili chorzy z czerniakiem stopnia III lub IV po zabiegu chirurgicznym i limfadenektomii. Do badania CheckMate 238 włączono chorych w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV, natomiast do badania EORTC 18071 - chorych w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA, IIIB lub IIIC. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

W badaniu CheckMate 238 chorzy byli randomizowani do grup niwolumabu w dawce 3mg/kg co 2 tygodnie (N=453) i ipilimumabu w dawce 10 mg/kg co 3 tyg. 4 razy, a następnie co 12 tyg. od 24 tygodnia (N=453). W badaniu EORTC 18071 chorych randomizowano do grup ipilimumabu w dawce 10 mg/kg co 3 tyg. 4 razy, a następnie co 12 tyg. od 24 tygodnia (N=475) i placebo (N=476).

Minimalny okres obserwacji w badaniu CcheckMate 238 wynosił 24 miesiące (data odcięcia 19 grudnia 2017 r., publikacja Weber 2018 oraz raport Europejskiej Agencji Leków dotyczący pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, EMA 2018), jednak wyniki części punktów końcowych ocenianych w badaniu dostępne są jedynie dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy (data odcięcia 15 maja 2017 r., publikacja Weber 2017). Terapie stosowane były przez okres do 1 roku (lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wycofania zgody). W badaniu EORTC 18071 terapie stosowane były przez okres do 3 lat. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,74 roku w publikacji Eggermont 2015 oraz 5,3 roku w publikacji Eggermont 2016.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Skuteczność w badaniach oceniano w populacji wszystkich chorych randomizowanych, natomiast bezpieczeństwo - u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (z analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238 wykluczono 1 chorego z grupy niwolumabu z powodu wycofania zgody; w badaniu EORTC 18071 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 471/475 chorych w grupie ipilimumabu i 474/476 chorych w grupie placebo).

Charakterystykę badań włączonych do analizy z uwzględnieniem liczebności populacji oraz mediany okresu obserwacji, a także zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Niwolumab vs ipilimumab							
CheckMate 238	Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	130 ośrodków w 25 krajach	906	Minimalny okres obserwacji: 18 mies. (mediana 19,5 mies., publikacja Weber 2017) oraz 24 mies. (publikacja Weber 2018 i EMA 2018) Czas stosowania leczenia: do 1 roku*	Chorzy w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku	<ul style="list-style-type: none"> niwolumab 3mg/ kg co 2 tyg., n=453; ipilimumab 10 mg/ kg co 3 tyg. 4 razy, a następnie co 12 tyg. Od 24 tygodnia, n=453
Ipilimumab vs placebo							
EORTC 18071	Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	91 ośrodków w 19 krajach	951	Mediana okresu obserwacji: 2,74 roku w publikacji Eggermont 2015 oraz 5,3 roku w publikacji Eggermont 2016; Czas stosowania leczenia: do 3 lat	Chorzy w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA (w przypadku N1a co najmniej 1 przerzut >1mm), IIIB lub IIIC wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab 10 mg/ kg co 3 tyg. 4 razy, a następnie co 12 tyg. Od 24 tygodnia, n=475; placebo, n=476

* lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wycofania zgody.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Niwolumab vs ipilimumab						
CheckMate 238	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb i Ono Pharmaceutical	Tak*	Nie opisano	Tak
Ipilimumab vs placebo						
EORTC 18071	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb	Tak**	Nie opisano	Tak

* analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich chorych randomizowanych, z analizy bezpieczeństwa wykluczono 1 chorego z grupy niwolumabu z powodu wycofania zgody; ** analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich chorych randomizowanych, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którzy otrzymali leczenie (471/475 chorych w grupie ipilimumabu i 474/476 chorych w grupie placebo).

4.2.2 Ocena jakości badań

Jakość badań randomizowanych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane. Zestawienie oceny jakości badań przedstawiają poniższe tabele.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5. Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością.

Analiza badania CheckMate 238 w 1 domenie wskazuje na wysokie ryzyko błędu systematycznego. W publikacjach z badania nie podano wyników dotyczących przeżycia całkowitego chorych (drugorzędowego punktu końcowego). Analiza badania EORTC 18071 nie wykazała wysokiego ryzyka błędu systematycznego w żadnej domenie.

Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Po dwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Nivolumab vs ipilimumab					
CheckMate 238	2*	2	1	5	IIA
Ipilimumab vs placebo					
EORTC 18071	2*	2	1	5	IIA

* interaktywny system odpowiedzi głosowej.

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Nivolumab vs ipilimumab							
CheckMate 238	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	wysokie	niskie
Placebo - komparator główny							
EORTC 18071	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

Legenda:¹

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

¹ Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Nivolumab vs ipilimumab		
CheckMate 238*	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku; • <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 lub 1 (w skali 5-cio stopniowej; wyższa wartość oznacza gorszy stan zdrowia); • potwierdzony histologicznie czerniak z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutami odległymi, które zostały usunięte chirurgicznie (w tym przerzuty do mózgu usunięte chirurgicznie); • całkowita limfadenektomia lub resekcja w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • czerniak gałki ocznej/oka; • choroba autoimmunologiczna; • nowotwór inny niż czerniak bez remisji całkowitej przez ponad 3 lata; • ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykoidów; • wcześniejsze systemowe leczenie czerniaka.
Ipilimumab vs placebo		
EORTC 18071**	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA (w przypadku N1a co najmniej 1 przerzut >1mm), IIIB lub IIIC wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku; • całkowita resekcja chirurgiczna pierwotnego nowotworu z zachowaniem odpowiednich marginesów; 	<ul style="list-style-type: none"> • nieznany nowotwór pierwotny lub czerniak gałki ocznej/oka; • <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) >1; • choroba autoimmunologiczna; • niekontrolowane infekcje; • choroba sercowo-naczyniowa; • liczba białych krwinek <1,5x10⁹/l, liczba neutrofilii <1,0x10⁹/l, liczba płytek krwi <75x10⁹/l, stężenie hemoglobiny <9 g/dl, stężenie

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> całkowita limfadenektomia w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> kreatyniny >2,5 razy górna granica normy, stężenie enzymów wątrobowych lub dehydrogenazy mleczanowej > 2 razy górna granica normy; stosowanie kortykosteroidów systemowych; wcześniejsze systemowe leczenie czerniaka.

* opracowano na podstawie publikacji Weber 2017; ** opracowano na podstawie publikacji Eggermont 2015.

4.2.4 Charakterystyka populacji

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z czerniakiem stopnia III lub IV po zabiegu chirurgicznym i limfadenektomii.

Do badania CheckMate 238 włączono chorych w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV, natomiast do badania EORTC 18071 - chorych w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA, IIIB lub IIIC.

W badaniach włączonych do analizy mediana wieku pacjentów była zbliżona. Mediana wieku chorych w badaniu CheckMate 238 wynosiła 56 lat (zakres: 19-83) w grupie niwolumabu oraz 54 lata (zakres: 18-86) w grupie ipilimumabu, natomiast w badaniu EORTC 18071 - 51 lat (zakres: 20-84) w grupie ipilimumabu oraz 52 lata (zakres: 18-78) w grupie placebo. Pomimo kryterium włączenia pacjentów w wieku 15 lat i więcej do badania CheckMate 238, w badaniu wzięli udział jedynie dorośli pacjenci (w wieku 18 lat lub więcej), co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

Odsetek chorych ≥ 65 r.ż. był większy w badaniu CheckMate 238. Chorzy w wieku od 65 lat stanowili 26,5% i 25,2% odpowiednio w grupach niwolumabu i ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 oraz 17,1% i 18,3% odpowiednio w grupach ipilimumabu i placebo w badaniu EORTC 18071. Odsetek mężczyzn był zbliżony w obu badaniach – wynosił 57,0-59,4% w badaniu CheckMate 238 oraz 61,6-62,3% w badaniu EORTC 18071.

W badaniu CheckMate 238 u 32,7-36,0% chorych obserwowano stopień czerniaka IIIB, u 45,0-48,1% - IIIC, natomiast u 18,1-19,2% IV. W badaniu EORTC 18071 u 20,6% chorych obserwowano stopień czerniaka IIIA, u 38,2-38,3% - IIIB, u 25,4-25,7% - IIIC z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych, natomiast u 15,4-15,8% - IIIC z zajęciem ≥ 4 węzłów chłonnych (podczas randomizacji).

Przerzuty mikroskopowe w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania były rzadsze w badaniu CheckMate 238, podczas gdy przerzuty makroskopowe w węzłach chłonnych występowały ze zbliżoną częstością w obu badaniach. U chorych ze stopniem choroby III przerzuty mikroskopowe w węzłach chłonnych obserwowano u 33,9-36,6% chorych w badaniu CheckMate 238 oraz u 40,5-44,2% chorych w badaniu EORTC 18071, natomiast przerzuty makroskopowe - odpowiednio u 58,5-59,3% oraz 55,8-59,5%.

Występowanie owrzodzenia u chorych z chorobą stopnia III było zbliżone w obu badaniach – odpowiednio u 36,9-41,5% chorych w badaniu CheckMate 238 oraz u 41,5-42,6% chorych w badaniu EORTC 18071 obserwowano owrzodzenie.

W badaniu EORTC 18071 45,7-46,2% chorych miało 1 zajęty węzeł chłonny, 33,2-34,3% - 2-3 zajęte węzły chłonne, natomiast 20,0-20,6% - ≥ 4 zajęte węzły chłonne.

W badaniu CheckMate 238 poziom dehydrogenazy mleczanowej powyżej górnej granicy normy obserwowano u 7,1-8,2% chorych.

Zestawienie szczegółowych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w poszczególnych badaniach włączonych do analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Populacja ITT, n	Wiek, mediana (zakres), lata	Wiek ≥65 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Stopień choroby IIIA wg AJCC, n (%)	Stopień choroby IIIB wg AJCC, n (%)	Stopień choroby IIIC (1-3 LN+) wg AJCC, n (%)	Stopień choroby IIIC (≥4 LN+) wg AJCC, n (%)	Stopień choroby IV wg AJCC, n (%)
Niwolumab vs ipilimumab - badanie CheckMate 238									
niwolumab	453	56 (19-83)	120 (26,5)	258 (57,0)	Bd#	163 (36,0)*	204 (45,0)*		82 (18,1)*
ipilimumab	453	54 (18-86)	114 (25,2)	269 (59,4)	0 (0)	148 (32,7)*	218 (48,1)*		87 (19,2)*
Ipilimumab vs placebo - badanie EORTC 18071									
ipilimumab	475	51 (20-84)	81 (17,1)	296 (62,3)	98 (20,6) / 98 (20,6)**	182 (38,3) / 213 (44,8)**	122 (25,7) / 69 (14,5)**	73 (15,4) / 95 (20,0)**	0 (0)
placebo	476	52 (18-78)	87 (18,3)	293 (61,6)	98 (20,6) / 88 (18,5)**	182 (38,2) / 207 (43,5)**	121 (25,4) / 83 (17,4)**	75 (15,8) / 98 (20,6)**	0 (0)

AJCC - American Joint Committee on Cancer; LN - węzły chłonne (ang. *lymph node*); * podczas włączania chorych do badania; ** podczas randomizacji/dane z indywidualnych formularzy; # u 2 chorych stopień choroby inny niż IIIB, IIIC i IV, u kolejnych 2 chorych nie raportowano stopnia choroby.

Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. 1.

Badanie	Populacja ITT, n	Przerzuty mikroskopowe w węzłach chłonnych, n (%)	Przerzuty makroskopowe w węzłach chłonnych, n (%)	Owrzodzenie u chorych z chorobą stopnia III, n (%)	Brak owrzodzenia u chorych z chorobą stopnia III, n (%)	1 zajęty węzeł chłonny na podstawie badania patologicznego, n (%)	2-3 zajęte węzły chłonne na podstawie badania patologicznego, n (%)	≥4 zajęte węzły chłonne na podstawie badania patologicznego, n (%)
Niwolumab vs ipilimumab - badanie CheckMate 238								
niwolumab	453	125/369 (33,9)*	219/369 (59,3)*	153/369 (41,5)**	201/369 (54,5)**	Bd	Bd	Bd
ipilimumab	453	134/366 (36,6)*	214/366 (58,5)*	135/366 (36,9)**	216/366 (59,0)**	Bd	Bd	Bd
Ipilimumab vs placebo - EORTC 18071								
ipilimumab	475	210 (44,2)	265 (55,8)	197 (41,5)	257 (54,1)	217 (45,7)	163 (34,3)	95 (20,0)
placebo	476	193 (40,5)	283 (59,5)	203 (42,6)	244 (51,3)	220 (46,2)	158 (33,2)	98 (20,6)

* u chorych ze stopniem choroby III (nie raportowano u 25 chorych w grupie niwolumabu i 18 chorych w grupie ipilimumabu); brak danych u 25 (6,8%) i 18 (4,9%) chorych odpowiednio w grupie NIV i IPI; ** brak danych u 15 (4,1%) chorych w grupie NIV i IPI.

Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. 2.

Badanie	Populacja ITT, n	Status przerzutów odległych M1a, n (%)	Status przerzutów odległych M1b, n (%)	Status przerzutów odległych M1c bez przerzutów do mózgu, n (%)	Status przerzutów odległych M1c z przerzutami do mózgu, n (%)	Czerniak skóry, n (%)	Czerniak akralny, n (%)	Czerniak błony śluzowej, n (%)	Inny podtyp czerniaka, n (%)
Niwolumab vs ipilimumab - CheckMate 238									
niwolumab	453	50 (11,0)	12 (2,6)	14 (3,1)	6 (1,3)	388 (85,7)	16 (3,5)	16 (3,5)	33 (7,3)
ipilimumab	453	51 (11,3)	15 (3,3)	15 (3,3)	6 (1,3)	378 (83,4)	17 (3,8)	13 (2,9)	45 (9,9)
Ipilimumab vs placebo - EORTC 18071									

Badanie	Populacja ITT, n	Status przerzutów odległych M1a, n (%)	Status przerzutów odległych M1b, n (%)	Status przerzutów odległych M1c bez przerzutów do mózgu, n (%)	Status przerzutów odległych M1c z przerzutami do mózgu, n (%)	Czerniak skóry, n (%)	Czerniak akralny, n (%)	Czerniak błony śluzowej, n (%)	Inny podtyp czerniaka, n (%)
ipilimumab	475	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
placebo	476	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. 3.

Badanie	Populacja ITT, n	Poziom dehydrogenazy mleczanowej \leq ULN, n (%)	Poziom dehydrogenazy mleczanowej $>$ ULN, n (%)	Poziom dehydrogenazy mleczanowej \leq 2xULN, n (%)	Poziom dehydrogenazy mleczanowej $>$ 2xULN, n (%)	Ekspresja PD-L1 $<$ 5%, n (%)	Ekspresja PD-L1 \geq 5%, n (%)	Mutacja BRAF, n (%)	Brak mutacji BRAF, n (%)
Niwolumab vs ipilimumab - CheckMate 238									
niwolumab	453	413 (91,2)	32 (7,1)	445 (98,2)	0 (0)	275 (60,7)	152 (33,6)	187 (41,3)	197 (43,5)
ipilimumab	453	411 (90,7)	37 (8,2)	446 (98,5)	2 (0,4)	286 (63,1)	154 (34,0)	194 (42,8)	214 (47,2)
Ipilimumab vs placebo - EORTC 18071									
ipilimumab	475	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
placebo	476	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd

ULN - górna granica normy (ang. *Upper limit of normal*).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Nivolumab vs ipilimumab		
CheckMate 238	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • zdarzenia niepożądane; • jakość życia; • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>).
Ipilimumab vs placebo		
EORTC 18071	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • zdarzenia niepożądane; • jakość życia.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny nieukończenia leczenia/badania w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CheckMate 238*.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia							
			Nawrót choroby, n (%)	Toksyczność leku, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem, n (%)	Prośba pacjenta, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Nieprzestrzeżenie/słabe przestrzeżenie zaleceń, n (%)	Niespełnienie kryteriów włączenia, n (%)	Inne, n (%)
Niwolumab vs ipilimumab - badanie CheckMate 238										
niwolumab	453	177 (39)	121 (27)	41 (9)	5 (1)	5 (1)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	3 (<1)
ipilimumab	453	331 (73)	101 (22)	208 (46)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)

* na podstawie publikacji Weber 2017.

Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania CheckMate 238*.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania			
			Zgon, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)
Niwolumab vs ipilimumab - badanie CheckMate 238						
niwolumab	453	59 (13)	44 (10)	14 (3)	2 (<1)	0 (0)
ipilimumab	453	74 (16)	45 (10)	23 (5)	3 (<1)	3 (<1)

* na podstawie publikacji Weber 2017.

Tab. 23. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EORTC 18071 - mediana okresu obserwacji: 2,74 roku.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia						
			Nawrót choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Zgon lub inne przyczyny, n (%)	Wycofanie z zgody, n (%)	Nieprzestrzeganie /słabe przestrzeganie zaleceń, n (%)	Niespełnienie kryteriów włączenia, n (%)	Inne, n (%)
Ipilimumab vs placebo - badanie EORTC 18071									
ipilimumab	475	432 (91)	132 (28)	245 (52)	2 (<1)	16 (3)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
placebo	476	394 (83)	273 (57)	20 (4)	0 (0)	20 (4)	3 (<1)	0 (0)	1 (<1)

Tab. 24. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EORTC 18071 - mediana okresu obserwacji: 5,3 roku.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia						
			Nawrót choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Zgon lub inne przyczyny, n (%)	Wycofanie z zgody, n (%)	Nieprzestrzeganie /słabe przestrzeganie zaleceń, n (%)	Niespełnienie kryteriów włączenia, n (%)	Inne, n (%)
Ipilimumab vs placebo - badanie EORTC 18071									
ipilimumab	475	471 (99)	135 (28)	251 (53)	2 (<1)	16 (3)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
placebo	476	474 (99,6)	282 (59)	22 (5)	0 (0)	21 (4)	3 (<1)	0 (0)	3 (<1)

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w populacji chorych z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji.

Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.11.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02388906	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Versus Ipilimumab After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects Who Are at High Risk for Recurrence (CheckMate 238: CHECKpoint Pathway and 44merican44 Clinical Trial Evaluation 238)	Badanie zostało włączone do przeglądu

Tab. 26. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.11.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02388906	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and 44merican44 clinical Trial Evaluation 238)	Badanie zostało włączone do przeglądu

5 Analiza skuteczności

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

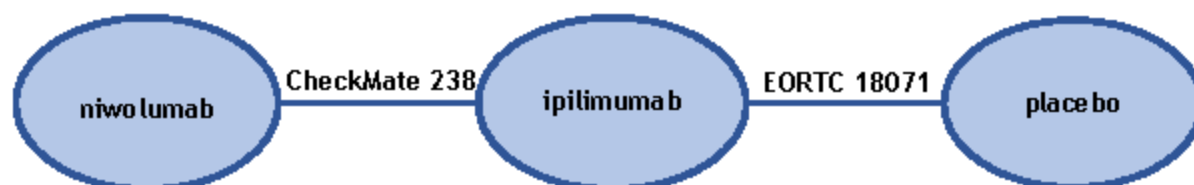
Nie odnaleziono badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 2 badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem – CheckMate 238;
- oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo – EORTC 18071.

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera - patrz schemat poniżej.

Rys. 4. Schemat porównania pośredniego niwolumabu z placebo.



Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo (patrz rozdz. 5.1) oraz dodatkowo wyniki jedyne badania RCT dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka, tj. wyniki porównania niwolumabu z ipilimumabem (patrz rozdz. 5.2).

Skuteczność w badaniach oceniano w populacji wszystkich chorych randomizowanych.

W analizie skuteczności oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla niwolumabu, tj.:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*, RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*, DMFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- jakość życia.

Ponadto, na potrzeby analizy ekonomicznej, Wnioskodawca dostarczył wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego przez globalnego dostawcę, niwolumabu z placebo oparte na indywidualnych danych pacjentów (patrz rozdz. 7).

5.1 Niwolumab vs placebo

Wyniki porównań niwolumab vs ipilimumab oraz ipilimumab vs placebo (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiającym porównanie pośrednie przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji (publikacja Weber 2018 oraz EMA 2018 dla badania CheckMate 238 oraz publikacja Eggermont 2016 dla badania EORTC 18071).

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim niwolumab vs placebo - przeżycie wolne od nawrotu choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Przeżycie wolne od nawrotu choroby, n/N (%)	Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach, %	Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach, %
CheckMate 238		HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], p<0,0001*		
NIV	453	171/453 (37,7)	70,4% [95%CI: 65,9; 74,4]	62,6% [95%CI: 57,9; 67,0]
IPI	453	221/453 (48,8)	60,0% [95%CI: 55,2; 64,5]	50,2% [95%CI: 45,3; 54,8]
EORTC 18071		HR=0,76 [95%CI: 0,64; 0,89], p<0,001		
IPI	475	264/475 (55,6)	63,5% [95%CI: 59,0; 67,7]	51,5% [95%CI: 46,7; 56,0]
PLA	476	323/476 (67,9)	56,1% [95%CI: 51,5; 60,5]	43,8% [95%CI: 39,3; 48,3]

* do 19 grudnia 2017 mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby w badaniu CheckMate 238 wynosiła 30,75 miesiąca (95%CI: 30,75; nie osiągnięto) w ramieniu niwolumabu i 24,08 miesiąca (95%CI: 16,56; nie osiągnięto).

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim niwolumab vs placebo - przeżycie wolne od przerzutów odległych.

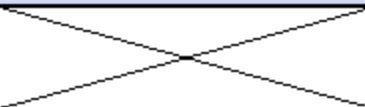
Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Przeżycie wolne od przerzutów odległych, n/N (%)
CheckMate 238		HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], p=0,034*
NIV	453	107/370 (28,9)
IPI	453	126/366 (34,4)
EORTC 18071		HR=0,76 [95%CI: 0,64; 0,92], p=0,002
IPI	475	227/475 (47,8)
PLA	476	279/476 (58,6)

* do 19 grudnia 2017 nie została osiągnięta mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych w badaniu CheckMate 238 (przeżycie wolne od przerzutów odległych oceniano u chorych ze stadium choroby III - 370 chorych w grupie niwolumabu i 366 chorych w grupie ipilimumabu).

5.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do placebo - niwolumab powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 50% w stosunku do placebo (HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65], $p<0,05$).

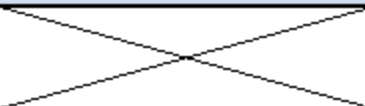
Tab. 29. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Przeżycie wolne od nawrotu choroby.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	NIV vs PLA HR [95% CI], p
NIV IPI	1	453 453	0,66 [0,54; 0,81], $p<0,0001$	
PLA IPI	1	476 475	1,32 [1,12; 1,56], $p<0,001^*$	
				<u>0,50 [0,39; 0,65], $p<0,05$</u>

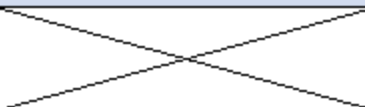
* W celu porównania niwolumabu z placebo metodą Buchera obliczono odwrotność wartości HR podanej w publikacji Eggermont 2016.

Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach był istotnie statystycznie większy wśród chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo. Bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po 12 miesiącach wynosi 18% (OR=2,16 [95%CI: 1,48; 3,18], $p<0,05$; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], $p<0,05$, NNT_{12mies}=6 [95%CI: 4; 12]).

