

INAR

A CERTARA COMPANY

Niwolumab w skojarzeniu
z ipilimumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry
lub błon śluzowych – analiza
kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, luty 2020



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.	Armii Ludowej 26 00-609 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	luty 2020	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

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

EKSPERCI KLINICZNI

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

KONFLIKT INTERESÓW

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

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	16
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	16
1.2. Pytanie kliniczne	17
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	18
1.4. Metody identyfikacji badań	19
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	19
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	20
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	21
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	26
1.6. Ocena jakości danych	27
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	27
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	28
1.7. Analiza ilościowa	28
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	28
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	28
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	29
1.1.1. Wyniki typu „czas do wystąpienia zdarzenia” (ang. time-to-event)	29
1.2. Metaanaliza statystyczna	29
1.2.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	29
1.2.2. Analiza heterogeniczności	30
1.2.3. Wybór modelu oceny efektu	30
1.2.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	31
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	33
4. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV – analiza główna .	34
4.3.1. <i>Przeżycie całkowite</i>	36
4.3.1.1. Przeżycie całkowite (OS) ogółem	36
4.3.1.2. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1	38
4.3.1.3. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od mutacji w genie BRAF	40
4.3.1.4. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)	42
4.3.2. <i>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</i>	45
4.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby ogółem	45
4.3.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1	47
4.3.2.3. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od mutacji w genie BRAF	49
4.3.2.4. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) 50	
4.3.3. <i>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ogółem)</i>	53
4.3.4. <i>Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie</i>	53
4.3.5. <i>Najlepsza ogólna odpowiedź</i>	54
4.3.6. <i>Zmiana rozmiaru guza (target lesion)</i>	55
4.3.7. <i>Czas wolny od terapii</i>	56

4.3.8.	Przeżycie wolne od leczenia (ang. <i>treatment-free survival</i> , TFS).....	57
4.3.9.	Pacjenci leczeni w kolejnych liniach terapii.....	58
4.3.10.	Jakość życia.....	59
4.4.1.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do wycofania z badania.....	65
4.4.2.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	66
4.4.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii.....	70
4.4.4.	Zgony.....	77
4.4.5.	Utrata pacjentów z badania/leczenia.....	77
4.5.1.	Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (<i>best intracranial response</i>).....	80
4.5.2.	Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (<i>best extracranial response</i>).....	81
4.5.3.	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>), PFS.....	82
4.5.4.	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>), OS.....	83
4.6.1.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment-related adverse events</i>) ogółem.....	84
4.6.2.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment-related adverse events</i>) w stopniu ciężkości 1-2 i 3-4.....	85
4.6.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment-related serious adverse events</i>) 89	
4.6.4.	Utrata pacjentów z badania/z leczenia.....	90
5.	Analiza efektywności praktycznej.....	91
6.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	95
6.4.1.	Analiza post-hoc do badania CheckMate 069 (Hodi 2016).....	106
6.4.2.	Badanie CA 209-004.....	112
6.4.3.	Badanie CheckMate 511.....	114
6.4.4.	Badanie CheckMate 204 - Tawbi 2019.....	120
7.	Wnioski.....	123
8.	Ograniczenia.....	132
9.	Dyskusja.....	133
9.5.1.	Badanie CheckMate 511.....	137
9.5.2.	Badanie CheckMate 204.....	141
9.5.3.	Badanie CheckMate 069.....	144
9.5.4.	Analiza post-hoc do badań CheckMate 067 i CheckMate 069 (Schadendorf 2017).....	146
10.	Załączniki.....	150
10.5.1.	Ocena wg Cochrane Collaboration.....	179
10.5.2.	Ocena badań wg skali NICE.....	179
10.5.3.	Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	181
11.	Piśmiennictwo.....	185
12.	Spis tabel.....	189
13.	Spis wykresów.....	192

INDEKS SKRÓTÓW

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

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

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Opdivo® + Yervoy®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny) lub IV.

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

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (terapia skojarzona Opdivo® + Yervoy®). Wykonano przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, posilkowano się również konsultacjami przeprowadzonymi z ekspertem klinicznym w Polsce. Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowan kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, uwzględniano publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane) oraz NICE (badania jednoramienne). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne – **CheckMate 067** (*Larkin 2015, Wolchok 2017, Hodi 2018, Larkin 2019*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIVO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Zidentyfikowane także prospektywne, randomizowane badanie kliniczne **Long 2018** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i przerzutami do mózgu.

W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono badań typu *head to head*, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego NIVO+IPI z pembrolizumabem w monoterapii. Podjęto zatem próbę przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Zidentyfikowano badanie *Keynote 006*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z ipilimumabem vs ipilimumab w populacji

pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III (nieresekcyjnym) lub IV. Jednakże, w związku z faktem, iż w badaniu *Keynote 006* stosowano dawkę pembrolizumabu 10mg/kg mc co 3 tygodnie, zaistniała konieczność kolejnego przejścia pośredniego do dawki 2 mg/kg mc (dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego i stosowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Należy mieć na uwadze, iż kolejne przejścia w ramach analizy pośredniej obniżają wiarygodność uzyskanych wyników.