Tab. 30. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach (OR).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p	NIV vs PLA OR [95% CI], p
NIV IPI	1	453 453	319 272	1,58 [1,20; 2,09], $p=0,001$	
PLA IPI	1	476 475	267 302	0,73 [0,56; 0,95], $p=0,02$	
				<u>2,16 [1,48; 3,18], $p<0,05$</u>	

Tab. 31. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach (RD).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator RD [95% CI], p	NIV vs PLA RD [95% CI], p
NIV IPI	1	453 453	319 272	0,10 [0,04; 0,17], $p=0,001$	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator RD [95% CI], p	NIV vs PLA RD [95% CI], p
PLA	1	476	267	-0,07 [-0,14; -0,01], p=0,02	<u>0,18 [0,09; 0,26], p<0,05</u>
IPI		475	302		

Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach był istotnie statystycznie większy wśród chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo. Bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po 24 miesiącach wynosi 21% (OR=2,29 [95%CI: 1,58; 3,32], p<0,05; RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,30], p<0,05, NNT_{24 mies}=5 [95%CI: 4; 9]).

Tab. 32. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach (OR).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p	NIV vs PLA OR [95% CI], p
NIV	1	453	284	1,67 [1,28; 2,18], p=0,0001	
IPI		453	227		
PLA	1	476	208	0,73 [0,56; 0,94], p=0,015	<u>2,29 [1,58; 3,32], p<0,05</u>
IPI		475	245		

Tab. 33. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach (RD).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator RD [95% CI], p	NIV vs PLA RD [95% CI], p
NIV	1	453	284	0,13 [0,06; 0,19], p=0,0001	
IPI		453	227		
PLA	1	476	208	-0,08 [-0,14; -0,02], p=0,015	<u>0,21 [0,12; 0,30], p<0,05</u>
IPI		475	245		

5.1.2 Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów odległych w porównaniu do placebo - niwolumab powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu o 42% w stosunku do placebo (HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73], p<0,05).

Tab. 34. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Przeżycie wolne od przerzutów odległych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	NIV vs PLA HR [95% CI], p
NIV IPI	1	453 453	0,76 [0,59; 0,98], p=0,034	
PLA IPI	1	476 475	1,32 [1,09; 1,56], p=0,002*	

* W celu porównania niwolumabu z placebo metodą Buchera obliczono odwrotność wartości HR podanej w publikacji Eggermont 2016.

5.2 Niwolumab vs ipilimumab (porównanie bezpośrednie)

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238 przedstawiono w poniższych tabelach. Tab. 35 zawiera wyniki przedstawione w publikacji głównej (Weber 2017, minimalny okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy, data odcięcia 15 maja 2017). Tab. 36 zawiera natomiast opublikowane wyniki dla punktów końcowych (RFS oraz DMFS) ocenianych w badaniu dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące (publikacje Weber 2018 oraz EMA 2018, data odcięcia 19 grudnia 2017). Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dostępne wyniki poszczególnych punktów końcowych pochodzące z najdłuższego możliwego okresu obserwacji. Należy jednak podkreślić, że dostępne wyniki dla punktów końcowych ocenianych dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące (RFS i DMFS) są spójne z wynikami tych punktów końcowych osiągniętymi podczas krótszego okresu obserwacji. W niniejszej analizie nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 oraz stopnia choroby. Dane dotyczące jakości życia, z uwagi na brak danych liczbowych, przedstawiono opisowo w rozdz. 5.2.3.

Tab. 35. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab - na podstawie publikacji Weber 2017 (minimalny okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy).

Badanie, grupa	NIV (N=453)	IPI (N=453)
Przeżycie wolne od nawrotu choroby		
Przeżycie wolne od nawrotu choroby, n/N (%)	HR=0,65 [97,56%CI: 0,51; 0,83], p<0,0001 154/453 (34,0)	206/453 (45,5)
Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby, miesiące [95%CI]	nie osiągnięto	nie osiągnięto
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach, % [95%CI]	70,5% [66,1; 74,5]	60,8% [56,0; 65,2]
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 18 miesiącach, % [95%CI]	66,4% [61,8; 70,6]	52,7% [47,8; 57,4]
Przeżycie wolne od przerzutów odległych*		
	HR=0,73 [95%CI: 0,55; 0,95], p<0,05	

Badanie, grupa	NIV (N=453)	IPI (N=453)
Przeżycie wolne od przerzutów odległych, n/N (%)	93/369 (25,2)	115/366 (31,4)
Mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych, miesiące [95%CI]	nie osiągnięto	nie osiągnięto
Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 12 miesiącach, % [95%CI]	80,2% [75,6; 83,9]	73,4% [68,4; 77,7]
Pozostałe punkty końcowe		
Przeżycie całkowite**	bd	bd
Jakość życia	Z uwagi na brak danych liczbowych, przedstawiono opisowo w rozdz. 5.2.3	

* przeżycie wolne od przerzutów odległych oceniano u chorych ze stadium choroby III - 369 chorych w grupie niwolumabu i 366 chorych w grupie ipilimumabu; ** do 15 maja 2017 nie przedstawiono wyników dla przeżycia całkowitego chorych.

Tab. 36. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab - na podstawie publikacji Weber 2018 oraz EMA 2018 (minimalny okres obserwacji wynoszący 24 miesiące).

Badanie, grupa	NIV (N=453)	IPI (N=453)
Przeżycie wolne od nawrotu choroby		
Przeżycie wolne od nawrotu choroby, n/N (%)	HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], p<0,0001	
	171/453 (37,7)	221/453 (48,8)
Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby, miesiące [95%CI]	30,75 [30,75; nie osiągnięto]	24,08 [16,56; nie osiągnięto]
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 6 miesiącach, % [95%CI]	79,6 [75,6; 83,1]	72,4 [68,0; 76,4]
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach, % [95%CI]	70,4 [65,9; 74,4]	60,0 [55,2; 64,5]
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 18 miesiącach, % [95%CI]	65,8 [61,2; 70,0]	53,0 [48,1; 57,6]
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach, % [95%CI]	62,6 [57,9; 67,0]	50,2 [45,3; 54,8]
Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 30 miesiącach, % [95%CI]	60,4 [55,4; 65,0]	44,4 [37,6; 50,9]
Przeżycie wolne od przerzutów odległych*		
Przeżycie wolne od przerzutów odległych, n/N (%)	HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], p=0,034	
	107/370 (28,9)	126/366 (34,4)
Mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych, miesiące [95%CI]	nie osiągnięto	nie osiągnięto
Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 12 miesiącach, % [95%CI]	80,1% [75,6; 83,8]	72,7% [67,6; 77,0]
Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 18 miesiącach, % [95%CI]	75,2% [70,3; 79,3]	67,1% [61,8; 71,8]
Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 24 miesiącach, % [95%CI]	70,5% [65,4; 75,0]	63,7% [58,2; 68,6]

* przeżycie wolne od przerzutów odległych oceniano u chorych ze stadium choroby III - 370 chorych w grupie niwolumabu i 366 chorych w grupie ipilimumabu.

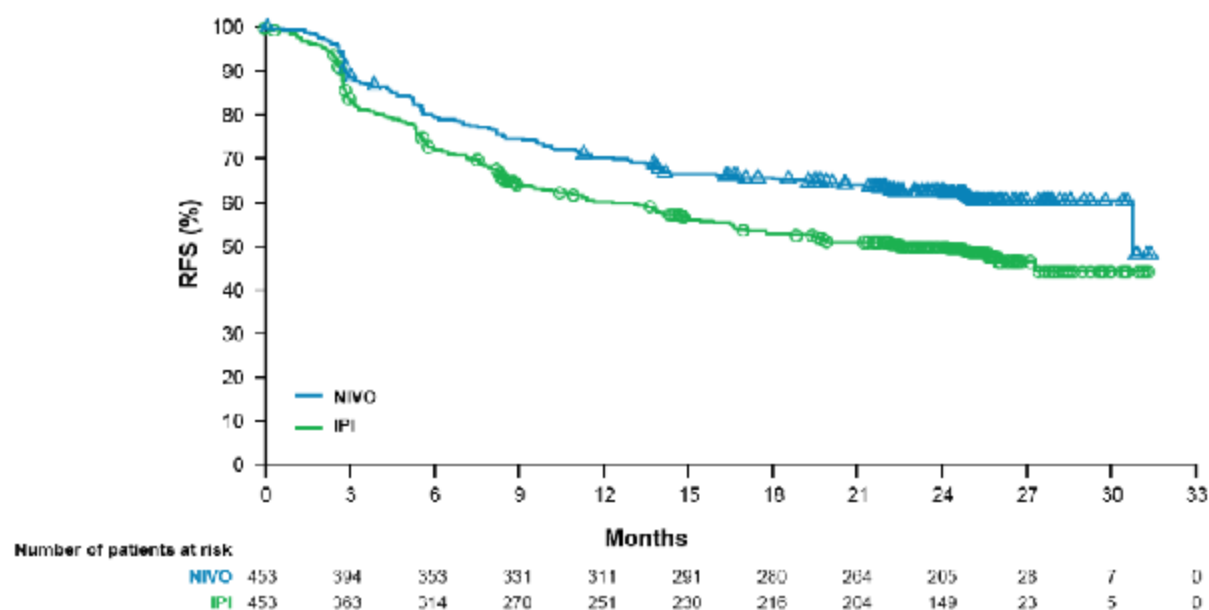
5.2.1 Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Do 19 grudnia 2017 mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby w badaniu CheckMate 238 wynosiła 30,75 miesiąca (95%CI: 30,75; nie osiągnięto) w ramieniu niwolumabu i 24,08 miesiąca w ramieniu ipilimumabu (95%CI: 16,56; nie osiągnięto).

Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 6 miesiącach wynosił 79,6% [95%CI: 75,6; 83,1] w grupie niwolumabu oraz 72,4% [95%CI: 68,0; 76,4] w grupie ipilimumabu, po 12 miesiącach 70,4% [95%CI: 65,9; 74,4] w grupie niwolumabu oraz 60,0% [95%CI: 55,2; 64,5] w grupie ipilimumabu, po 18 miesiącach - odpowiednio 65,8% [95%CI: 61,2; 70,0] oraz 53,0% [95%CI: 48,1; 57,6], po 24 miesiącach - 62,6% [95%CI: 57,9; 67,0] oraz 50,2% [95%CI: 45,3; 54,8] dla niwolumabu i ipilimumabu, natomiast po 30 miesiącach wynosił 60,4% [95%CI: 55,4; 65,0] w grupie niwolumabu oraz 44,4% [95%CI: 37,6; 50,9] w grupie ipilimumabu.

W badaniu zgon lub nawrót choroby raportowano u 171 spośród 453 chorych w grupie niwolumabu (37,7%) oraz u 221 spośród 453 chorych w grupie ipilimumabu (48,8%), co oznacza, że stosowanie niwolumabu zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 34% w porównaniu do ipilimumabu (HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], $p < 0,0001$).

Rys. 5. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w badaniu CheckMate 238 - data odcięcia 19 grudnia 2017 r.



5.2.2 Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)

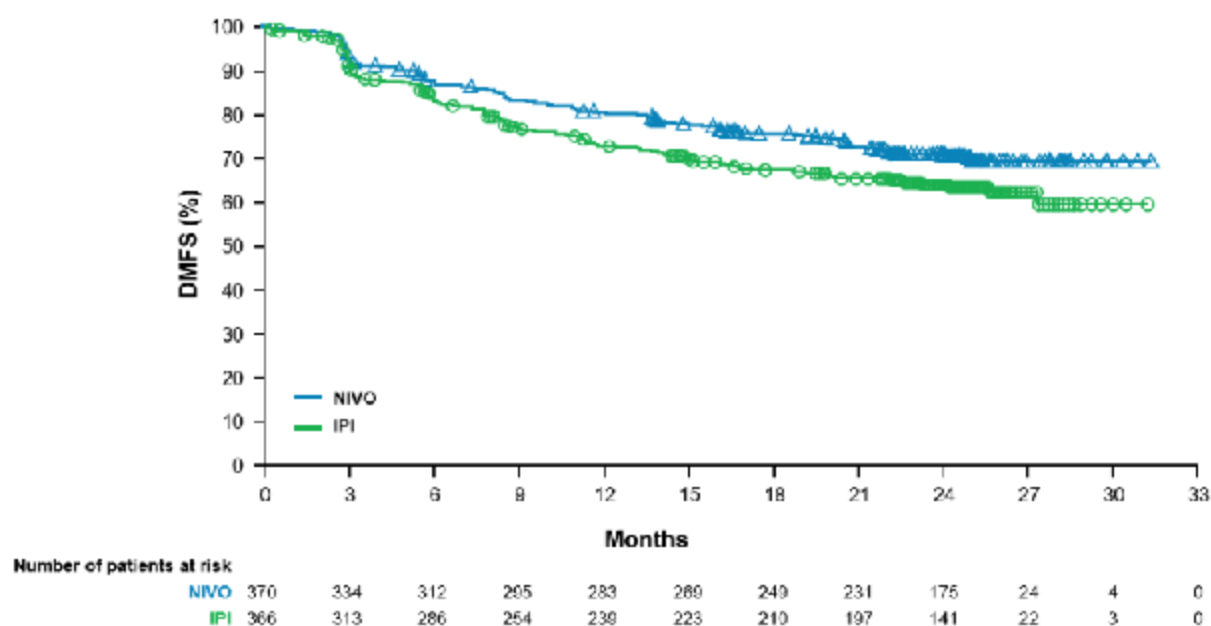
Przeżycie wolne od przerzutów odległych oceniano u chorych ze stadium choroby III (370 chorych w grupie niwolumabu i 366 chorych w grupie ipilimumabu).

Do 19 grudnia 2017 nie została osiągnięta mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych.

Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 12 miesiącach wynosił 80,1% [95%CI: 75,6; 83,8] w grupie niwolumabu oraz 72,7% [95%CI: 67,6; 77,0] w grupie ipilimumabu, po 18 miesiącach - odpowiednio 75,2% [95%CI: 70,3; 79,3] oraz 67,1% [95%CI: 61,8; 71,8], natomiast po 24 miesiącach wynosił 70,5% [95%CI: 65,4; 75,0] w grupie niwolumabu oraz 63,7% [95%CI: 58,2; 68,6] w grupie ipilimumabu.

W badaniu zgon lub przerzuty odległe raportowano u 107 spośród 370 chorych w grupie niwolumabu (28,9%) oraz u 126 spośród 366 chorych w grupie ipilimumabu (34,4%), co oznacza, że stosowanie niwolumabu zmniejsza ryzyko przerzutów odległych lub zgonu o 24% w porównaniu do ipilimumabu (HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], p=0,034).

Rys. 6. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) w badaniu CheckMate 238.



5.2.3 Przeżycie całkowite (OS)

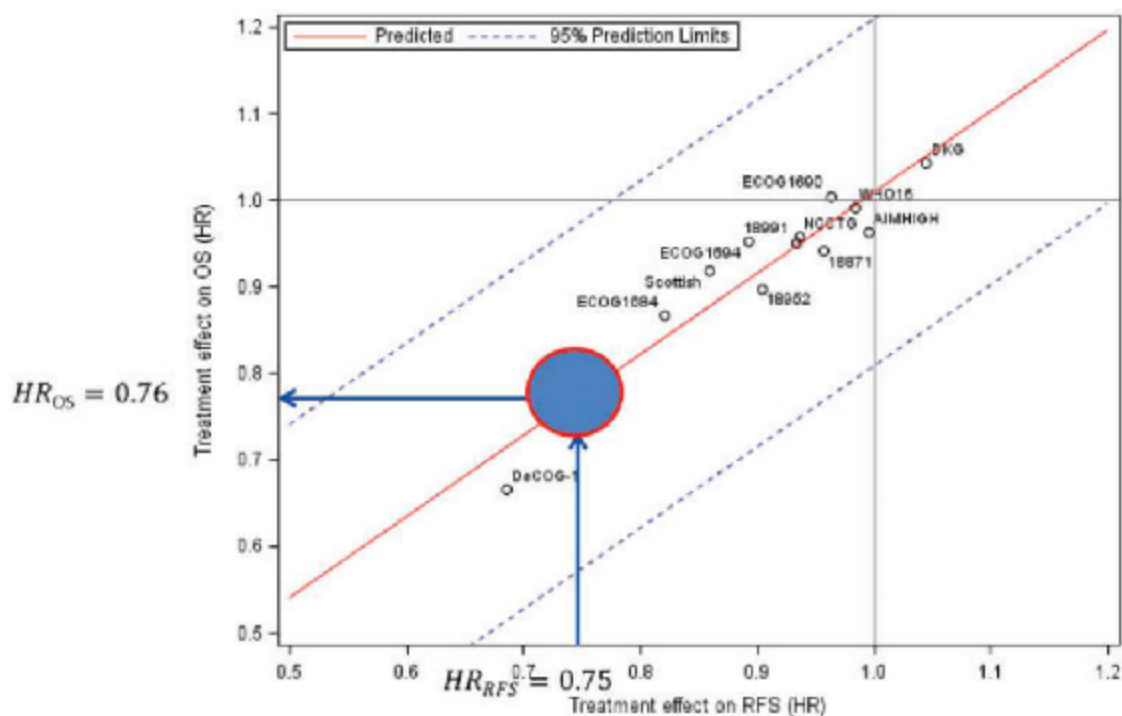
Z uwagi na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego, ten punkt końcowy nie został oceniony w niniejszej analizie.

Należy jednak zaznaczyć, że głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną, ale mają wysokie ryzyko nawrotu choroby. W badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z OS jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby (Grossmann 2015).

Ocena przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) jako punktu surogatowego dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem w stopniu II-III w oparciu o metaanalizę randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych została opisana w publikacji Suci 2018. Indywidualne dane pacjenta (ang. *individual patient level data*, IPD) dotyczące RFS i OS zebrano od 5826 pacjentów włączonych do 11 randomizowanych badań klinicznych dla leczenia adiuwantowego porównujących interferon (IFN) z obserwacją. Ponadto włączono IPD z dwóch badań porównujących IFN i szczepienia u 989 pacjentów.

Dwupoziomowe podejście do modelowania zastosowano do oceny korelacji Spearmana (ρ) na poziomie pacjenta dla RFS i OS oraz współczynnik determinacji (R^2) na poziomie badania dla wpływu leczenia na RFS i OS. Walidację zewnętrzną wyników przeprowadzono w oparciu o 13 badań dla leczenia adiuwantowego bez dostępnych IPD. Stwierdzono, że RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i jest ważnym surrogatowym punktem końcowym dla OS (wyniki na poziomie pacjenta $\rho=0,89$ i na poziomie badania $R^2=0,91$ - patrz rysunek poniżej (Suciu 2018)).

Rys. 7. Zależność pomiędzy RFS a OS na podstawie publikacji Suciu 2018.



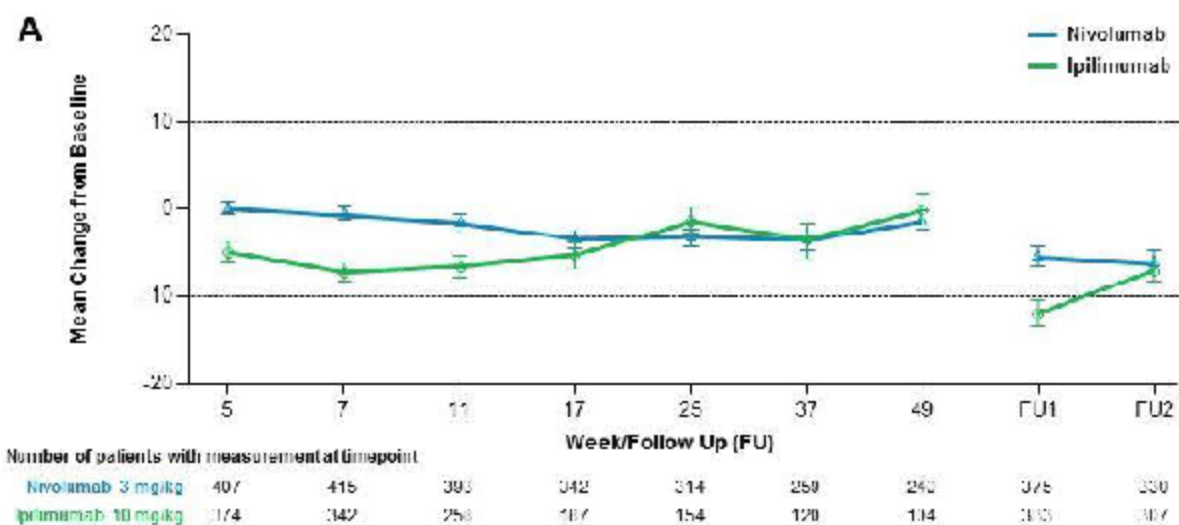
5.2.4 Jakość życia

Wyniki oceny jakości życia z badania CheckMate 238 dostępne są jedynie dla daty odcięcia 15 maja 2017 r. (publikacja Weber 2017). Jakość życia w badaniu CheckMate 238 oceniono przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 *global health status*, EQ-5D *utility index* oraz EQ-5D *visual analogue scale*.

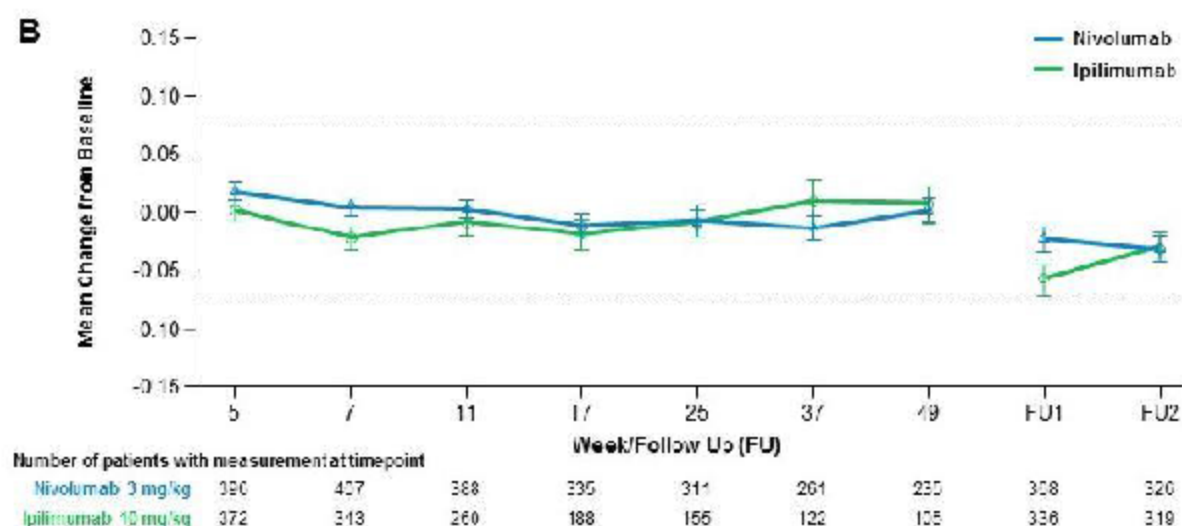
Końcowe wyniki oceny jakości życia zarówno w grupie niwolumabu, jak i w grupie ipilimumabu, nie różniły się znacząco od wyników początkowych. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian dla oceny jakości życia przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 *global health status* (minimalna istotna klinicznie różnica 10 pkt), EQ-5D *utility index* (minimalna istotna klinicznie różnica 0,08 pkt) oraz EQ-5D *visual analogue scale* (minimalna istotna klinicznie różnica 7 pkt).

Na poniższych rysunkach przedstawiono zmianę oceny jakości życia w grupach niwolumabu i ipilimumabu obserwowaną w badaniu CheckMate 238.

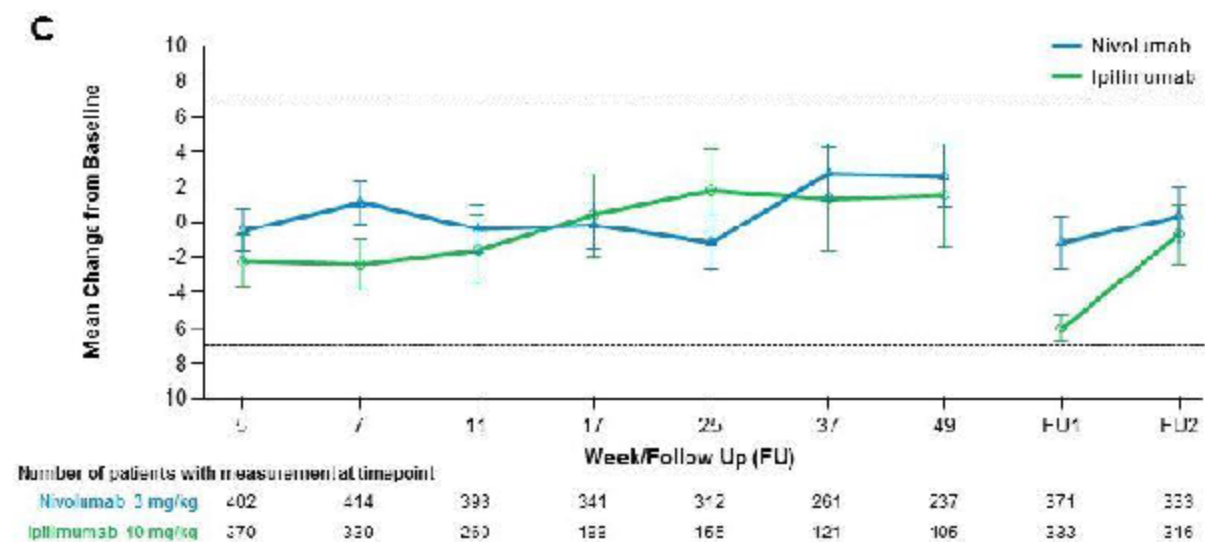
Rys. 8. Ocena jakości życia w badaniu CheckMate 238 - kwestionariusz EORTC QLQ-C30 *global health status*.



Rys. 9. Ocena jakości życia w badaniu CheckMate 238 - kwestionariusz EQ-5D *utility index*.



Rys. 10. Ocena jakości życia w badaniu CheckMate 238 - kwestionariusz EQ-5D *visual analogue scale*.



6 Analiza bezpieczeństwa

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Nie odnaleziono badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 2 badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem – CheckMate 238;
- oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo – EORTC 18071.

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera - patrz schemat poniżej.

Rys. 11. Schemat porównania pośredniego niwolumabu z placebo.



Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo (patrz rozdz. 6.1) oraz dodatkowo wyniki jedyne badania RCT dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka, tj. wyniki porównania niwolumabu z ipilimumabem (patrz rozdz. 0).

Bezpieczeństwo w badaniach oceniano u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (z analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238 wykluczono 1 chorego z grupy niwolumabu z powodu wycofania zgody; w badaniu EORTC 18071 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 471/475 chorych w grupie ipilimumabu i 474/476 chorych w grupie placebo).

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- poważne zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia,

- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zgony.

Ponadto, na potrzeby analizy ekonomicznej, Wnioskodawca dostarczył wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego przez globalnego dostawcę, niwolumabu z placebo oparte na indywidualnych danych pacjentów (patrz rozdz. 7).

6.1 Niwolumab vs placebo

Wyniki porównań niwolumab vs ipilimumab oraz ipilimumab vs placebo (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji.

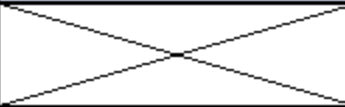
Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim niwolumab vs placebo.

Punkt końcowy	CheckMate 238		EORTC 18071	
	NIV (N=452)	IPI (N=453)	PLA (N=474)	IPI (N=471)
ZN łącznie, n (%)	438 (96,9)	446 (98,5)	432 (91,1)	465 (98,7)
ZN łącznie stopnia 3-4, n (%)	115 (25,4)	250 (55,2)	124 (26,2)	255 (54,1)
ZN łącznie powodujące przerwanie leczenia, n (%)	44 (9,7)	193 (42,6)	22 (4,6)	251 (53,3)

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie u chorych leczonych niwolumabem w porównaniu od placebo (OR=3,77 [95%CI: 1,10; 12,96], $p<0,05$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], $p<0,05$).

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p	NIV vs PLA OR [95% CI], p
NIV IPI	1	452 453	438 446	0,49 [0,20; 1,23], $p=ns$	
PLA IPI	1	474 471	432 465	0,13 [0,06; 0,32], $p<0,00001$	
					<u>3,77 [1,10; 12,96], $p<0,05$</u>

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator RD [95% CI], p	NIV vs PLA RD [95% CI], p
NIV IPI	1	452 453	438 446	-0,02 [-0,04; 0,004], p=ns	
PLA IPI	1	474 471	432 465	-0,08 [-0,10; -0,05], p<0,00001	<u>0,06 [0,03; 0,09], p<0,05</u>

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 u chorych leczonych niwolumabem i placebo (OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,38], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,11; 0,07], p=ns).

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (OR).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p	NIV vs PLA OR [95% CI], p
NIV IPI	1	452 453	115 250	0,28 [0,21; 0,37], p<0,00001	
PLA IPI	1	474 471	124 255	0,30 [0,23; 0,39], p<0,00001	<u>0,93 [0,63; 1,38], p=ns</u>

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (RD).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator RD [95% CI], p	NIV vs PLA RD [95% CI], p
NIV IPI	1	452 453	115 250	-0,30 [-0,36; -0,24], p<0,00001	
PLA IPI	1	474 471	124 255	-0,28 [-0,34; -0,22], p<0,00001	<u>-0,02 [-0,11; 0,07], p=ns</u>

6.1.2 Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo (OR=3,75 [95%CI: 2,14; 6,59], p<0,05; RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], p<0,05).

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia (OR).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p	NIV vs PLA OR [95% CI], p
NIV IPI	1	452 453	44 193	0,15 [0,10; 0,21], p<0,00001	
PLA IPI	1	474 471	22 251	0,04 [0,03; 0,07], p<0,00001	<u>3,75 [2,14; 6,59], p<0,05</u>

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia (RD).

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator RD [95% CI], p	NIV vs PLA RD [95% CI], p
NIV IPI	1	452 453	44 193	-0,33 [-0,38; -0,28], p<0,00001	
PLA IPI	1	474 471	22 251	-0,49 [-0,54; -0,44], p<0,00001	<u>0,16 [0,09; 0,23], p<0,05</u>

6.2 Niwolumab vs ipilimumab

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238 przedstawiono w poniższych tabelach. Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przedstawiono w rozdz. 6.2.8.

Tab. 44. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab*.

Badanie, grupa	NIV (N=452)	IPI (N=453)
Zdarzenia niepożądane łącznie		
ZN łącznie każdego stopnia, n (%)	438 (96,9)	446 (98,5)
ZN łącznie stopnia 3-4, n (%)	115 (25,4)	250 (55,2)
Poważne zdarzenia niepożądane		
Poważne ZN, n (%)	79 (17,5)	183 (40,4)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem łącznie		
ZN związane z leczeniem łącznie każdego stopnia, n (%)	385 (85,2)	434 (95,8)
ZN związane z leczeniem łącznie stopnia 3-4, n (%)	65 (14,4)	208 (45,9)
Zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia		
ZN powodujące przerwanie leczenia każdego stopnia, n (%)	44 (9,7)	193 (42,6)

Badanie, grupa	NIV (N=452)	IPI (N=453)
ZN powodujące przerwanie leczenia stopnia 3-4, n (%)	21 (4,6)	140 (30,9)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia		
ZN związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia każdego stopnia, n (%)	35 (7,7)	189 (41,7)
ZN związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia stopnia 3-4, n (%)	16 (3,5)	136 (30,0)
Zgony		
Zgony z powodu toksyczności, n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)
Poszczególne zdarzenia niepożądane każdego stopnia		
Zmęczenie, n (%)	156 (34,5)	149 (32,9)
Biegunka, n (%)	110 (24,3)	208 (45,9)
Świąd, n (%)	105 (23,2)	152 (33,6)
Wysypka, n (%)	90 (19,9)	133 (29,4)
Nudności, n (%)	68 (15,0)	91 (20,1)
Ból stawów, n (%)	57 (12,6)	49 (10,8)
Astenia, n (%)	57 (12,6)	53 (11,7)
Niedoczynność tarczycy, n (%)	49 (10,8)	31 (6,8)
Ból głowy, n (%)	44 (9,7)	79 (17,4)
Ból brzucha, n (%)	29 (6,4)	46 (10,2)
Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej, n (%)	28 (6,2)	66 (14,6)
Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej, n (%)	25 (5,5)	60 (13,2)
Wysypka grudkowa, n (%)	24 (5,3)	50 (11,0)
Zapalenie przysadki, n (%)	7 (1,5)	48 (10,6)
Gorączka, n (%)	7 (1,5)	54 (11,9)
Zapalenie jelita grubego, n (%)	9 (2,0)	45 (9,9)
Cukrzyca, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Nadczynność tarczycy, n (%)	36 (8,0)	18 (4,0)
Zaburzenia funkcji nadnerczy, n (%)	6 (1,3)	13 (2,9)
Zaburzenia funkcji przysadki, n (%)	8 (1,8)	56 (12,4)
Zaburzenia funkcji tarczycy, n (%)	92 (20,4)	57 (12,6)
Zaburzenia skóry, n (%)	201 (44,5)	271 (59,8)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	114 (25,2)	219 (48,3)
Zaburzenia wątroby, n (%)	41 (9,1)	96 (21,2)
Zaburzenia płuc, n (%)	6 (1,3)	11 (2,4)
Zaburzenia nerek, n (%)	6 (1,3)	7 (1,5)
Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4		
Zmęczenie, n (%)	2 (0,4)	4 (0,9)
Biegunka, n (%)	7 (1,5)	43 (9,5)
Świąd, n (%)	0 (0,0)	5 (1,1)

Badanie, grupa	NW (N=452)	IPI (N=453)
Wysypka, n (%)	5 (1,1)	14 (3,1)
Nudności, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
Ból stawów, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)
Astenia, n (%)	1 (0,2)	4 (0,9)
Niedoczynność tarczycy, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)
Ból głowy, n (%)	1 (0,2)	7 (1,5)
Ból brzucha, n (%)	0 (0,0)	1 (0,2)
Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej, n (%)	5 (1,1)	26 (5,7)
Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej, n (%)	2 (0,4)	19 (4,2)
Wysypka grudkowa, n (%)	0 (0,0)	9 (2,0)
Zapalenie przysadki, n (%)	2 (0,4)	11 (2,4)
Gorączka, n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)
Zapalenie jelita grubego, n (%)	3 (0,7)	34 (7,5)
Cukrzyca, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
Nadczynność tarczycy, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
Zaburzenia funkcji nadnerczy, n (%)	2 (0,4)	4 (0,9)
Zaburzenia funkcji przysadki, n (%)	2 (0,4)	13 (2,9)
Zaburzenia funkcji tarczycy, n (%)	3 (0,7)	4 (0,9)
Zaburzenia skóry, n (%)	5 (1,1)	27 (6,0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	9 (2,0)	76 (16,8)
Zaburzenia wątroby, n (%)	8 (1,8)	49 (10,8)
Zaburzenia płuc, n (%)	0 (0,0)	4 (0,9)
Zaburzenia nerek, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

* na podstawie publikacji Weber 2017.

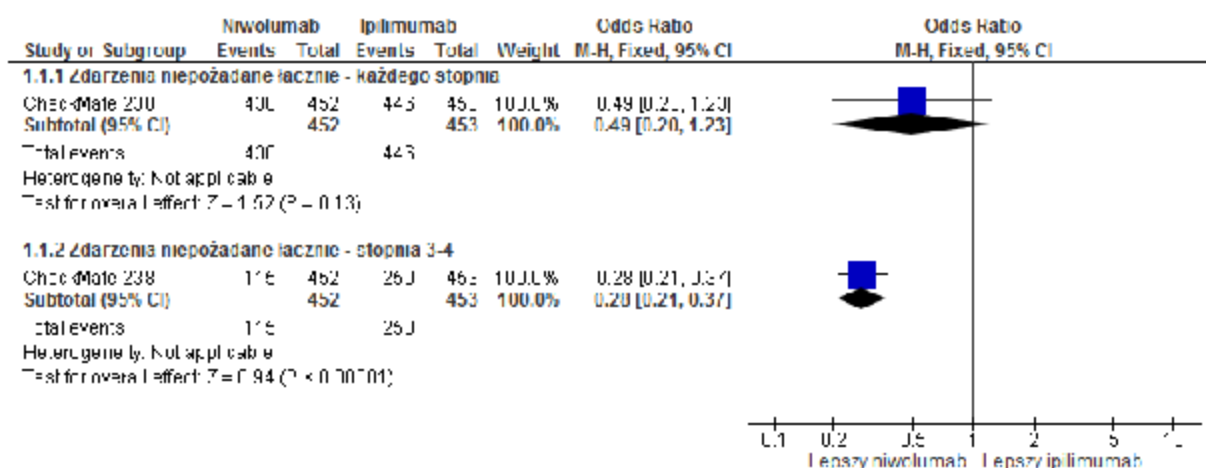
6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane łącznie występowały z mniejszą częstością w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu, przy czym istotną statystycznie różnicę uzyskano jedynie dla zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (każdego stopnia: OR=0,49 [95%CI: 0,20; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,00], p=ns; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,28 [95%CI: 0,21; 0,37], p<0,00001; RD=-0,30 [95%CI: -0,36; -0,24], p<0,00001).

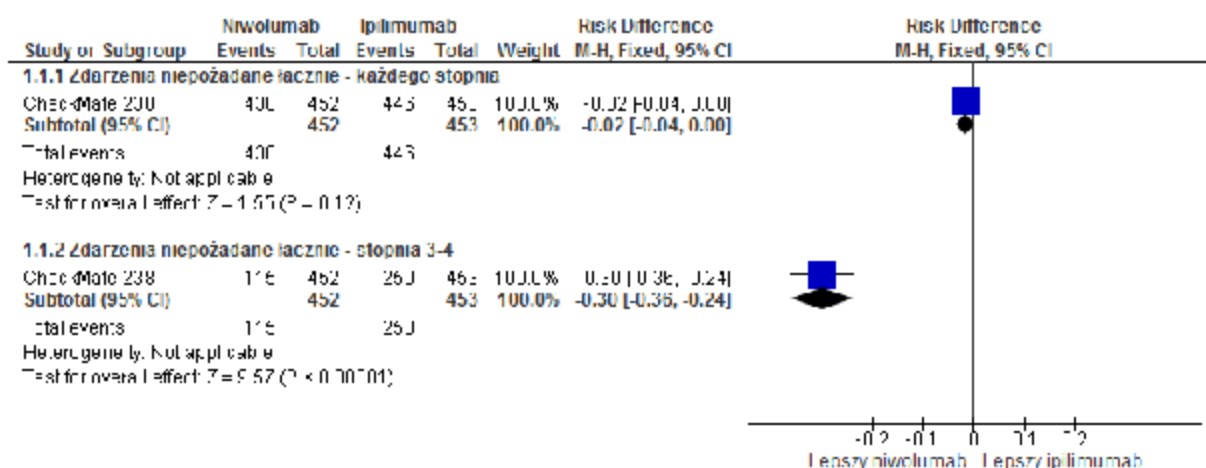
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Każdego stopnia	1	452/453	0,49 [0,20; 1,23]	ns	-0,02 [-0,04; 0,00]	ns	na
Stopnia 3-4	1	452/453	0,28 [0,21; 0,37]	<0,00001	-0,30 [-0,36; -0,24]	<0,00001	na

Rys. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



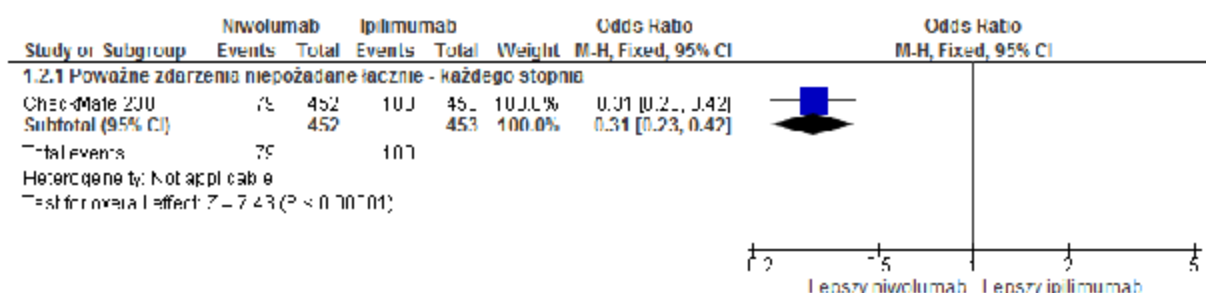
6.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie ipilimumabu odsetek chorych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi łącznie (każdego stopnia: OR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,42], $p < 0,00001$; RD=-0,23 [95%CI: -0,29; -0,17], $p < 0,00001$; NNH=na).

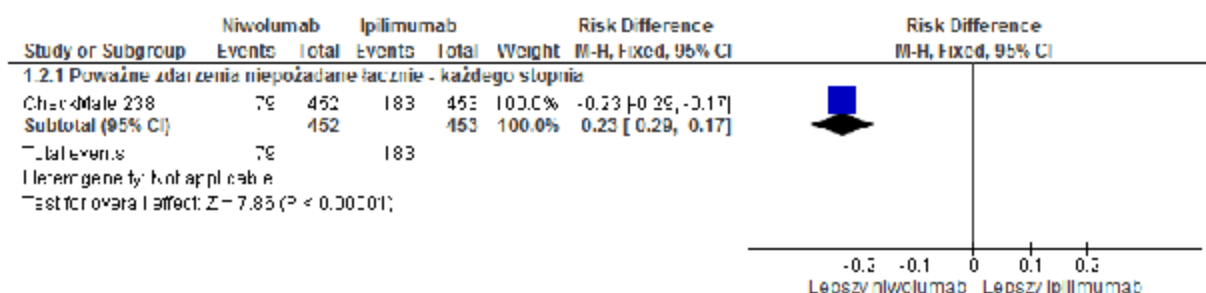
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Każdego stopnia	1	452/453	0,31 [0,23; 0,42]	<0,00001	-0,23 [-0,29; -0,17]	<0,00001	na

Rys. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



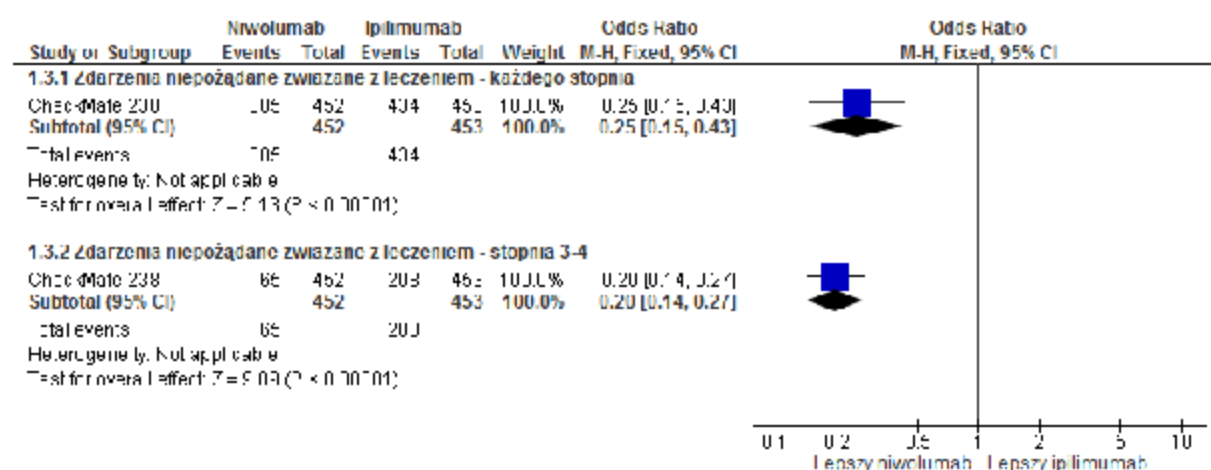
6.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu (każdego stopnia: OR=0,25 [95%CI: 0,15; 0,43], $p < 0,00001$; RD=-0,11 [95%CI: -0,14; -0,07], $p < 0,00001$; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27], $p < 0,00001$; RD=-0,32 [95%CI: -0,37; -0,26], $p < 0,00001$; NNH=na).

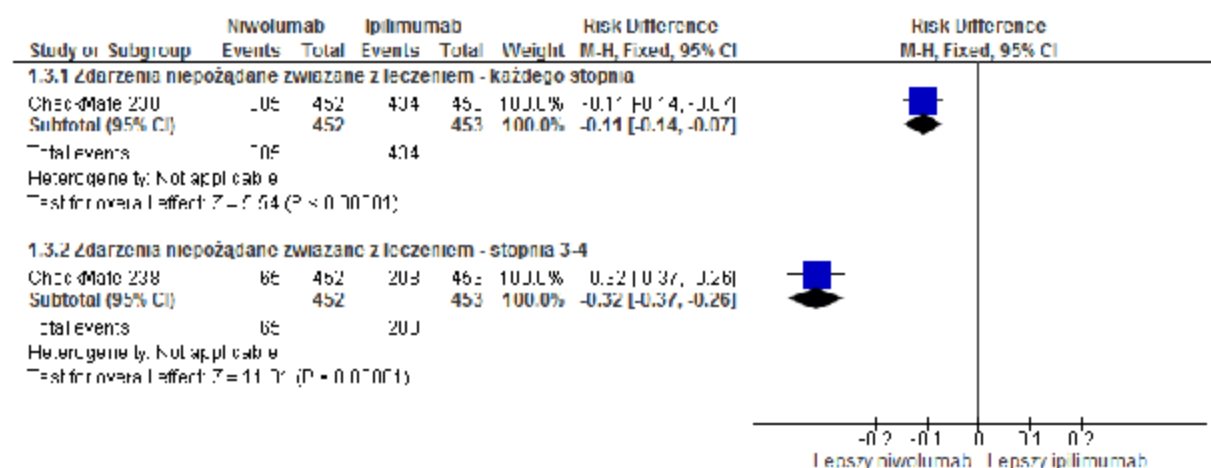
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Każdego stopnia	1	452/453	0,25 [0,15; 0,43]	<0,00001	-0,11 [-0,14; -0,07]	<0,00001	na
Stopnia 3-4	1	452/453	0,20 [0,14; 0,27]	<0,00001	-0,32 [-0,37; -0,26]	<0,00001	na

Rys. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Rys. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



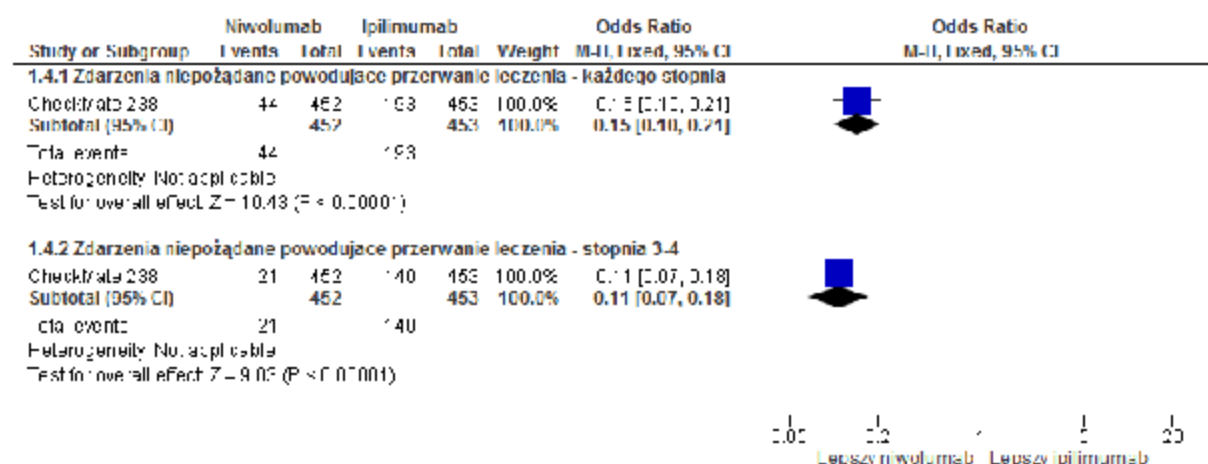
6.2.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Odsetek chorych, u których obserwowano zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu (każdego stopnia: OR=0,15 [95%CI: 0,10; 0,21], $p < 0,00001$; RD=-0,33 [95%CI: -0,38; -0,28], $p < 0,00001$; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,11 [95%CI: 0,07; 0,18], $p < 0,00001$; RD=-0,26 [95%CI: -0,31; -0,22], $p < 0,00001$; NNH=na).