Odnaleziono także dokument kanadyjskiej agencji Pan Canadian (pCODR), który stanowi rekomendację refundacyjną stosowania leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem jako pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem. Podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki porównania pośredniego skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab. Oparto je o wyniki badań *CheckMate 067*, *Keynote 006* i *Keynote 002*. Ze względu na heterogenność populacji i różny wpływ modyfikatorów na końcowy wynik leczenia, rezultat powyższej analizy pośredniej został uznany przez pCODR za niepewny. Nie zaważyło to jednak na podjęciu, w oparciu o dostępne dowody dla NIVO+IPI, pozytywnej decyzji refundacyjnej dla analizowanego leczenia skojarzonego stosowanego u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, nieobjętych wcześniej terapią.

Ponadto, w oparciu o wytyczne [REDAKTOWANE] można wnioskować o porównywalnej skuteczności monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem. Potwierdzeniem są wyniki badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym porównywano przeżycie całkowite pacjentów z przerzutowym czerniakiem, leczonym niwolumabem i pembrolizumabem w monoterapii. Dane pacjentów pochodziły z elektronicznego rejestru zdrowia Flatiron Health w USA. Przeprowadzona analiza nie wykazała różnicy w przeżyciu całkowitym między pacjentami leczonymi pembrolizumabem i niwolumabem. W oparciu o powyższe dane odstąpiono od przeprowadzenia analizy pośredniej dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab przyjęto porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu jako monoterapii.

Biorąc pod uwagę dostępność danych niniejsza analiza będzie składać się z:

- porównania, w ramach analizy głównej, efektywności klinicznej leczenia skojarzonego **niwolumab z ipilimumabem w porównaniu do leczenia niwolumabem w monoterapii**, w pierwszej linii leczenia pacjentów z **zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych** w oparciu o wyniki badania – *CheckMate 067*;
- porównania efektywności klinicznej leczenia skojarzonego **niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do leczenia niwolumabem w monoterapii**, w pierwszej linii leczenia pacjentów z **zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych i przerzutami do mózgu** - w oparciu o wyniki badania – *Long 2018*, jako dane uzupełniające analizę główną o wyniki dla wskazanej subpopulacji pacjentów z przerzutami do mózgu.

Dodatkowo, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej terapii do analizy włączono następujące badania:

- *CheckMate 069 (Hodi 2016)* – randomizowane badanie oceniające NIVO+IPI vs IPI (na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane jedynie dla ramienia NIVO+IPI),
- *CheckMate 511 (Lebbe 2019)* – randomizowane badania porównujące dwa schematy dawkowania NIVO 3mg/kg+IPI 1mg/kg vs NIVO 1mg/kg+IPI 3mg/kg,
- *CheckMate 204 (Tawbi 2019)* – badanie jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji pacjentów z czerniakiem i nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu oraz
- *CA 209-004 (Wolchok 2013)* – badanie I fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oraz ipilimumabu, stosowanych w różnych dawkach w skojarzeniu.

Na drodze systematycznego wyszukiwania badań naukowych nie zidentyfikowano doniesień z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab vs niwolumab w monoterapii w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV. Danych porównawczych nie zidentyfikowano także dla szerszej niż wnioskowania populacja pacjentów. Odnaleziono natomiast 2 badania nieporównawcze dla NIVO+IPI, a mianowicie *Parakh 2018* i *CheckMate 218*.

Analiza efektywności klinicznej – analiza główna

W oparciu o prospektywne randomizowane badanie kliniczne *Check Mate 067* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) z monoterapią niwolumabem (NIVO) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. Okres obserwacji w publikacji *Larkin 2019* wyniósł > 5 lat.

Główne punkty końcowe zdefiniowane w badaniu *CheckMate 067* to przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Przeżycie całkowite (*overall survival, OS*)

Mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat nie została osiągnięta NR (95% CI: 38,2; NR) w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI), **co wskazuje, iż w trakcie wskazanego czasu ponad połowa pacjentów przeżyła**, co stanowi mocny argument potwierdzający skuteczność omawianej interwencji. Mając na uwadze wartości mediany OS uzyskanej w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO), tj. 36,9 miesiący (95% CI: 28,2; 58,7), wykazano statystycznie znamienne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść NIVO+IPI. Dodatkowo, odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI, u których odnotowano wystąpienie przeżycia całkowitego (OS) podczas obserwacji wynoszącej > 60 miesięcy jest wysoki i wynosi 52%, **co oznacza, iż ponad połowa pacjentów przeżyła więcej niż 5 lat**. Dodatkowym atutem leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) jest możliwość uzyskania długoletnich przeżyć niezależnie od statusu mutacji BRAF. Przedstawione mediany przeżycia całkowitego wyniosły 39,1 miesiąca (95% CI: 27,5; NR) dla subpopulacji BRAF *wild-type*, natomiast dla subpopulacji BRAF *mutant* nie została ona osiągnięta NR (50,7; NR). Leczenie skojarzone niwolumab z ipilimumabem wykazuje także skuteczność wśród pacjentów z gorszym rokowaniem, w subpopulacji z podwyższonym poziomem LDH, gdzie mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,4 miesiąca (95% CI: 10,7; 42,6).