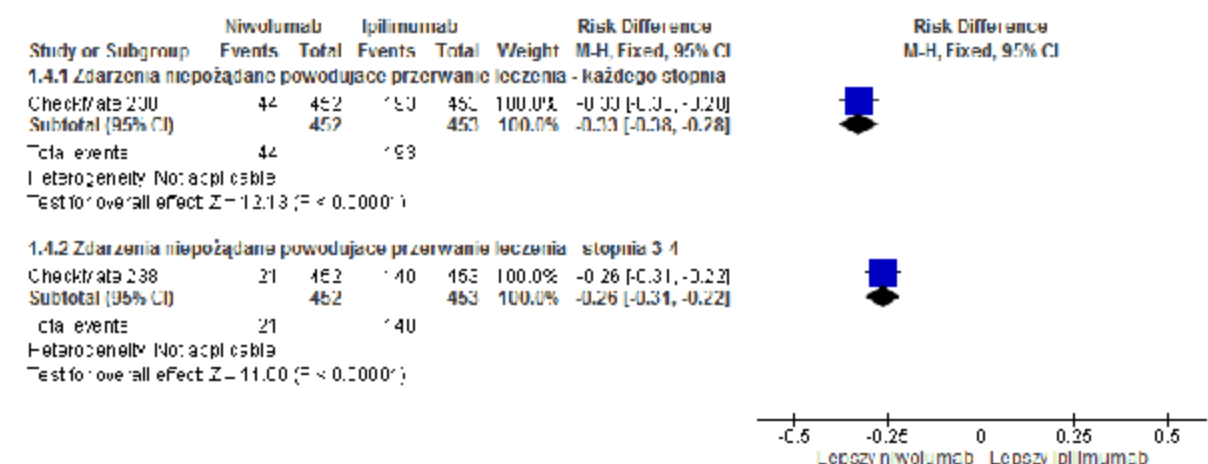
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Każdego stopnia	1	452/ 453	0,15 [0,10; 0,21]	<0,0001	-0,33 [-0,38; -0,28]	<0,0001	na
Stopnia 3-4	1	452/ 453	0,11 [0,07; 0,18]	<0,0001	-0,26 [-0,31; -0,22]	<0,0001	na

Rys. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.5 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia

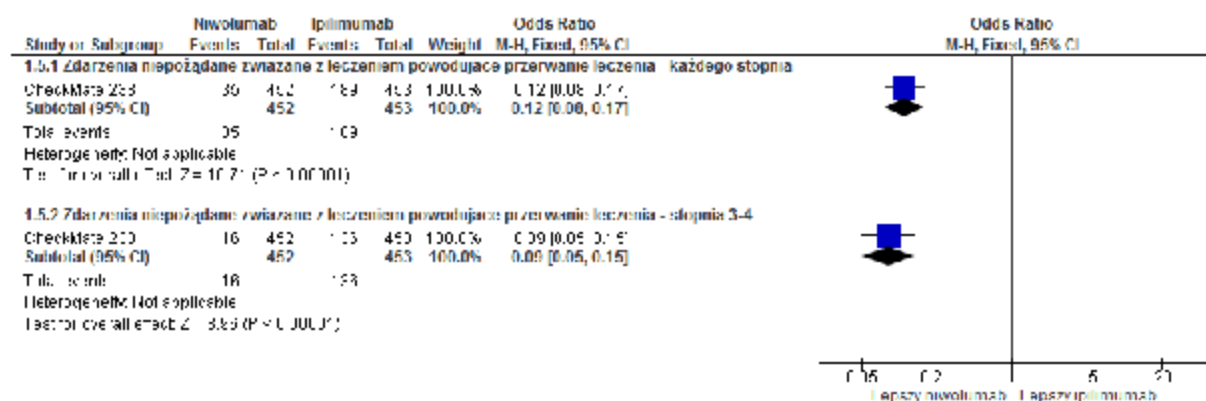
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu

(każdego stopnia: OR=0,12 [95%CI: 0,08; 0,17], $p<0,00001$; RD=-0,34 [95%CI: -0,39; -0,29], $p<0,00001$; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,09 [95%CI: 0,05; 0,15], $p<0,00001$; RD=-0,26 [95%CI: -0,31; -0,22], $p<0,00001$; NNH=na).

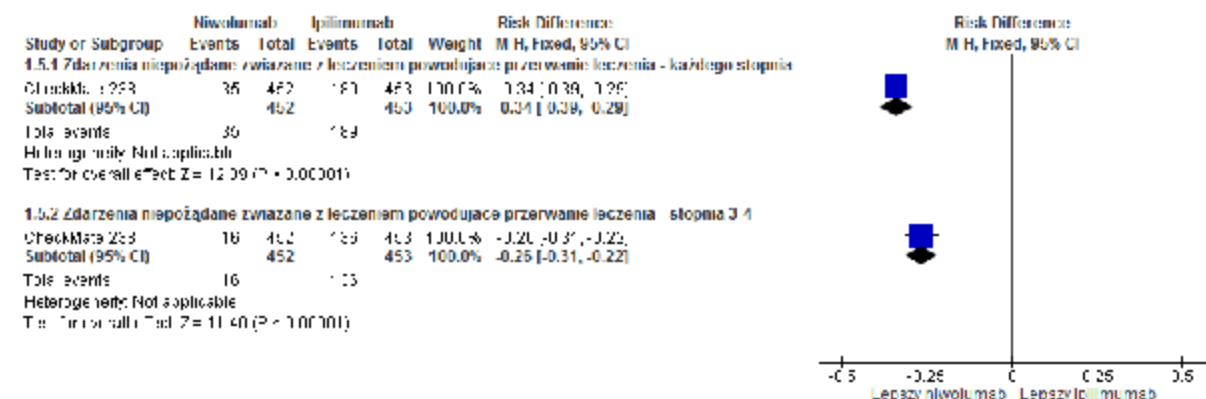
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Każdego stopnia	1	452/ 453	0,12 [0,08; 0,17]	<0,00001	-0,34 [-0,39; -0,29]	<0,00001	na
Stopnia 3-4	1	452/ 453	0,09 [0,05; 0,15]	<0,00001	-0,26 [-0,31; -0,22]	<0,00001	na

Rys. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia

Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem każdego stopnia w grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie ipilimumabu odsetki chorych z niedoczynnością tarczycy (OR=1,66 [95%CI: 1,03; 2,65], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,003; 0,08], p=0,03; NNH_{19,5 mies.}=25 [95%CI: 13; 325]), nadczynnością tarczycy (OR=2,09 [95%CI: 1,17; 3,74], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,01; NNH_{19,5 mies.}=25 [95%CI: 14; 109]) oraz zaburzeniami funkcji tarczycy (OR=1,78 [95%CI: 1,24; 2,54], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,002; NNH_{19,5 mies.}=12 [95%CI: 7; 33]).

Stosowanie ipilimumabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem biegunki, świądu, wysypki, nudności, bólu głowy, bólu brzucha, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia aminotransferazy asparaginowej, wysypki grudkowej, zapalenia przysadki, gorączki, zapalenia jelita grubego, zaburzeń funkcji przysadki, zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby.

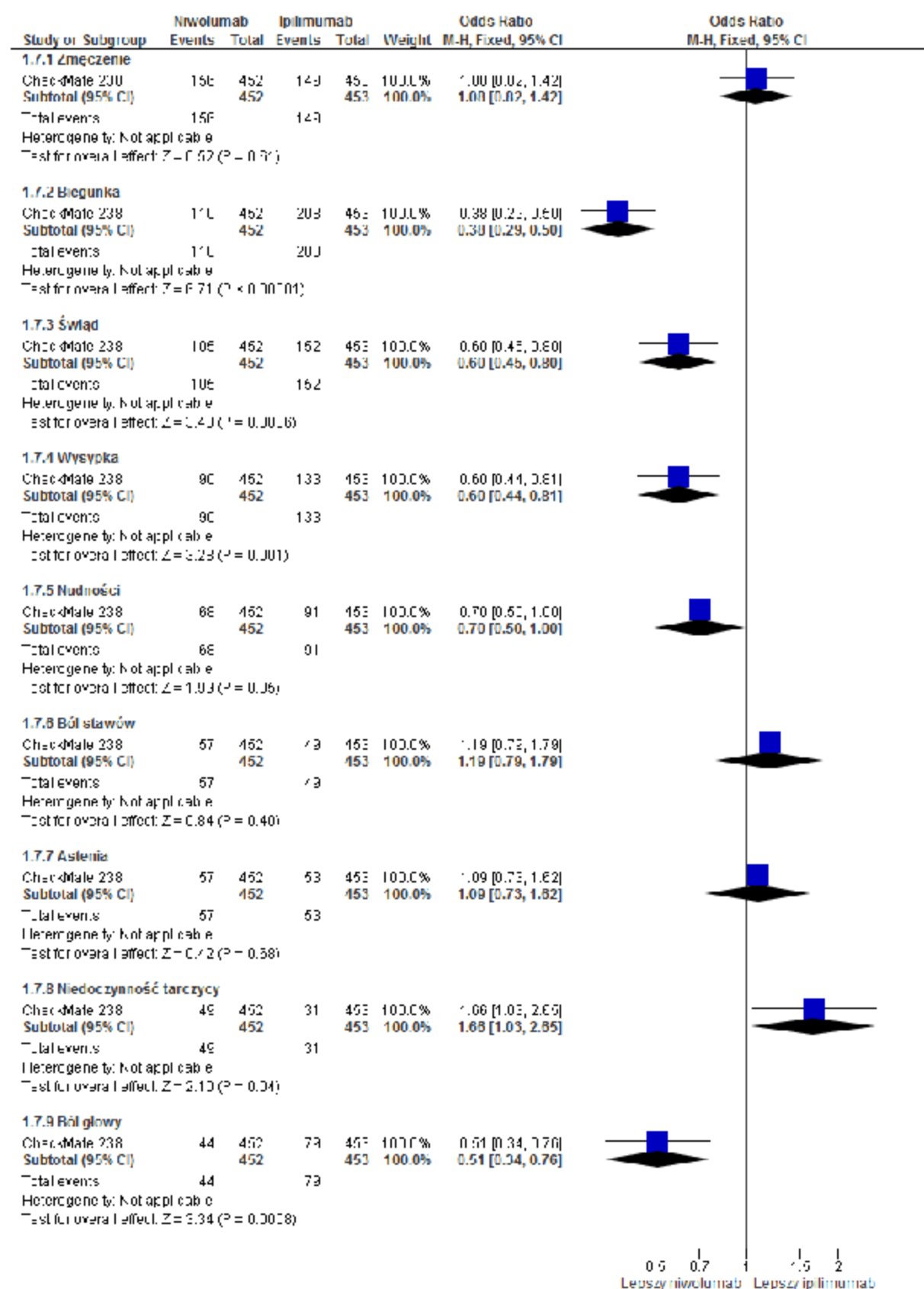
Pozostałe raportowane w badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia.

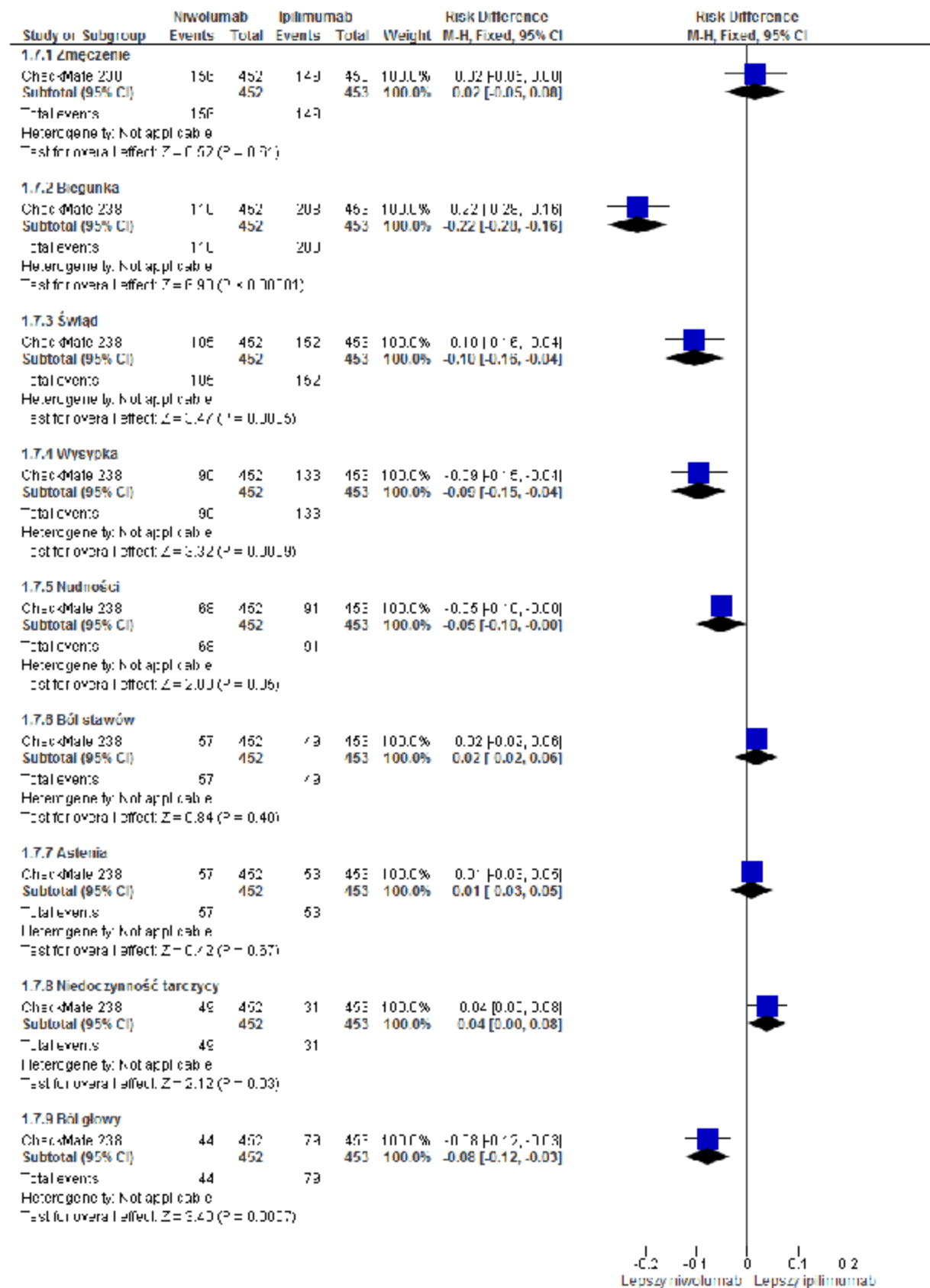
Punkt końcowy	N _I /N _K	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	452/453	1,08 [0,82; 1,42]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na
Biegunka	452/453	0,38 [0,29; 0,50]	<0,000 01	-0,22 [-0,28; -0,16]	<0,0000 1	na
Świąd	452/453	0,60 [0,45; 0,80]	0,0006	-0,10 [-0,16; -0,04]	0,0005	na
Wysypka	452/453	0,60 [0,44; 0,81]	0,001	-0,09 [-0,15; -0,04]	0,0009	na
Nudności	452/453	0,70 [0,50; 0,995]	0,05	-0,05 [-0,10; -0,001]	0,05	na
Ból stawów	452/453	1,19 [0,79; 1,79]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Astenia	452/453	1,09 [0,73; 1,62]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	452/453	1,66 [1,03; 2,65]	0,04	0,04 [0,003; 0,08]	0,03	25 [13; 325]
Ból głowy	452/453	0,51 [0,34; 0,76]	0,008	-0,08 [-0,12; -0,03]	0,0007	na
Ból brzucha	452/453	0,61 [0,37; 0,98]	0,04	-0,04 [-0,07; -0,002]	0,04	na
Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej	452/453	0,39 [0,24; 0,62]	<0,000 1	-0,08 [-0,12; -0,04]	<0,0001	na

Punkt końcowy	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej	452/453	0,38 [0,24; 0,62]	0,0001	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001	na
Wysypka grudkowa	452/453	0,45 [0,27; 0,75]	0,002	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,002	na
Zapalenie przysadki	452/453	0,13 [0,06; 0,30]	<0,0001	-0,09 [-0,12; -0,06]	<0,00001	na
Gorączka	452/453	0,12 [0,05; 0,26]	<0,0001	-0,10 [-0,14; -0,07]	<0,00001	na
Zapalenie jelita grubego	452/453	0,18 [0,09; 0,38]	<0,0001	-0,08 [-0,11; -0,05]	<0,00001	na
Cukrzyca	452/453	2,01 [0,18; 22,23]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nadczynność tarczycy	452/453	2,09 [1,17; 3,74]	0,01	0,04 [0,01; 0,07]	0,01	25 [14; 109]
Zaburzenia funkcji nadnerczy	452/453	0,46 [0,17; 1,21]	ns	-0,02 [-0,03; 0,003]	ns	na
Zaburzenia funkcji przysadki	452/453	0,13 [0,06; 0,27]	<0,0001	-0,11 [-0,14; -0,07]	<0,00001	na
Zaburzenia funkcji tarczycy	452/453	1,78 [1,24; 2,54]	0,002	0,08 [0,03; 0,13]	0,002	12 [7; 33]
Zaburzenia skóry	452/453	0,54 [0,41; 0,70]	<0,0001	-0,15 [-0,22; -0,09]	<0,00001	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	452/453	0,36 [0,27; 0,48]	<0,0001	-0,23 [-0,29; -0,17]	<0,00001	na
Zaburzenia wątroby	452/453	0,37 [0,25; 0,55]	<0,0001	-0,12 [-0,17; -0,08]	<0,00001	na
Zaburzenia płuc	452/453	0,54 [0,20; 1,47]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Zaburzenia nerek	452/453	0,86 [0,29; 2,57]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na

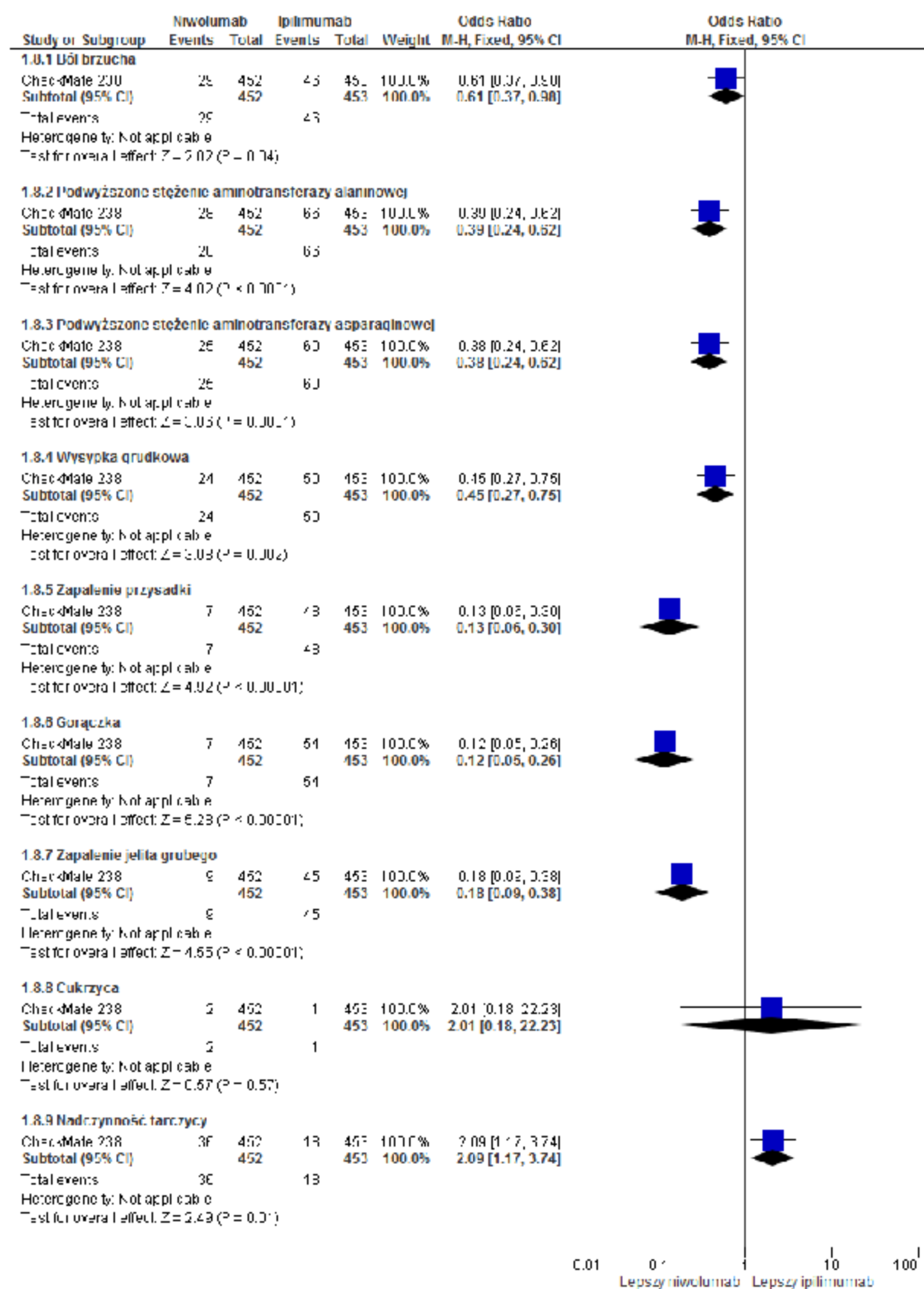
Rys. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: nivolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 1 (OR).



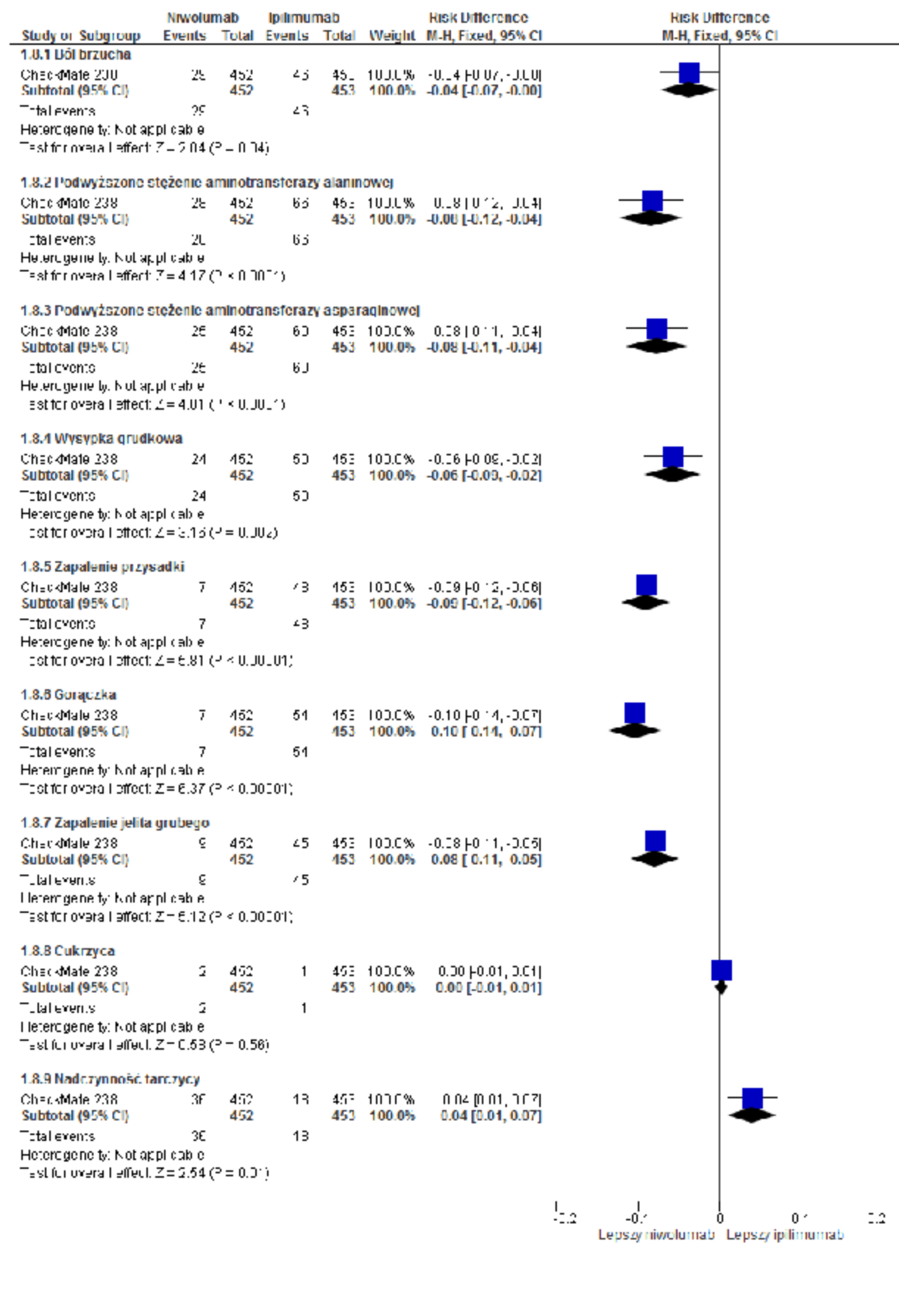
Rys. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 1 (RD).



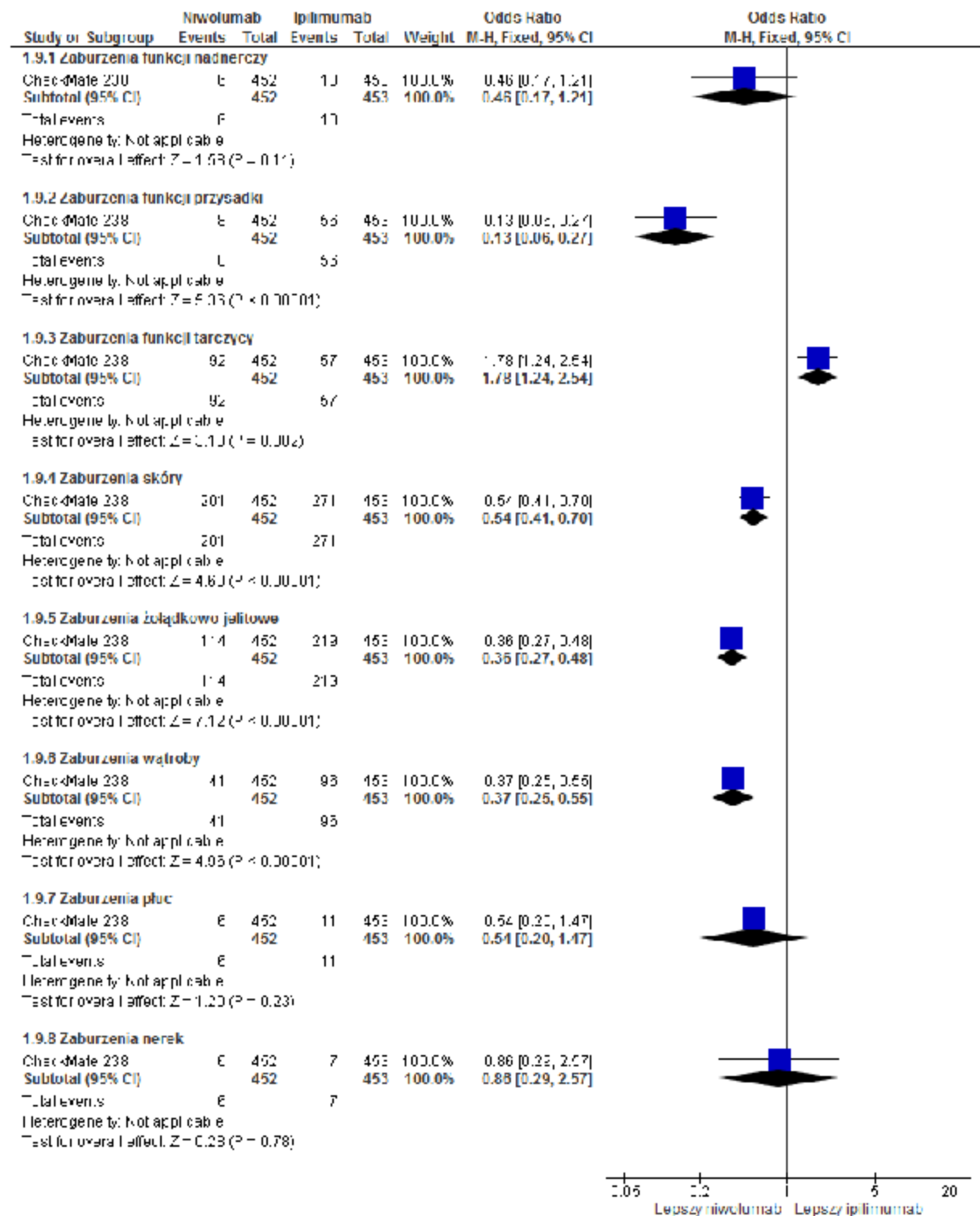
Rys. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 2 (OR).



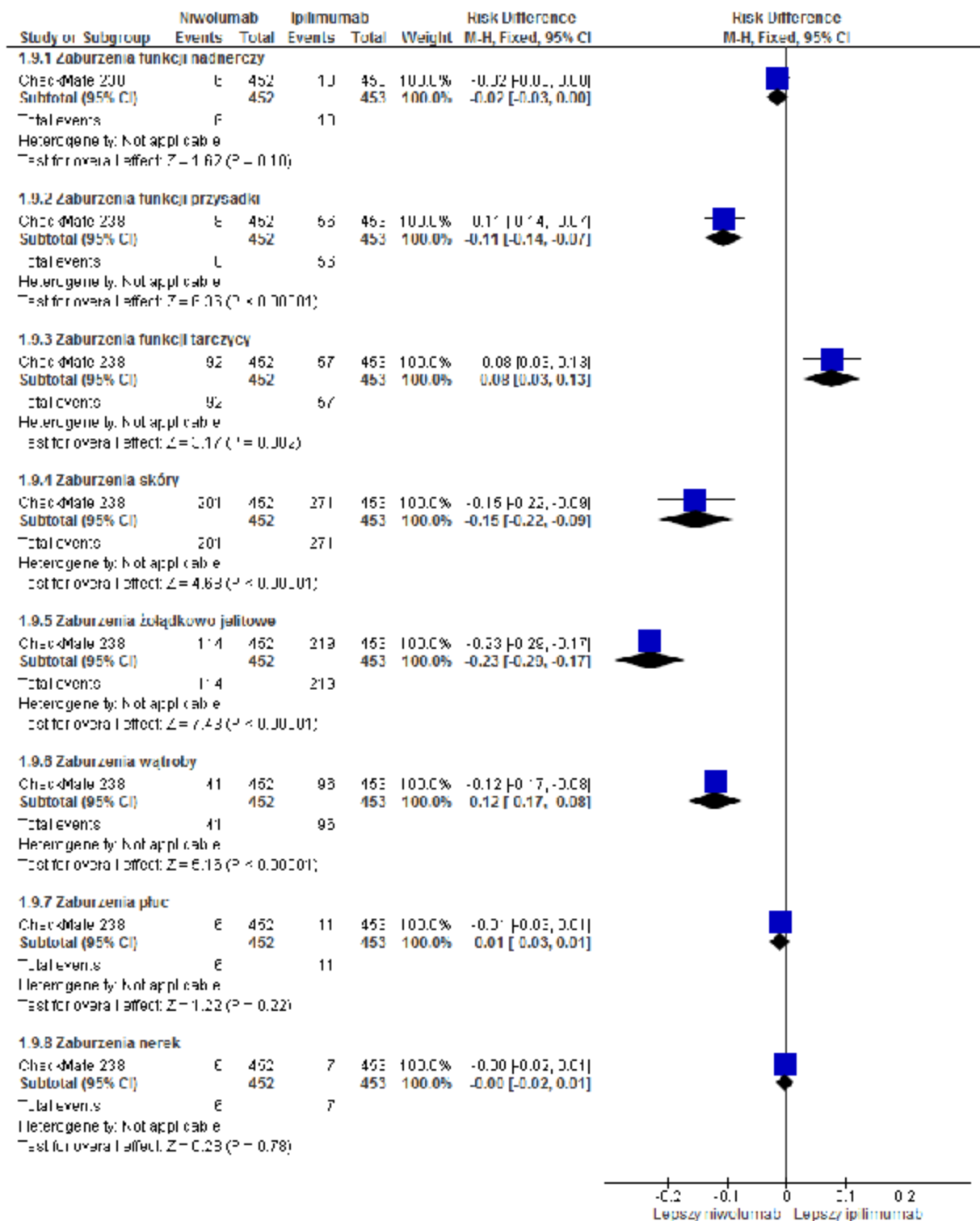
Rys. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 2 (RD).



Rys. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 3 (OR).



Rys. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 3 (RD).



6.2.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4

Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 w grupie ipilimumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie niwolumabu odsetki chorych z biegunką, świądem, wysypką, bólem głowy, podwyższonym stężeniem aminotransferazy alaninowej, podwyższonym stężeniem aminotransferazy asparaginowej, wysypką grudkową, zapaleniem przysadki, zapaleniem jelita grubego, zaburzeniami funkcji przysadki, zaburzeniami skóry, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz zaburzeniami wątroby.

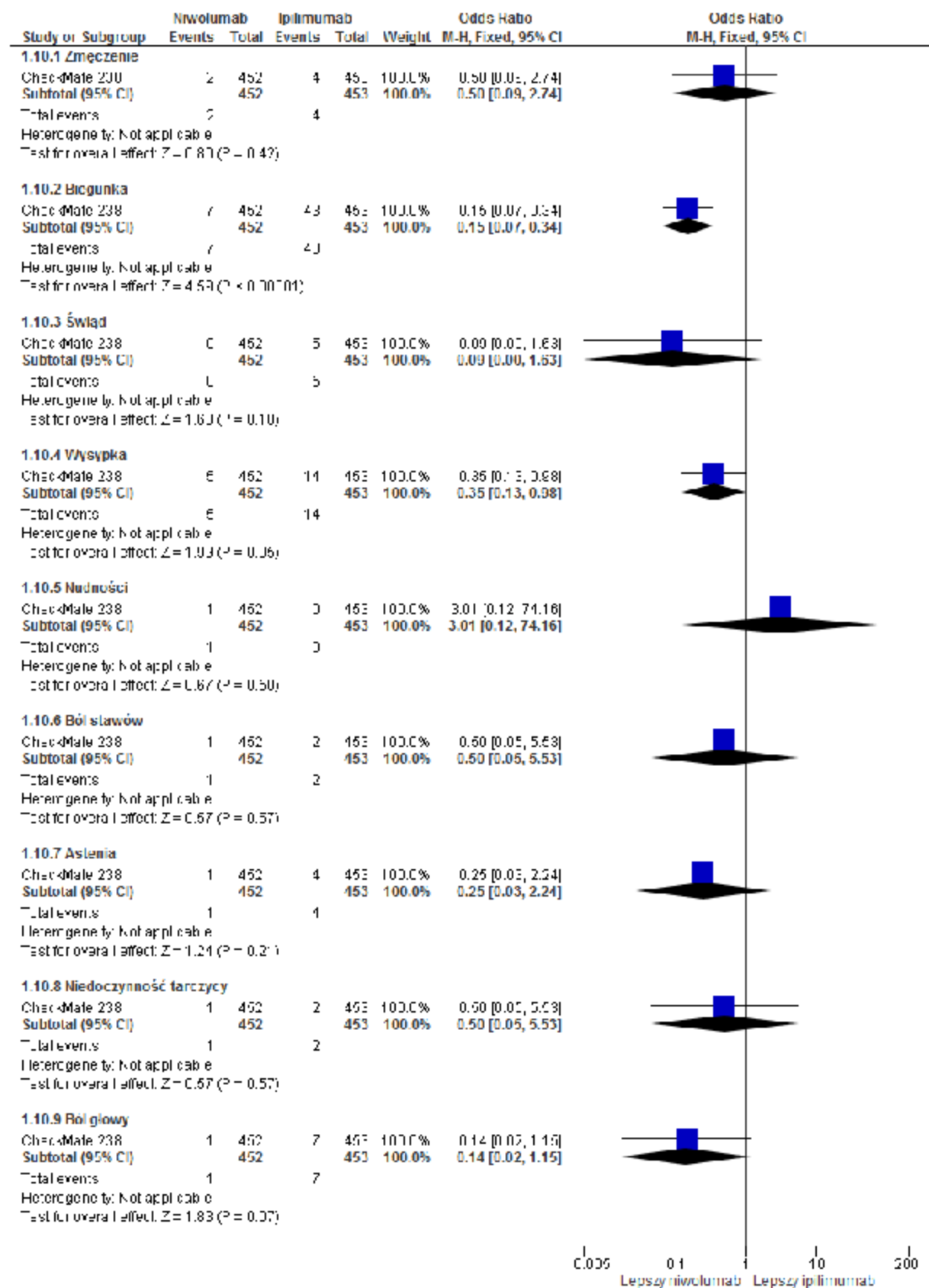
Pozostałe raportowane w badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.

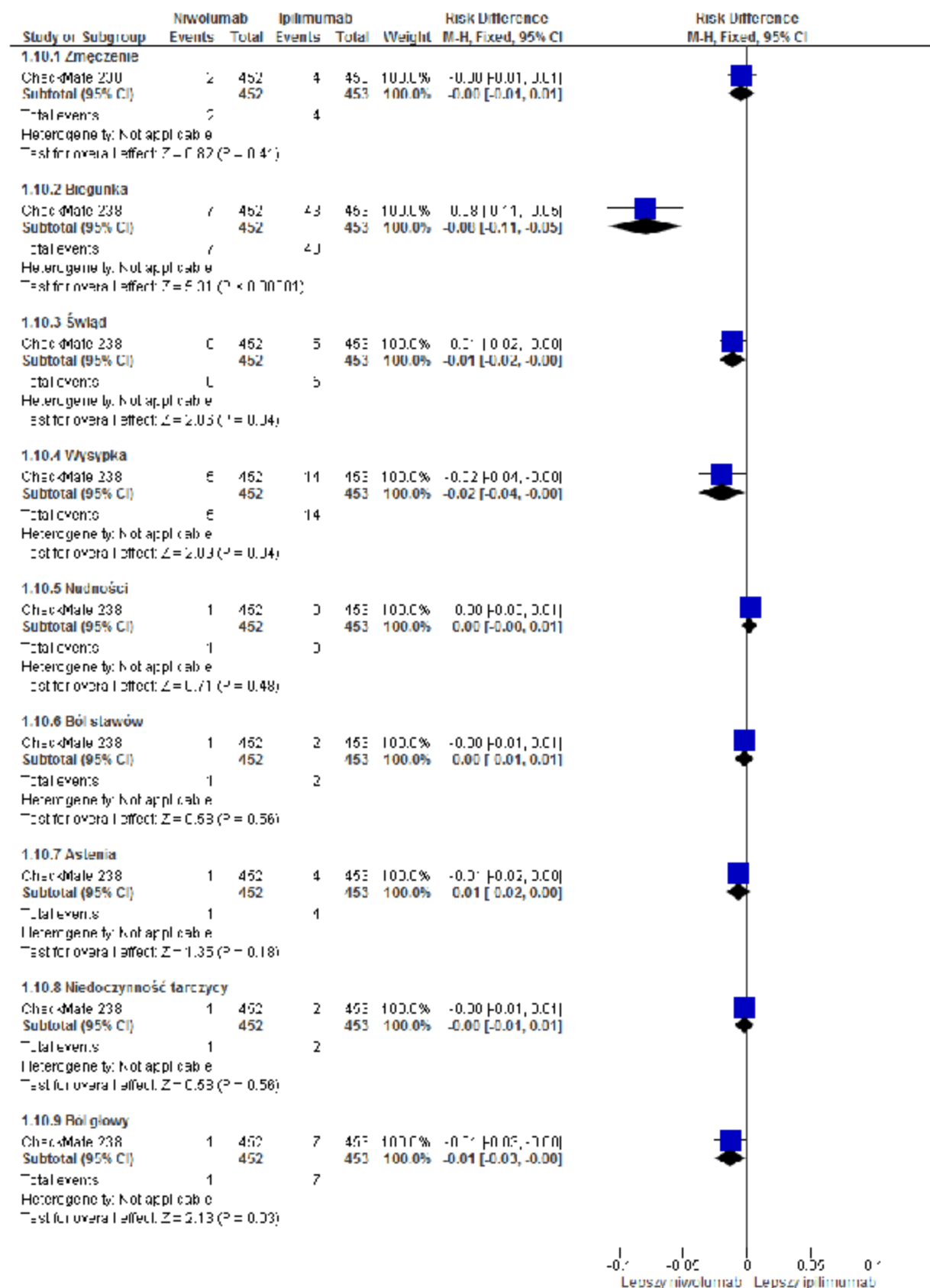
Punkt końcowy	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	452/453	0,50 [0,09; 2,74]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Biegunka	452/453	0,15 [0,07; 0,34]	<0,00001	-0,08 [-0,11; -0,05]	<0,00001	na
Świąd	452/453	0,09 [0,005; 1,63]	ns	-0,01 [-0,02; -0,001]	0,04	na
Wysypka	452/453	0,35 [0,13; 0,98]	0,05	-0,02 [-0,04; -0,001]	0,04	na
Nudności	452/453	3,01 [0,12; 74,16]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
Ból stawów	452/453	0,50 [0,05; 5,53]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Astenia	452/453	0,25 [0,03; 2,24]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	452/453	0,50 [0,05; 5,53]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból głowy	452/453	0,14 [0,02; 1,15]	ns	-0,01 [-0,03; -0,001]	0,03	na
Ból brzucha	452/453	0,33 [0,01; 8,20]	ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	ns	na
Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej	452/453	0,18 [0,07; 0,48]	0,0006	-0,05 [-0,07; -0,02]	0,0001	na
Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej	452/453	0,10 [0,02; 0,44]	0,002	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0002	na
Wysypka grudkowa	452/453	0,05 [0,003; 0,89]	0,04	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,004	na

Punkt końcowy	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie przysadki	452/453	0,18 [0,04; 0,81]	0,03	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,01	na
Gorączka	452/453	0,20 [0,01; 4,17]	ns	-0,004 [-0,01; 0,003]	ns	na
Zapalenie jelita grubego	452/453	0,08 [0,03; 0,27]	<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,04]	<0,00001	na
Cukrzyca	452/453	3,01 [0,12; 74,16]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
Nadczynność tarczycy	452/453	1,002 [0,06; 16,07]	ns	0,000005 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia funkcji nadnerczy	452/453	0,50 [0,09; 2,74]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia funkcji przysadki	452/453	0,15 [0,03; 0,67]	0,01	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,004	na
Zaburzenia funkcji tarczycy	452/453	0,75 [0,17; 3,37]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia skóry	452/453	0,18 [0,07; 0,46]	0,0004	-0,05 [-0,07; -0,02]	<0,0001	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	452/453	0,10 [0,05; 0,20]	<0,00001	-0,15 [-0,18; -0,11]	<0,00001	na
Zaburzenia wątroby	452/453	0,15 [0,07; 0,32]	<0,00001	-0,09 [-0,12; -0,06]	<0,00001	na
Zaburzenia płuc	452/453	0,11 [0,01; 2,06]	ns	-0,01 [-0,02; 0,001]	ns	na
Zaburzenia nerek	452/453	-	-	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na

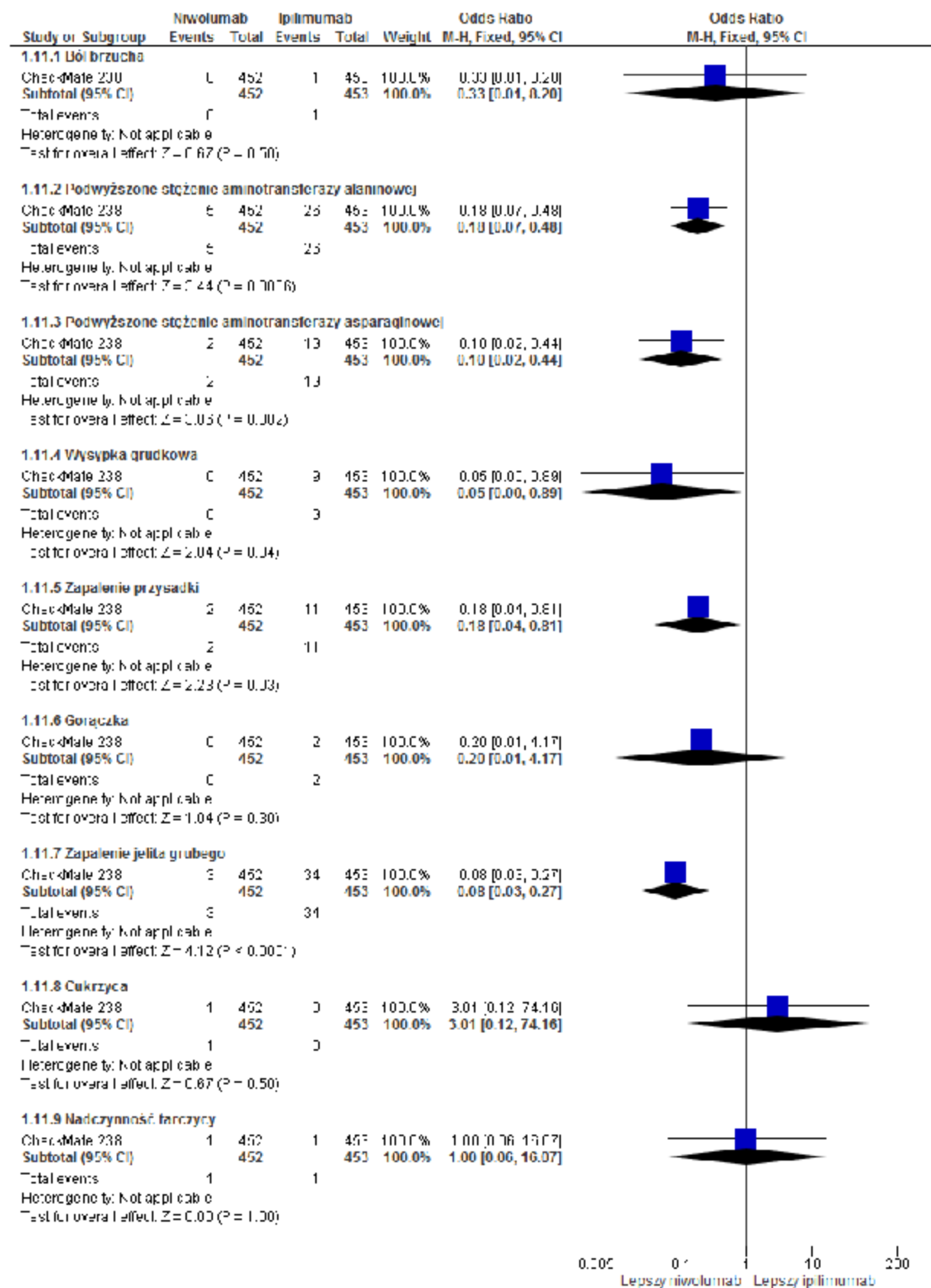
Rys. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 1 (OR).



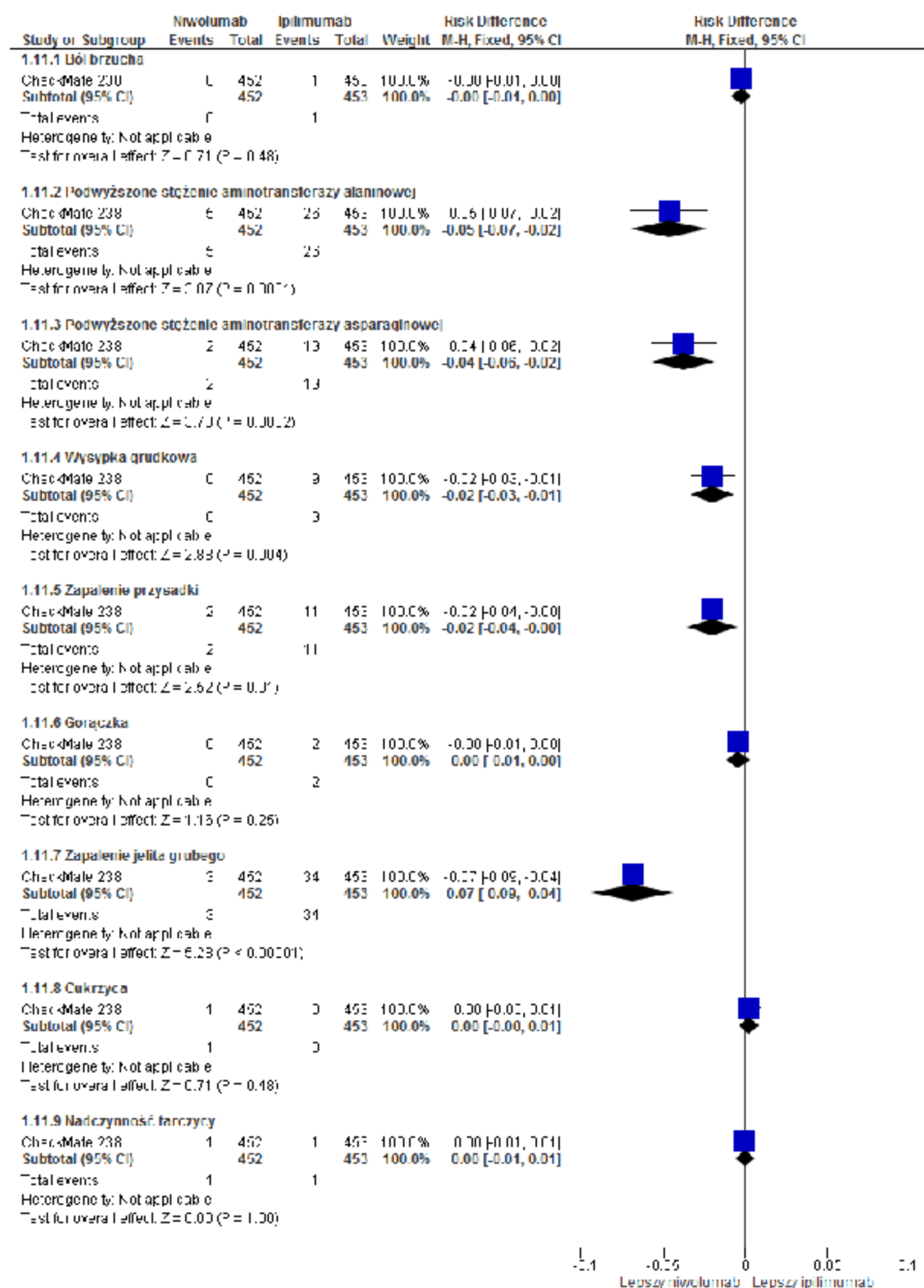
Rys. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 1 (RD).



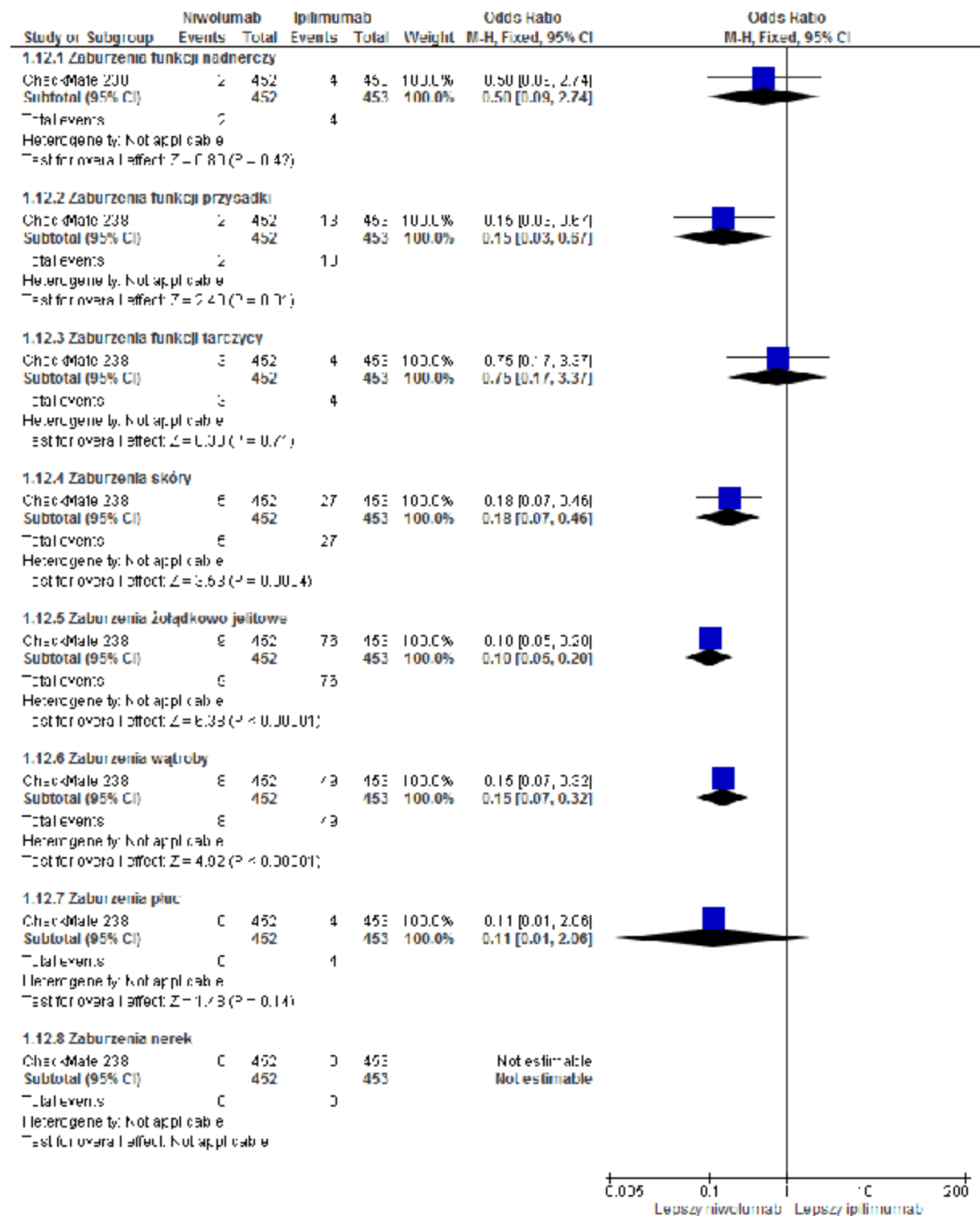
Rys. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 2 (OR).



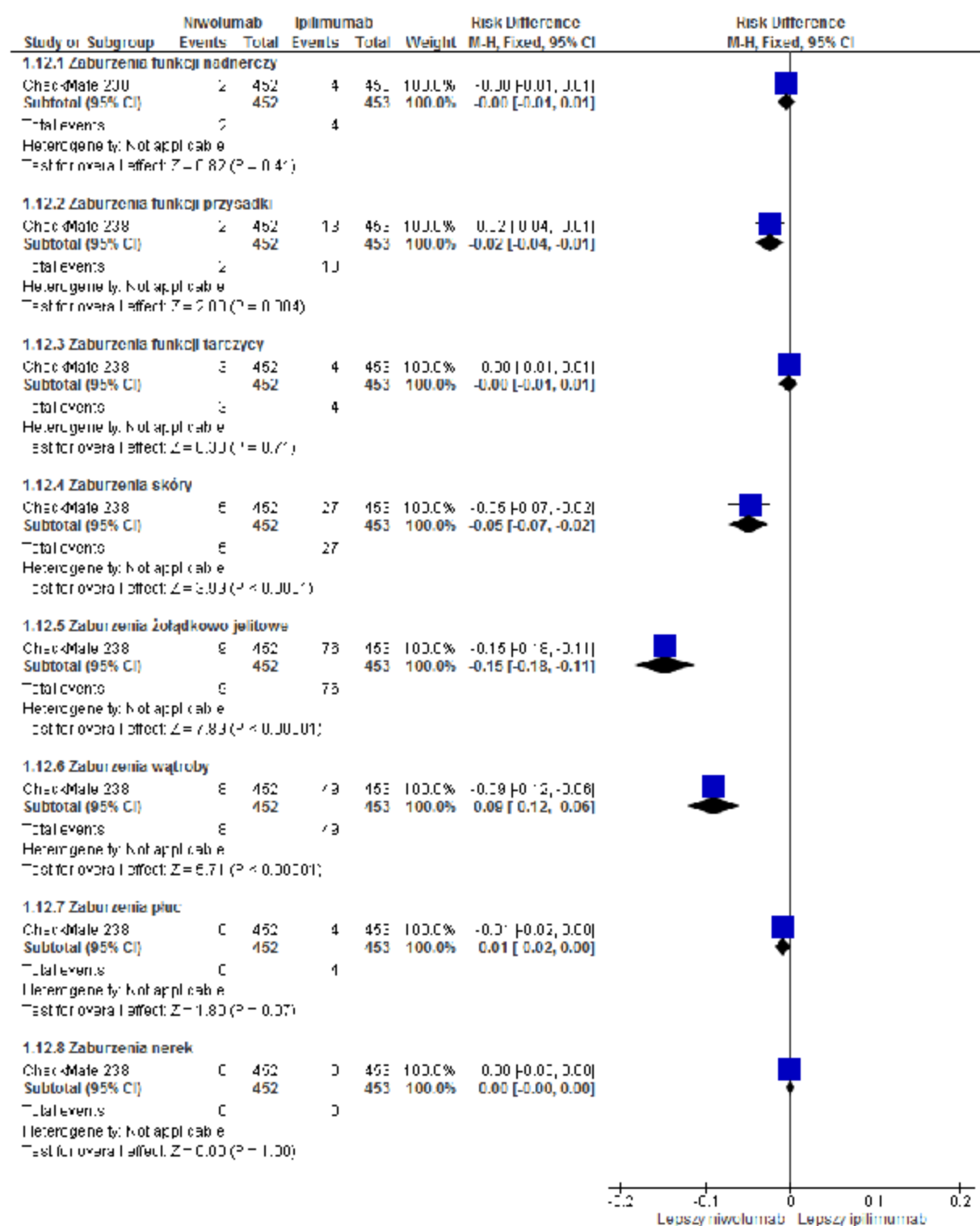
Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 2 (RD).



Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 3 (OR).



Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 3 (RD).



6.2.8 Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Mediana czasu do pojawienia się zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, w tym zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby, była krótsza w grupie ipilimumabu niż w grupie niwolumabu.

Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w większości przypadków była zbliżona w grupach niwolumabu i ipilimumabu. Wyjątek stanowiły zaburzenia skóry, dla których mediana czasu do ustąpienia zdarzenia była dłuższa u chorych leczonych niwolumabem (zarówno dla zdarzeń łącznie, jak i dla zdarzeń stopnia 3-5).

W poniższej tabeli przedstawiono mediany czasu do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniu CheckMate 238.

Tab. 52. 6.1.5 Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.*

	Niwolumab, N=452		Ipilimumab, N=453	
	Każdego stopnia	Stopnia 3-5	Każdego stopnia	Stopnia 3-5
Zaburzenia skóry				
Liczba chorych, n (%)	201 (44,4)	5 (1,1)	271 (59,8)	27 (6,0)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	134/201 (66,7)	3/5 (60,0)	200/271 (73,8)	22/27 (81,5)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	37/65 (56,9)	1/3 (33,3)	76/111 (68,5)	17/22 (77,3)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	8,4 (0,1-46,4)	23,0 (6,1-32,6)	2,6 (0,1-54,1)	4,6 (0,4-42,1)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	22,1 (0,1-94,7+)	46,4 (2,1-80,7+)	9,3 (0,1-96,4+)	6,4 (1,1-80,0+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	48,4 (1,4-84,7+)	NR (46,4-80,7+)	14,4 (0,3-95,3+)	8,5 (1,4-80,0+)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Liczba chorych, n (%)	114 (25,2)	9 (2,0)	219 (48,3)	76 (16,8)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	109/114 (95,6)	8/9 (88,9)	213/219 (97,3)	73/76 (96,1)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi,	21/22 (95,5)	6/7 (85,7)	120/123 (97,6)	70/73 (95,9)

	Nivolumab, N=452		Ipilimumab, N=453	
	Każdego stopnia	Stopnia 3-5	Każdego stopnia	Stopnia 3-5
u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)				
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	7,7 (0,1-48,6)	30,4 (1,9-48,6)	4,4 (0,1-50,3)	7,0 (1,9-53,3)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	2,4 (0,1-90,6+)	3,0 (0,3-73,1+)	3,1 (0,1-87,7+)	3,1 (0,3-77,7+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	6,4 (0,6-74,3+)	6,9 (0,3-73,1+)	4,4 (0,3-77,7+)	3,3 (0,4-77,7+)
Zaburzenia wątroby				
Liczba chorych, n (%)	41 (9,1)	8 (1,8)	96 (21,2)	49 (10,8)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	35/41 (85,4)	8/8 (100,0)	84/96 (87,5)	44/49 (89,8)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	10/11 (90,9)	7/7 (100,0)	34/38 (89,5)	29/32 (90,6)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	12,3 (1,9-48,1)	18,6 (4,1-36,0)	8,1 (1,7-48,1)	9,9 (3,3-48,1)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	6,1 (1,0-90,0+)	5,1 (1,3-13,3)	4,4 (0,3-93,0+)	3,71 (0,3-93,0+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	10,7 (4,7-60,1+)	5,7 (2,1-13,3)	4,6 (0,9-80,4+)	4,0 (0,9-80,4+)
Zaburzenia układu wewnętrzwydzielniczego				
Liczba chorych, n (%)	102 (22,5)	7 (1,5)	96 (21,2)	19 (4,2)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	54/102 (52,9)	4/7 (57,1)	41/96 (42,7)	10/19 (52,6)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	7/15 (46,7)	1/3 (33,3)	22/65 (33,8)	8/17 (47,1)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	8,2 (2,1-48,0)	24,0 (4,3-33,7)	8,9 (2,1-50,3)	10,6 (4,1-36,7)

	Nivolumab, N=452		Ipilimumab, N=453	
	Każdego stopnia	Stopnia 3-5	Każdego stopnia	Stopnia 3-5
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	48,1 (1,1-93,1+)	52,6 (0,9-56,3+)	NR (0,1-94,1+)	72,1 (0,7-88,0+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	56,6 (4,3-90,7+)	52,6 (7,1+-52,6)	NR (0,7-94,1+)	72,1 (0,7-88,0+)
Zaburzenia płuc				
Liczba chorych, n (%)	6 (1,3)	0	11 (2,4)	4 (0,9)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	5/6 (83,3)	0	11/11 (100,0)	4/4 (100,0)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	5/6 (83,3)	0	9/9 (100,0)	4/4 (100,0)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	7,8 (3,1-48,1)	-	10,0 (1,9-14,0)	6,2 (1,9-14,0)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	15,1 (1,1-58,9+)	-	3,71 (1,1-52,1)	6,3 (2,3-25,3)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	15,1 (1,1-58,9+)	-	2,3 (1,1-27,0)	6,3 (2,3-25,3)
Zaburzenia nerek				
Liczba chorych, n (%)	6 (1,3)	0	7 (1,5)	0
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	4/6 (66,7)	0	4/7 (57,1)	0
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	1/1 (100,0)	0	0	0
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	14,2 (1,9-43,7)	-	9,71 (3,9-36,0)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	10,5 (0,6-72,6+)	-	52,7 (0,4-92,0+)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami	3,1 (3,1-3,1)	-	-	-

	Niwolumab, N=452		Ipilimumab, N=453	
	Każdego stopnia	Stopnia 3-5	Każdego stopnia	Stopnia 3-5
immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)				
Nadwrażliwość/reakcje związane z infuzją				
Liczba chorych, n (%)	11 (2,4)	1 (0,2)	9 (2,0)	0
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	10/11 (90,9)	1/1 (100,0)	9/9 (100,0)	0
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)	0
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	3,3 (0,1-41,6)	41,6 (41,6-41,6)	6,1 (0,1-10,1)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	0,1 (0,1-71,0+)	0,3 (0,3-0,3)	0,1 (0,1-4,1)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,3-0,3)	2,1 (0,1-4,1)	-

* zdarzenia występujące od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki;
+ dane cenzurowane; NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

6.2.9 Zgony z powodu toksyczności

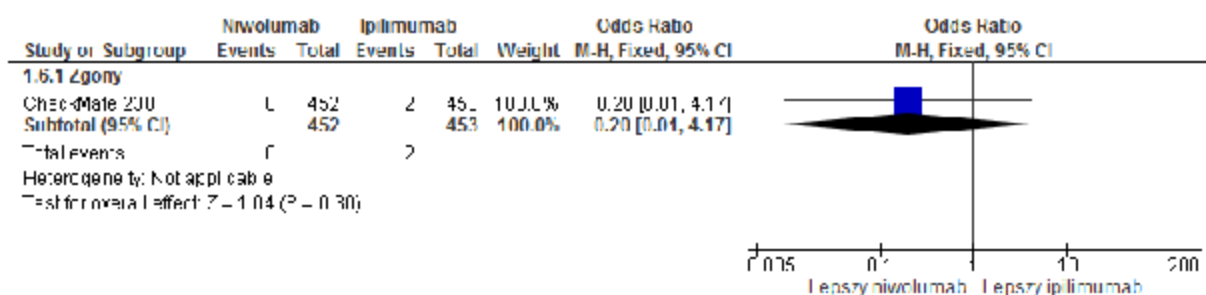
W badaniu CheckMate 238 obserwowano 2 zgony z powodu toksyczności w grupie ipilimumabu (0,4%) oraz brak zgonów związanych z leczeniem w grupie niwolumabu.

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów w grupach niwolumabu i ipilimumabu (OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,17], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH=na).

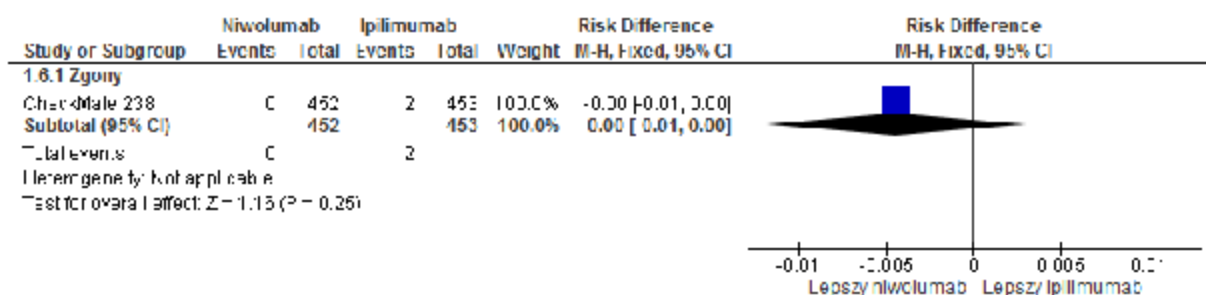
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zgony powo du toksyczności.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	1	452/453	0,20 [0,01; 4,17]	ns	-0,004 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zgony (OR).



Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zgony (RD).



7 Analiza na podstawie indywidualnych danych pacjentów

Z uwagi na dostęp do danych indywidualnych pacjentów uczestniczących w obydwu badaniach włączonych do analizy, przeprowadzono dodatkową analizę w oparciu o te dane, co pozwala na wyrównanie czynników ryzyka w obu badaniach.

Dane z badań CheckMate 238 i EORTC 18071 połączono w celu uzyskania porównania pośredniego pomiędzy niwolumabem i placebo. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy pomocy trzech metod: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania współczynników hazardu metodą Buchera oraz zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Następujące modele parametryczne zostały dopasowane do zbiorczych danych: eksponentialny, gamma, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla. Metoda Buchera opiera się na wynikach oddzielnych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa dla każdego badania włączonego do analizy, natomiast model proporcjonalnego hazardu Coxa został dopasowany do danych zbiorczych z obydwu badań. Zarówno dla metody Buchera, jak i dla modelu Coxa wykonano następujące cztery analizy w celu zbadania wrażliwości na heterogeniczność między badaniami i między ramionami badań:

- populacja ITT, nieskorygowana;
- populacja ITT, skorygowana o stopień choroby, płeć i wiek;
- populacja pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C, nieskorygowana;
- populacja pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C, skorygowana o stopień choroby, płeć i wiek.

Wyniki poszczególnych metod zebrano w tabeli poniżej.

Tab. 54. Metody przeprowadzenia porównania pośredniego przez Wnioskodawcę w oparciu o dane indywidualne chorych.

Punkt końcowy	Metoda	Preferowany rozkład	Alternatywny rozkład	Efekt leczenia na podstawie preferowanych rozkładów
RFS	Model parametryczny	Log-logistyczny	gamma, log-normalny lub Weibulla	na
RFS	Metoda Buchera	na	na	Niwolumab/ placebo HR=0,5316 (ITT, skorygowane)
RFS	Model proporcjonalnych hazardów Coxa	na	na	Niwolumab/ placebo HR=0,5301 (ITT, skorygowane)

Wyniki poszczególnych porównań są ze sobą zbieżne i jednocześnie nie odbiegają od wyników analizy przeprowadzonej metodą Buchera przedstawionej w niniejszym dokumencie (patrz rozdz. 5). Wyniki porównania pośredniego na podstawie danych indywidualnych pacjentów z obydwu badań włączonych do analizy zostały opisane i wykorzystane w analizie ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna).

8 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (*PubMed, Embase, The Cochrane Library*) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 8 prac, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną nivolumabu w populacji dorosłych chorych leczonych uzupełniająco po całkowitej resekcji czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa niwolumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) – dostęp 26.10.2018 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu niwolumabu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla niwolumabu (EMA).

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków znaleziono informację z 22 grudnia 2014 r. o 3 potencjalnych kwestiach bezpieczeństwa zidentyfikowanych na podstawie zgłaszania zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu: odwarstwienie siatkówki, ciężka utrata wzroku, zespół lizy guza.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2018) prowadzonej przez EMA - dostęp 26.10.2018 r.

Tab. 55. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	841	46	887
Zaburzenia serca	727	74	801
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	15	0	15
Zaburzenia ucha i błędnika	70	15	85
Zaburzenia endokrynologiczne	1 539	97	1 636
Zaburzenia oka	322	68	390
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 347	279	2 626
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	3 874	1 505	5 379
Zaburzenia wątroby	1 127	69	1 196
Zaburzenia układu immunologicznego	235	20	255
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 308	158	1 466
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	2 241	606	2 847
Nieprawidłowe wyniki badań	1 381	197	1 578
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 080	105	1 185
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 144	160	1 304
Choroby nowotworowe	3 429	469	3 898
Zaburzenia układu nerwowego	1 294	234	1 528
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	11	0	11
Problemy związane z produktem	4	4	8
Zaburzenia psychiczne	242	71	313
Zaburzenia nerek i układu moczowego	685	69	754
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	50	14	64
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	3 055	278	3 333
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 580	173	1 753
Sytuacje społeczne	8	6	14
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	317	88	405
Zaburzenia naczyniowe	363	72	435
Łącznie	29 289	4 877	34 166

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 26.10.2018 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2018) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 26.10.2018 r.

Tab. 56. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 251
Zaburzenia serca	1 065
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Zaburzenia ucha i błędnika	128
Zaburzenia endokrynologiczne	1 933
Zaburzenia oka	544
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 126
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	7 904
Zaburzenia wątroby	1 448
Zaburzenia układu immunologicznego	333
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 356
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3 245
Nieprawidłowe wyniki badań	2 381
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 904
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 083
Choroby nowotworowe	4 057
Zaburzenia układu nerwowego	2 304
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12
Problemy związane z produktem	22
Zaburzenia psychiczne	621
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 041
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	93
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	4 776
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 534
Sytuacje społeczne	44
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	479
Zaburzenia naczyniowe	782
Łącznie	47 481

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 26. 10. 2018 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43).

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo, co stanowi główne ograniczenie niniejszej analizy. Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 2 badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem – CheckMate 238;
- oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo – EORTC 18071.

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera. W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji. Należy jednak podkreślić, że wyniki te są spójne z wynikami z krótszych okresów obserwacji. Na potrzeby analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) wykorzystano porównanie pośrednie na podstawie danych indywidualnych pacjentów (dostarczone przez Wnioskodawcę), którego wyniki są spójne z wynikami porównania metodą Buchera zaprezentowanymi w niniejszym dokumencie (HR=0,53 na podstawie danych indywidualnych pacjentów vs HR=0,50 na podstawie porównania metodą Buchera).

Populację w badaniach stanowili chorzy z czerniakiem stopnia III lub IV po zabiegu chirurgicznym i limfadenektomii. Docelową populację pacjentów wskazaną we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji. Zarówno badanie CheckMate 238 (czerniak stopnia IIIB, IIIC lub IV), jak i EORTC 18071 (czerniak stopnia IIIA, IIIB lub IIIC) nie pokrywają więc w pełni populacji wnioskowanej. Z uwagi na brak innych zidentyfikowanych badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji z placebo we wnioskowanej populacji chorych, niniejszą analizę oparto na badaniach CheckMate 238 oraz EORTC 18071. Jednakże, zgodnie z raportem Europejskiej Agencji Leków dotyczącym dopuszczenia do obrotu (EMA 2018), klasyfikacja AJCC, wg której definiowano stopień choroby, została uaktualniona i wg obowiązującej klasyfikacji w badaniu CheckMate 238 uczestniczyli także pacjenci z czerniakiem stopnia IIIA. W związku z tym wskazanie rejestracyjne dla niwolumabu obejmuje wszystkich pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, a więc jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym.

W badaniach włączonych do analizy mediana wieku pacjentów była zbliżona. Mediana wieku chorych w badaniu CheckMate 238 wynosiła 56 lat (zakres: 19-83) w grupie niwolumabu oraz 54 lata (zakres: 18-86) w grupie ipilimumabu, natomiast w badaniu EORTC 18071 - 51 lat (zakres: 20-84) w grupie ipilimumabu oraz 52 lata (zakres: 18-78) w grupie placebo. Pomimo kryterium włączenia pacjentów w wieku 15 lat i więcej do badania CheckMate 238, w badaniu wzięli udział jedynie dorośli pacjenci (w wieku 18 lat lub więcej), co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

Do badania CheckMate 238 włączono chorych w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) lub IV (18,7%), natomiast do badania EORTC 18071 - chorych w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA (21,6%), IIIB (38,3%) lub IIIC (43,2%). Podsumowując, w badaniu CheckMate 238 objęto chorych z wyższym stopniem zaawansowania choroby. Co więcej, charakterystyka chorych włączonych do tych badań różni się istotnie statystycznie w odniesieniu do odsetka chorych ≥ 65 r.ż. (większy w badaniu CheckMate 238) i przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania (rzadsze w badaniu CheckMate 238). Również czas przyjmowania terapii ipilimumabu w obydwu włączonych do analizy badaniach był różny - w badaniu CheckMate 238 wynosił do 1 roku (lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wycofania zgody), natomiast w badaniu EORTC 18071 terapie stosowane były przez okres do 3 lat. Heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach powoduje, że wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością, jednakże porównanie pośrednie w oparciu o dane indywidualne chorych (dostarczone przez Wnioskodawcę na potrzeby analizy ekonomicznej), którego wyniki są zbieżne z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczonymi w niniejszym dokumencie, pozwala na wyrównanie czynników ryzyka w obu badaniach.

Zarówno dla daty odcięcia 15 maja 2017 roku jak i 19 grudnia 2017 roku w badaniu CheckMate 238 nie przedstawiono wyników dla przeżycia całkowitego (OS) chorych, pomimo iż stanowi ono punkt końcowy w badaniu. Analiza skuteczności opiera się na ocenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z przeżycia całkowitego jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby (Grossmann 2015). Głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną. Przeżycie wolne od nawrotu choroby, które stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w obu włączonych do analizy badaniach, jest wysoce predykcyjne w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suci 2018 - patrz rozdz. 5.2.3.

Nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że lek ten został dopuszczony do stosowania w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 30.07.2018 r.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do placebo.

Należy podkreślić, iż obecnie, zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie jest interferon alfa-2b oraz terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem. (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar), jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii (EDF/EADO/EORTC 2016), a terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem została zarejestrowana stosunkowo niedawno (27.08.2018 r.) i nie jest obecnie refundowana w Polsce.

Dostępne badanie rejestracyjne dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka dostarczyło wyników pokazujących przewagę niwolumabu nad ipilimumabem (redukcja zgonu lub nawrotu choroby o 34% oraz zgonu lub przerzutów odległych o 24%; CheckMate 238). Należy zauważyć, że leczenie adiuwantowe ipilimumabem w porównaniu z placebo (badanie CA184029) przynosi większe korzyści kliniczne od leczenia interferonem alfa w porównaniu z placebo (Eggermont 2012), w związku z czym należy spodziewać się co najmniej takiej samej przewagi niwolumabu nad IFN- α . Ponadto, największe korzyści z leczenia IFN- α obserwowano w populacji chorych w stadium zaawansowania czerniaka IIb/III-N1 (Eggermont 2012), a zatem w mniej zaawansowanej populacji niż wnioskowana.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia 25.10.2018) oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, doniesień konferencyjnych i danych wewnętrznych Wnioskodawcy. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Dla omawianego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- CheckMate 238: oceniające stosowanie niwolumabu vs ipilimumab;
- EORTC 18071 - oceniające stosowanie ipilimumabu vs placebo.

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

Populację w badaniach stanowili chorzy z czerniakiem stopnia IIIB/C lub IV (badanie CheckMate 238) oraz z czerniakiem stopnia III (badanie EORTC 18071) po zabiegu chirurgicznym i limfadenektomii. Populacje te jednak nie pokrywają się w pełni z populacją

wnioskowaną. Jednakże, z uwagi na brak zidentyfikowanych badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji z placebo w pełnej wnioskowanej populacji chorych, niniejszą analizę oparto na badaniach CheckMate 238 oraz EORTC 18071. Należy podkreślić, że pomimo badania przeprowadzonego w populacji pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C lub IV, wskazanie rejestracyjne dla niwolumabu jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym.

Minimalny okres obserwacji w badaniu CheckMate 238 wynosił 24 miesiące (data odcięcia 19 grudnia 2017 r., publikacja Weber 2018 oraz raport Europejskiej Agencji Leków dotyczący pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, EMA 2018), jednak wyniki części punktów końcowych ocenianych w badaniu dostępne są jedynie dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy (data odcięcia 15 maja 2017 r., publikacja Weber 2017). Terapie stosowane były przez okres do 1 roku (lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wycofania zgody). W badaniu EORTC 18071 terapie stosowane były przez okres do 3 lat. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,74 roku w publikacji Eggermont 2015 oraz 5,3 roku w publikacji Eggermont 2016. Analiza skuteczności klinicznej w badaniach została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Charakterystykę badań włączonych do analizy z uwzględnieniem, liczebności populacji oraz mediany okresu obserwacji oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Populację w badaniach stanowili chorzy z czerniakiem stopnia III lub IV po zabiegu chirurgicznym i limfadenektomii. Do badania CheckMate 238 włączono chorych w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) lub IV (18,7%), natomiast do badania EORTC 18071 - chorych w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA (21,6%), IIIB (38,3%) lub IIIC (43,2%). Podsumowując, w badaniu CheckMate 238 objęto chorych z wyższym stopniem zaawansowania choroby. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.4. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo kryterium włączenia chorych w wieku 15 lat i powyżej do badania CheckMate 238, populację w tym badaniu stanowili jedynie dorośli chorzy, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

W badaniach włączonych do analizy mediana wieku pacjentów była zbliżona (większa w badaniu CheckMate 238 jedynie o kilka lat), choć odsetek chorych ≥ 65 r.ż. był większy w badaniu CheckMate 238 (wyniósł ok. 25% w badaniu CheckMate 238 i prawie 20% w badaniu EORTC 18071). Odsetek mężczyzn również był zbliżony w obu badaniach. Przerzuty mikroskopowe w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania były rzadsze w badaniu CheckMate 238 (35,2% vs 42,4%), a przerzuty makroskopowe w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania – zbliżone w obu badaniach (58,9% vs 57,6%). Występowanie owrzodzenia u chorych z chorobą stopnia III było zbliżone w obu badaniach.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Skuteczność w badaniach oceniano w populacji wszystkich chorych randomizowanych, natomiast bezpieczeństwo - u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (z analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238 wykluczono 1 chorego z grupy niwolumabu z powodu wycofania zgody; w badaniu EORTC 18071 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 471/475 chorych w grupie ipilimumabu i 474/476 chorych w grupie placebo).

W oparciu o włączone badania przeprowadzono porównanie pośrednie niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera. W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji. Należy jednak podkreślić, że wyniki te są spójne z wynikami z krótszych okresów obserwacji. Ponadto, Wnioskodawca dostarczył wyniki porównania pośredniego tych terapii w oparciu o indywidualne dane pacjentów, wykonanego przez globalnego dostawcę. Podejście to pozwala na wyrównanie czynników ryzyka w obydwu badaniach. W niniejszym dokumencie przedstawiono oddzielnie wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie jedynego odnalezionego badania dla niwolumabu w wnioskowanej populacji chorych. W niniejszej analizie nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 oraz stopnia choroby.

W analizie skuteczności oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla niwolumabu, tj.:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*, RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*, DMFS),
- jakość życia.

Z uwagi na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego, ten punkt końcowy nie został oceniony w niniejszej analizie. Jednakże, zidentyfikowana metaanaliza badań klinicznych dowiodła, że RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i jest ważnym surogatowym punktem końcowym dla OS (wyniki na poziomie pacjenta $\rho=0,89$ i na poziomie badania $R^2=0,91$). Definicje RFS i DMFS w obu badaniach były takie same.

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- poważne zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zgony.

Badania CheckMate 238 wskazuje, że monoterapia niwolumabem w leczeniu adiuwantowym czerniaka jest skuteczna i bezpieczna.

W badaniu CheckMate 238 (data odcięcia do 19 grudnia 2017) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 30,75 miesiąca (95%CI: 30,75; nie osiągnięto) w ramieniu niwolumabu i 24,08 miesiąca (95%CI: 16,56; nie osiągnięto). Leczenie niwolumabem związane było z redukcją ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 34% w porównaniu z ipilimumabem (HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], $p<0,0001$) oraz ze zmniejszeniem ryzyka przerzutów odległych lub zgonu o 24% (HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], $p<0,034$).

Ponadto wyniki badania CheckMate 238 wskazują, że punkty oceniane pod kątem jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab, za pomocą kwestionariusza: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D (w wersji EQ-5D-3L) w trakcie leczenia pozostają stabilne.

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera niwolumab w porównaniu do placebo przynosi korzyści:

- **w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) - zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu lub zgonu o 50% (HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65], p<0,05), oraz**
- **w odniesieniu do przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) - zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutu odległego lub zgonu o 42% (HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73], p<0,05).**

Głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną, ale mają wysokie ryzyko nawrotu choroby. W badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z przeżycia całkowitego (OS) jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby (Grossmann 2015). Ocena przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) jako punktu surrogatowego dla przeżycia całkowitego w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem w stopniu II-III w oparciu o metaanalizę randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych została opisana w publikacji Suci 2018. Indywidualne dane pacjenta (ang. *individual patient level data*, IPD) dotyczące RFS i OS zebrano od 5826 pacjentów włączonych do 11 randomizowanych badań dla leczenia adiuwantowego porównujących interferon (IFN) z obserwacją. Ponadto włączono IPD z dwóch badań porównujących IFN i szczepienia u 989 pacjentów. Dwupoziomowe podejście do modelowania zastosowano do oceny korelacji Spearmana (ρ) na poziomie pacjenta dla RFS i OS oraz współczynnik determinacji (R^2) na poziomie badania dla wpływu leczenia na RFS i OS. Walidację zewnętrzną wyników przeprowadzono w oparciu o 13 badań dla leczenia adiuwantowego bez dostępnych IPD. Stwierdzono, że RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i ważnym surrogatowym punktem końcowym dla OS (wyniki na poziomie pacjenta $\rho=0,89$ i na poziomie badania $R^2=0,91$; Suci 2018).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu zidentyfikowane w ramach włączonego badania RCT są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a stosowanie leku w wielu wskazaniach potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Ponadto zidentyfikowano opracowanie NICE 2018, którego celem była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka stopnia III lub IV w populacji dorosłych chorych w porównaniu z placebo. Wyniki porównania pośredniego zawarte w tej publikacji wskazują na wyższość niwolumabu nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby, pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach klinicznych dotyczących terapii adjuwantowej.

Brak badań skuteczności praktycznej nie daje możliwości odniesienia się do wyników, które uzyskano na podstawie badań włączonych do analizy. Należy jednak zauważyć, że niwolumab

został zarejestrowany w omawianym wskazaniu stosunkowo niedawno, co uzasadnia brak opublikowanych badań skuteczności praktycznej.

Należy podkreślić, iż obecnie, zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie jest jedynie interferon alfa-2b oraz terapia dabrafenibem i trametynibem (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar). W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b, jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii (EDF/EADO/EORTC 2016).

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z czerniakiem, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi; FDA breakthrough therapy). Obecnie immunoonkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii (Lugowska 2018, Nobel 2018). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa (badań pierwotnych dla efektywności klinicznej i praktycznej niwolumabu oraz opracowań wtórnych) w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia 25.10.2018) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień.

Dla przedstawionego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Nie odnaleziono badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 2 badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem – CheckMate 238;
- oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo – EORTC 18071.

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera oraz wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie jedyne dostępnego badania klinicznego niwolumabu w tej populacji chorych. Ponadto, na potrzeby analizy ekonomicznej, Wnioskodawca dostarczył wyniki porównania pośredniego ocenianych interwencji w oparciu o dane indywidualne pacjentów, którzy wzięli udział we włączonych badaniach. Wyniki tego porównania są zbieżne z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera przeprowadzonego na poziomie badania i opisanego w niniejszym dokumencie.

Zidentyfikowano również opracowanie NICE 2018, którego celem była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka stopnia III lub IV w populacji dorosłych chorych w porównaniu z placebo.

Nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

WYNIKI OCENY SKUTECZNOŚCI:

Porównanie pośrednie – niwolumab vs placebo:

- **Przeżycie wolne od nawrotu choroby:**
 - Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do placebo - niwolumab powoduje zmniejszenie

prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 50% w stosunku do placebo (HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65], p<0,05).

- o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach był istotnie statystycznie większy wśród chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo - bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po 12 miesiącach wynosi 18% (OR=2,16 [95%CI: 1,48; 3,18], p<0,05; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], p<0,05).
- o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach był istotnie statystycznie większy wśród chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo - bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po 24 miesiącach wynosi 21% (OR=2,29 [95%CI: 1,58; 3,32], p<0,05; RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,30], p<0,05).
- o **Przeżycie wolne od przerzutów odległych:**
 - o Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów odległych w porównaniu do placebo - niwolumab powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu o 42% w stosunku do placebo (HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73], p<0,05).

Porównanie bezpośrednie – niwolumab vs ipilimumab (porównanie bezpośrednie):

- o **Przeżycie wolne od nawrotu choroby:**
 - o Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do ipilimumabu - niwolumab powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 34% w stosunku do ipilimumabu (HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], p<0,0001).
 - o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 6 miesiącach wynosił 79,6% [95%CI: 75,6; 83,1] w grupie niwolumabu oraz 72,4% [95%CI: 68,0; 76,4] w grupie ipilimumabu.
 - o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach wynosił 70,5% [95%CI: 66,1; 74,5] w grupie niwolumabu oraz 60,8% [95%CI: 56,0; 65,2] w grupie ipilimumabu.
 - o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 18 miesiącach wynosił 66,4% [95%CI: 61,8; 70,6] w grupie niwolumabu oraz 52,7% [95%CI: 47,8; 57,4] w grupie ipilimumabu.
 - o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach wynosił 62,6% [95%CI: 57,9; 67,0] w grupie niwolumabu oraz 50,2% [95%CI: 45,3; 54,8] w grupie ipilimumabu.
 - o Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 30 miesiącach wynosił 60,4% [95%CI: 55,4; 65,0] w grupie niwolumabu oraz 44,4% [95%CI: 37,6; 50,9] w grupie ipilimumabu.
- o **Przeżycie wolne od przerzutów odległych:**

- Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów odległych w porównaniu do ipilimumabu - niwolumab powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu o 24% w stosunku do ipilimumabu (HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], p=0,034).
- Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 12 miesiącach wynosił 80,1% [95%CI: 75,6; 83,8] w grupie niwolumabu oraz 72,7% [95%CI: 67,6; 77,0] w grupie ipilimumabu.
- Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 18 miesiącach wynosił 75,2% [95%CI: 70,3; 79,3] w grupie niwolumabu oraz 67,1% [95%CI: 61,8; 71,8] w grupie ipilimumabu.
- Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 24 miesiącach wynosił 70,5% [95%CI: 65,4; 75,0] w grupie niwolumabu oraz 63,7% [95%CI: 58,2; 68,6] w grupie ipilimumabu.
- **Jakość życia**
 - Końcowe wyniki oceny jakości życia zarówno w grupie niwolumabu, jak i w grupie ipilimumabu, nie różniły się znacząco od wyników początkowych. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian dla oceny jakości życia przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 *global health status* (minimalna istotna klinicznie różnica 10 pkt), EQ-5D *utility index* (minimalna istotna klinicznie różnica 0,08 pkt) oraz EQ-5D *visual analogue scale* (minimalna istotna klinicznie różnica 7 pkt).

WYNIKI OCENY BEZPIECZEŃSTWA:

Porównanie pośrednie – niwolumab vs placebo:

- **Zdarzenia niepożądane łącznie:**
 - Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie u chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo (OR=3,77 [95%CI: 1,10; 12,96], p<0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p<0,05).
 - Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 u chorych leczonych niwolumabem i placebo (OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,38], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,11; 0,07], p=ns).
- **Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia:**
 - Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do placebo (OR=3,75 [95%CI: 2,14; 6,59], p<0,05; RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], p<0,05).

Porównanie bezpośrednie – niwolumab vs ipilimumab (analiza dodatkowa):

- **Zdarzenia niepożądane łącznie:**

- o W badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane łącznie występowały z mniejszą częstością w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu, przy czym istotną statystycznie różnicę uzyskano jedynie dla zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (każdego stopnia: OR=0,49 [95%CI: 0,20; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,00], p=ns; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,28 [95%CI: 0,21; 0,37], p<0,00001; RD=-0,30 [95%CI: -0,36; -0,24], p<0,00001).
- o **Poważne zdarzenia niepożądane łącznie:**
 - o W grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie ipilimumabu odsetek chorych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi łącznie (każdego stopnia: OR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,42], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,29; -0,17], p<0,00001; NNH=na).
- o **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie:**
 - o Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu (każdego stopnia: OR=0,25 [95%CI: 0,15; 0,43], p<0,00001; RD=-0,11 [95%CI: -0,14; -0,07], p<0,00001; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27], p<0,00001; RD=-0,32 [95%CI: -0,37; -0,26], p<0,00001; NNH=na).
- o **Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia:**
 - o Odsetek chorych, u których obserwowano zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu (każdego stopnia: OR=0,15 [95%CI: 0,10; 0,21], p<0,00001; RD=-0,33 [95%CI: -0,38; -0,28], p<0,00001; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,11 [95%CI: 0,07; 0,18], p<0,00001; RD=-0,26 [95%CI: -0,31; -0,22], p<0,00001; NNH=na).
- o **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia:**
 - o Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu (każdego stopnia: OR=0,12 [95%CI: 0,08; 0,17], p<0,00001; RD=-0,34 [95%CI: -0,39; -0,29], p<0,00001; NNH=na; stopnia 3-4: OR=0,09 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,00001; RD=-0,26 [95%CI: -0,31; -0,22], p<0,00001; NNH=na).
- o **Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia:**
 - o Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem każdego stopnia w grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie ipilimumabu odsetki chorych z niedoczynnością tarczycy (OR=1,66 [95%CI: 1,03; 2,65], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,003; 0,08], p=0,03; NNH_{19,5 mies.}=25 [95%CI: 13; 325]), nadczynnością tarczycy (OR=2,09 [95%CI: 1,17; 3,74], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,01; NNH_{19,5 mies.}=25 [95%CI: 14; 109]) oraz zaburzeniami funkcji tarczycy (OR=1,78 [95%CI: 1,24; 2,54], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,002; NNH_{19,5 mies.}=12 [95%CI: 7; 33]).
 - o Stosowanie ipilimumabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem biegunki, świądu, wysypki, nudności, bólu głowy, bólu

brzucha, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia aminotransferazy asparaginowej, wysypki grudkowej, zapalenia przysadki, gorączki, zapalenia jelita grubego, zaburzeń funkcji przysadki, zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby.

- Pozostałe raportowane w badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.
- **Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4:**
 - Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 w grupie ipilimumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie niwolumabu odsetki chorych z biegunką, świądem, wysypką, bólem głowy, podwyższonym stężeniem aminotransferazy alaninowej, podwyższonym stężeniem aminotransferazy asparaginowej, wysypką grudkową, zapaleniem przysadki, zapaleniem jelita grubego, zaburzeniami funkcji przysadki, zaburzeniami skóry, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz zaburzeniami wątroby.
 - Pozostałe raportowane w badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.
- **Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń związanych z leczeniem:**
 - Mediana czasu do pojawienia się zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, w tym zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby, była krótsza w grupie ipilimumabu niż w grupie niwolumabu.
 - Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w większości przypadków była zbliżona w grupach niwolumabu i ipilimumabu. Wyjątek stanowiły zaburzenia skóry, dla których mediana czasu do ustąpienia zdarzenia była dłuższa u chorych leczonych niwolumabem (zarówno dla zdarzeń łącznie, jak i dla zdarzeń stopnia 3-5).
- **Zgony z powodu toksyczności:**
 - Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów w grupach niwolumabu i ipilimumabu (OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,17], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH=na).

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do placebo.

Dla przedstawionego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Nie odnaleziono badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10: C43). Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie tych interwencji w oparciu o dane z dwóch badań RCT: CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab) i EORTC 18071 (ipilimumab vs placebo) metodą Buchera.

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera niwolumab w porównaniu do placebo przynosi korzyści w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) - zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu lub zgonu o 50% (HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65], $p<0,05$) oraz w odniesieniu do przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) - zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutu odległego lub zgonu o 42% (HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73], $p<0,05$). Wyniki porównania pośredniego obydwu terapii na podstawie danych indywidualnych pacjentów dostarczone przez Wnioskodawcę na potrzeby analizy ekonomicznej są spójne z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera przeprowadzonego w niniejszym dokumencie.

Ponadto, w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem, niwolumab wykazał przewagę w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych. Wyniki badania CheckMate 238 wskazują, że punkty oceniane pod kątem jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab, za pomocą kwestionariusza: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D (w wersji EQ-5D-3L) w trakcie leczenia pozostają stabilne.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu zidentyfikowane w ramach włączonego badania RCT są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a stosowanie leku w wielu wskazaniach potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Powyższe wyniki porównania pośredniego stosowania niwolumabu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad placebo.

Należy podkreślić, iż obecnie, zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie jest jedynie interferon alfa-2b oraz terapia dabrafenibem i trametynibem (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar). W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b, jednakże terapia adiuwantowa IFN- α nie jest powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii (EDF/EADO/EORTC 2016).

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii (Lugowska 2018, Nobel 2018). W związku z tym niwolumab, jako nowa, obiecująca opcja terapeutyczna, uzyskał siedmiokrotnie status leku przełomowego, przyznany przez FDA, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi; FDA breakthrough therapy). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

14 Aneks

14.1 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa interwencji (INT) w porównaniu z komparatorem (KOMP) korzystano z metody Buchera (Bucher 1997), wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentyjnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
 $\sqrt{(1/n_{NIW} - 1/N_{NIW}) + (1/n_{IPI} - 1/N_{IPI})}$;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
 $\sqrt{(1/n_{PLA} - 1/N_{PLA}) + (1/n_{IPI} - 1/N_{IPI})}$;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot SE$ (SE - błąd standardowy, ang. *standard deviation*) od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 57. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 58. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up). <p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 59. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - Nivolumab (1 badanie – 2 publikacje)		
1.	CheckMate 238	<p>Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. <i>N Engl J Med</i>. 2017 Nov 9; 377(19):1824-1835. Doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.</p> <p>Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Dummer R, de Pril V, Qureshi AH, Larkin JMG, Ascierto PA; Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238); <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 9502-9502, http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9502 [dostęp: 05.11.2018 r.]</p> <p>European Medicines Agency, Opdivo Variation assessment report, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 05.11.2018 r.]</p>
Badania pierwotne - Ipilimumab (1 badanie – 3 publikacje)		
1.	EORTC 18071	<p>Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2015). Adjuvant Ipilimumab Versus Placebo after Complete Resection of High-Risk Stage Iii Melanoma (EORTC18071): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. <i>Lancet Oncol</i> 16(5): 522-30.</p> <p>Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2016). Prolonged Survival in Stage Iii Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. <i>N Engl J Med</i> 375(19): 1845-55.</p> <p>Coens, C., S. Suciú, et al. (2017). Health-Related Quality of Life with Adjuvant Ipilimumab Versus Placebo after Complete Resection of High-Risk Stage Iii Melanoma (EORTC 18071): Secondary Outcomes of a Multinational, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. <i>Lancet Oncol</i> 18(3): 393-403.</p>
Opracowania wtórne (1 publikacja)		
1.	NICE 2018	<p>National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316], https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10286/documents/committee-papers [dostęp: 29.10.2018 r.]</p>

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 60. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Efektywność eksperymentalna – nivolumab (2)		
1.	Weber, J., M. Mandala, et al. (2017). Pr Adjuvant Therapy with Nivolumab (Nivo) Versus Ipilimumab (Ipi) after Complete Resection of Stage Iii/Iv Melanoma: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (Checkmate 238). <i>Annals of Oncology</i> 28((Weber J.) Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Health, New York, United States): v632-v633.	Doniesienie konferencyjne z CheckMate 238 – dostępne są wyniki nowsze/opublikowane
2.	Weber, J., J. J. Grob, et al. (2015). A Phase Iii Study (Checkmate 238) of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab (Nivo) Versus Ipilimumab (Ipi) after Complete Resection of Stage Iiib/C or Stage Iv Melanoma (Mel) in Patients (Pts) at High Risk for Recurrence. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 3((Weber J.) H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, United States).	Doniesienie konferencyjne z CheckMate 238 – dostępne są wyniki nowsze/opublikowane
Efektywność eksperymentalna – ipilimumab (11)		
1.	<p>Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR1, Maio MI, Atkinson VI, Queirolo PI, Gonzalez RI, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. Doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.</p> <p>Weber, J., M. Mandala, et al. (2017). Pr Adjuvant Therapy with Nivolumab (Nivo) Versus Ipilimumab (Ipi) after Complete Resection of Stage Iii/Iv Melanoma: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (Checkmate 238). <i>Annals of Oncology</i> 28((Weber J.) Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Health, New York, United States): v632-v633.</p> <p>Weber, J., J. J. Grob, et al. (2015). A Phase Iii Study (Checkmate 238) of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab (Nivo) Versus Ipilimumab (Ipi) after Complete Resection of Stage Iiib/C or Stage Iv Melanoma (Mel) in Patients (Pts) at High Risk for Recurrence. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 3((Weber J.) H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, United States).</p>	Badanie CheckMate 238 włączone już w przeglądzie dla interwencji
2.	Barker, C. A., K. A. Ahmed, et al. (2017) Regional Lymph Node Basin (Rlnb) Relapse after Adjuvant Ipilimumab (Ipi) Anti-Ctla4 Immunotherapy in Stage Iii Melanoma: A Subgroup Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Trial. <i>International journal of radiation oncology biology physics</i> . Conference: 59 th annual meeting of the 117merican society for radiation oncology, ASTRO 2017. United states S80 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.193	Doniesienie konferencyjne – podgrupa chorych z badania EORTC 18071, specyficzny punkt końcowy
3	Tarhini, A. A., S. J. Lee, et al. (2017). A Phase Iii Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 Mg/Kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary Safety and Efficacy of the Ipilimumab Arms. <i>Journal of clinical oncology</i> 35(15).	Doniesienia konferencyjne – niewłaściwa grupa kontrolna

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Stephen Hodi, F., S. J. Lee, et al. (2013). Multicenter, Randomized Phase II Trial of Gm-Csf (Gm) Plus Ipilimumab (Ipi) Versus Ipi Alone in Metastatic Melanoma: E1608. <i>Journal of clinical oncology</i> 31(18).	
4	Eggermont, A. M. M. (2016). Adjuvant Ipilimumab in Stage Iii Melanoma: New Landscape, New Questions. <i>European journal of cancer</i> 69((Eggermont A.M.M., alexander.eggermont@gustaveroussy.fr) Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France): 39-42.	Artykuł poglądowy
5	<p>Eggermont, A. M. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2016). Pr Ipilimumab (Ipi) Vs Placebo (Pbo) after Complete Resection of Stage Iii Melanoma: Final Overall Survival Results from the Eortc 18071 Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. <i>Annals of Oncology</i> 27(6)((Eggermont A.M.M.) Oncological Surgery, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France).</p> <p>Coens, C., S. Suci, et al. (2014). Phase Iii Trial (Eortc 18071/Ca184029) of Postoperative Adjuvant Ipilimumab Compared to Placebo in Patients with Resected Stage Iii Cutaneous Melanoma: Health Related Quality of Life (Hrql) Results. <i>Pigment Cell and Melanoma Research</i> 27(6): 1181-1182.</p> <p>Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2014). Ipilimumab Versus Placebo after Complete Resection of Stage Iii Melanoma: Efficacy and Safety Results from the Eortc 18071 Phase Iii Trial. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 10((Eggermont A.M.) Cancer Institute Gustave Roussy, Villejuif, France): 175.</p> <p>Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2014). Ipilimumab Versus Placebo after Complete Resection of Stage Iii Melanoma: Initial Efficacy and Safety Results from the Eortc 18071 Phase Iii Trial. <i>Journal of clinical oncology</i> 32(18).</p>	Doniesienia konferencyjne z Eortc 18071 – dostępne są wyniki nowsze/opublikowane
Opracowania wtórne – niwolumab (1)		
1.	Pasquali, S., V. Hadjinicolaou Andreas, et al. (2018) Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2.	Brak interwencji
Efektywność praktyczna – niwolumab (1)		
1.	Morello, S., M. Capone, et al. (2017). Soluble Cd73 as Biomarker in Patients with Metastatic Melanoma Patients Treated with Nivolumab. <i>Journal of Translational Medicine</i> 15(1).	Nie dotyczy leczenia adiuwantowego

14.7 Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniach włączonych do analizy

Znaczące klinicznie zmiany wyniosły 10 punktów w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 (badanie CheckMate 238 i badanie Eortc 18071), zgodnie z wynikami analiz Osoba 1998 i King 1996 oraz 0,08 punkta dla kwestionariusza *EQ-5D utility index* i 7 punktów dla skali EQ-5D VAS (badanie CheckMate 238).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej. Służy do oceny jakości życia chorych z nowotworem (istnieją moduły specyficzne dla różnych chorób, w tym dla PCM) i składa się z 30 pytań. Kwestionariusz ten zawiera 5 skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz jedną skalę dotyczącą globalnej jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak: utrata apetytu, duszność, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe w związku z chorobą. Każda ze skal jest skalą 100-punktową (zakres: 0-100pkt). Dla skali dotyczącej funkcjonowania i globalnej jakości życia większa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów - większe objawy choroby (Aaronson 1993, Arraras 2008).

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, składa się z dwóch części.

Pierwsza z nich opisowa (*EQ-5D UK index*) obejmuje ocenę w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.

Druga część (EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.

14.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 61. Krytyczna ocena badania badania CheckMate 238.

CheckMate 238					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	130 ośrodków w 25 krajach	Chorzy w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku, N=906 Minimalny okres obserwacji: 18 mies. (mediana 19,5 mies.) oraz 24 mies. Czas stosowania leczenia: do 1 roku*	<ul style="list-style-type: none"> • nivolumab 3mg/kg co 2 tyg., n=453; • ipilimumab 10 mg/kg co 3 tyg, 4 razy, a następnie co 12 tyg. Od 24 tygodnia, n=453 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>) – pierwszorzędowy punkt końcowy; • przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>); • zdarzenia niepożądane; • jakość życia; • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>). 	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku; • <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 lub 1 (w skali 5-cio stopniowej; wyższa wartość oznacza gorszy stan zdrowia); • potwierdzony histologicznie czerniak z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutami odległymi, które zostały usunięte chirurgicznie (w tym przerzuty do mózgu usunięte chirurgicznie); • całkowita limfadenektomia lub resekcja w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. 			<ul style="list-style-type: none"> • czerniak gałki ocznej/oka; • choroba autoimmunologiczna; • nowotwór inny niż czerniak bez remisji całkowitej przez ponad 3 lata; • ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykoidów; • wcześniejsze systemowe leczenie czerniaka. 		
Komentarz:					
* I lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wyczerpania zgody.					

Tab. 62. Krytyczna ocena badania badania Eortc 18071.

EORTC 18071					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania

EORTC 18071					
Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	91 ośrodków w 19 krajach	Chorzy w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA (w przypadku N1a co najmniej 1 przerzut >1mm), IIB lub IIC wg klasyfikacji American Joint Committee on Cancer z 2009 roku, N=951 Mediana okresu obserwacji: 2,74 roku w publikacji Eggemont 2015 oraz 5,3 roku w publikacji Eggemont 2016; Czas stosowania leczenia: do 3 lat	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab 10 mg/kg co 3 tyg, 4 razy, a następnie co 12 tyg. Od 24 tygodnia, n=475; • placebo, n=476 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>) – pierwszorzędkowy punkt końcowy; • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • zdarzenia niepożądane; • jakość życia. 	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA (w przypadku N1a co najmniej 1 przerzut >1mm), IIB lub IIC wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> z 2009 roku; • całkowita resekcja chirurgiczna pierwotnego nowotworu z zachowaniem odpowiednich marginesów; • całkowita limfadenektomia w ciągu 12 tygodni przed randomizacją; 			<ul style="list-style-type: none"> • nieznanymi nowotwór pierwotny lub czerniak gałki ocznej/dłki; • <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> >1; • choroba autoimmunologiczna; • niekontrolowane infekcje; • choroba sercowo-naczyniowa; • liczba białych krwinek <1,5x10⁹/l, liczba neutrofilii <1,0x10⁹/l, liczba płytek krwi <75x10⁹/l, stężenie hemoglobiny <9 g/dl, stężenie kreatyniny >2,5 razy górna granica normy, stężenie enzymów wątrobowych lub dehydrogenazy mleczanowej > 2 razy górna granica normy; • stosowanie kortykosteroidów systemowych; • wcześniejsze systemowe leczenie czerniaka. 		
Komentarz:					
brak					

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 0	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2.2, 4.2.1	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.1, 4.2, 14.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1, 4.2, 14.6	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków


Rys. 1. Liczba zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).	12
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).	28
Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla ipilimumabu (diagram QUOROM/PRISMA).	29
Rys. 4. Schemat porównania pośredniego niwolumabu z placebo.	45
Rys. 5. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w badaniu CheckMate 238 - data odcięcia 19 grudnia 2017 r.	52
Rys. 6. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) w badaniu CheckMate 238.	53
Rys. 7. Zależność pomiędzy RFS a OS na podstawie publikacji Suci u 2018.	54
Rys. 8. Ocena jakości życia w badaniu CheckMate 238 - kwestionariusz EORTC QLQ-C30 <i>global health status</i>	55
Rys. 9. Ocena jakości życia w badaniu CheckMate 238 - kwestionariusz EQ-5D <i>utility index</i>	55
Rys. 10. Ocena jakości życia w badaniu CheckMate 238 - kwestionariusz EQ-5D <i>visual analogue scale</i>	56
Rys. 11. Schemat porównania pośredniego niwolumabu z placebo.	57
Rys. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	63
Rys. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	63
Rys. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	64
Rys. 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	64
Rys. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR)	65
Rys. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD)	65
Rys. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR)	66
Rys. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD)	66
Rys. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (OR).	67
Rys. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (RD)	67

Rys. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 1 (OR)...	70
Rys. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 1 (RD)...	71
Rys. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 2 (OR)...	72
Rys. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 2 (RD)...	73
Rys. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 3 (OR)...	74
Rys. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia cz. 3 (RD)...	75
Rys. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 1 (OR).....	78
Rys. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 1 (RD).....	79
Rys. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 2 (OR).....	80
Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 2 (RD).....	81
Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 3 (OR).....	82
Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 cz. 3 (RD).....	83
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zgony (OR).....	88
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zgony (RD).....	88

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	11
Tab. 2. Refundowane w czerniaku preparaty interferonu alfa-2b (Obwieszczenie MZ).	13
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 25.10.2018 r.	17
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 25.10.2018 r.	17
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 25.10.2018 r.	18
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 25.10.2018 r.	19
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w systemie bazy PubMed (MEDLINE), dane na dzień 25.10.2018 r.	19
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 25.10.2018 r.	20
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 25.10.2018 r.	21
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	25
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	31
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.	32
Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	33
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	33
Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	35
Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.	38
Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. 1. .	39
Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. 2. .	39
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. 3. .	40
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	41
Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CheckMate 238*.	42
Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania CheckMate 238*.	42
Tab. 23. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EORTC 18071 - mediana okresu obserwacji: 2,74 roku.	43
Tab. 24. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EORTC 18071 - mediana okresu obserwacji: 5,3 roku.	43

Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.11.2018 r.	44
Tab. 26. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.11.2018 r.	44
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim niwolumab vs placebo - przeżycie wolne od nawrotu choroby.	47
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim niwolumab vs placebo - przeżycie wolne od przerzutów odległych.	47
Tab. 29. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Przeżycie wolne od nawrotu choroby.	48
Tab. 30. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach (OR)	48
Tab. 31. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12 miesiącach (RD)	48
Tab. 32. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach (OR)	49
Tab. 33. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 24 miesiącach (RD)	49
Tab. 34. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Przeżycie wolne od przerzutów odległych.	50
Tab. 35. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab - na podstawie publikacji Weber 2017 (minimalny okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy).	50
Tab. 36. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab - na podstawie publikacji Weber 2018 oraz EMA 2018 (minimalny okres obserwacji wynoszący 24 miesiące)	51
Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim niwolumab vs placebo.	58
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	58
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	59
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (OR).	59
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (RD).	59
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia (OR)	60
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: niwolumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie powodujące przerwanie leczenia (RD)	60
Tab. 44. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab*.	60
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane łącznie.	62

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	63
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.....	64
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	66
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia.....	67
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia.	68
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.	76
Tab. 52. 6.1.5 Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.*	84
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238: niwolumab vs ipilimumab. Zgony powodu toksyczności.....	87
	89
Tab. 55. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	92
Tab. 56. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	93
Tab. 57. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	108
Tab. 58. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	111
Tab. 59. Spis badań włączonych do przeglądu.....	116
Tab. 60. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	117
Tab. 61. Krytyczna ocena badania badania CheckMate 238.	120
Tab. 62. Krytyczna ocena badania badania Eortc 18071.	120
Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	122

Bibliografia

- Aaronson 1993** Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
- Analiza problem decyzyjnego** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- Analza ekonomiczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Arraras 2008** Arraras Urdaniz JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, Martínez Lopez E, Romero Rojano P, Martínez Aguillo M. The eortc quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol.* 2008 Oct;61(8):949-54.
- AWA 181/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Biuletyn Informacji Publicznej. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 181/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017>, dostęp: 26.10.2018 r.
- Didkowska 2017** Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Warszawa 2017. <http://onkologia.org.pl/publikacje/>, dostęp: 26.10.2018 r.
- EDF/EADO/EORTC 2016** Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32. doi: 10.1093/annonc/mdv297.
- Eggermont 2012** Eggermont AM, Suciú S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer.* 2012 Jan;48(2):218-25. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.028. Epub 2011 Nov 5.
- EMA** European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>, dostęp: 26.10.2018 r.
- EMA 2018** European Medicines Agency, Opdivo, Variation assessment report, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 29.10.2018 r.]
- EMA European Database of ADR EudraVigilance 2018** EMA. European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp: 26.10.2018 r.]
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; <http://www.adrreports.eu/pl/> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- FDA** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/>, dostęp: 26.10.2018 r.
- FDA Breakthrough Therapy** U.S. Food and Drug Administration. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals, <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAndBLAApprovalReports/UCM481542.pdf> [dostęp: 30.10.2018 r.]

Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wróna W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. <i>Value Health</i> . 2010;13(2):289-97.
Grossmann 2015	Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2015;7(3):181-91.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
IPI SPC	Food and Drug Administration. Yervoy label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125377s086lbl.pdf , dostęp: 25.10.2018 r.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
King 1996	King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. <i>Qual Life Res</i> 1996; 5: 555-67.
KRN	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ , dostęp: 25.10.2018 r.
KRN e pidemiologia	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Czerniak skóry (C43). http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/ , dostęp: 25.10.2018 r.
Lugowska 2018	Lugowska I, Tetrycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma, <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2018; 22 (1A): 61-67.
Minimalne wymagania MZ	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. <i>Dz.U.</i> 2012 poz. 388.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> . 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21.
NIV ChPL	European Medicines Agency. Opdivo. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf , dostęp: 26.10.2018 r.
Nobel 2018	The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine, https://www.nobelprize.org/uploads/2018/10/press-medicine2018.pdf [dostęp: 30.10.2018 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-

- refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r, dostęp: 06.11.2018 r.
- Osoba 1998** Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
- Rutkowski 2017** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 241-258. DOI: 10.5603/OCP.2017.0038.
- Suciu 2018** Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen TT, Wheatley K, Ives N, de Schaezen G, Efendi A, Buyse M. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx133.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl>, dostęp: 26.10.2018 r.
- Ustawa refundacyjna** 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).
- Wytyczne AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.