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż terapia skojarzona NIVO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych jest skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na uzyskanie długoletnich przeżyć u chorych w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIVO.

Przeżycie wolne od progresji choroby (*progression free survival, PFS*)

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone odnotowano niższe niż w grupie otrzymującej NIVO w monoterapii ryzyko wystąpienia progresji choroby w populacji ogółem, jak również w subpopulacjach pacjentów z prawidłowym, podwyższonym poziomem LDH, jak i w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF. Hazard względny wystąpienia progresji choroby w populacji ogółem podczas okresu obserwacji wynoszącego > 5 lat wynosi 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96) co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na istotną statystycznie **redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu z powodu czerniaka o 21%** w porównaniu z pacjentami leczonymi niwolumabem. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) **mediana przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższa o 4,6 miesiąca** w porównaniu do monoterapii NIVO i wynosi 11,5 miesiąca w porównaniu do 6,9 miesiąca w grupie pacjentów stosujących NIVO.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (*objective response rate, ORR*)

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano w sposób statystycznie istotny wyższą aniżeli w grupie pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii (NIVO) szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie. OR: 1,73 (95% CI: 1,26; 2,38). Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czyli **szansa uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie**, ocenianej wg kryteriów RECIST 1.1 wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) jest niemal **2-krotnie wyższa** od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych niwolumabem.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, w populacji ogółem, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie podczas >5-letniego okresu obserwacji nie została osiągnięta (NR; 95% CI: 50,4; NR). Analiza w podgrupach wykazała, że wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta dla żadnej z analizowanych subpopulacji. Można na tej podstawie wnioskować, że **zastosowanie NIVO+IPI pozwala na uzyskanie długoletniej odpowiedzi na leczenie** i jest ona niezależna od obecności /braku mutacji w obrębie genu BRAF, jak również możliwa do uzyskania u pacjentów z gorszym rokowaniem, np. z

podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH>ULN).

Najlepsza ogólna odpowiedź (*best overall response*, BOR)

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) odnotowano **wyższą** niż w grupie niwolumabu w monoterapii (NIVO) **częstość występowania całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie**, jak również stabilizacji choroby, natomiast niższe odsetki pacjentów, u których odnotowano progresję choroby. Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=1,65, 95% CI: 1,1; 2,33), jak również progresji choroby (OR=0,49, 95% CI: 0,35; 0,70) podczas >5-letniego okresu obserwacji są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI.

Czas wolny od terapii (czas do kolejnej linii leczenia, *treatment-free interval*, TFI)

Mediana czasu wolnego od terapii w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) wyniosła 18,1 miesiąca (95% CI: 0,0; 65,1) i była zmiennie dłuższa od analogicznej mediany dla grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii wynoszącej 1,8 miesiąca (0,0; 62,5).

Pacjenci leczeni w kolejnych liniach terapii

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) **u niższego odsetka pacjentów wystąpiła konieczność zastosowania kolejnej linii leczenia**. Spośród pacjentów pozostających przy życiu po okresie obserwacji wynoszącym >5 lat kolejną terapię systemową zastosowano u 27 (18%) pacjentów, natomiast w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) u 31 (24%) pacjentów.

Oznacza to, że **74% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI), którzy pozostawali przy życiu po pięciu latach obserwacji, nie wymagało zastosowania kolejnej linii leczenia**.

Zmiana rozmiaru guza (*target lesion*)

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem odnotowano znacznie wyższą niż w grupie leczonej niwolumabem **średnią procentową redukcję rozmiaru guza**. Obliczona różnica średnich zmian w wielkości guza po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosi -17,33 (95% CI: -26,28; -8,38) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów otrzymujących NIVO+IPI.

W badaniu *Long 2018*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (stadium IV wg AJCC) i przerzutami do mózgu I-rzędowym punktem końcowym była najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (*best intracranial response*). Mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) **odnotowano wyższą** niż w grupie niwolumabu **częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie**. Obliczony iloraz szans wystąpienia najlepszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (*best intracranial response*) wynosi 3,37 (95% CI: 1,03; 11,01) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść NIVO+IPI. Bardzo zbliżone wyniki uzyskano w dłuższym, 34-miesięcznym (mediana) okresie obserwacji (51% pacjentów w grupie NIVO+IPI oraz 20% w NIVO uzyskało najlepszą odpowiedź wewnątrzczaszkową). Różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne na korzyść NIVO+IPI, wykazano również kliniczną istotność wyników. Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Long 2019* wskazano, iż w grupie osób przydzielonych do ramienia NIVO+IPI, którzy nie byli wcześniej leczeni (n=27), najlepszą odpowiedź wewnątrzczaszkową uzyskano u 59% pacjentów.

Mediana przeżycia całkowitego dla leczenia skojarzonego nie została osiągnięta NR (95% CI: 8,5; NR) (tzn. ponad 50% pacjentów przeżyło w analizowanym okresie obserwacji), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 18,5 miesiąca (95% CI: 6,9; NR). Mediana przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (*intracranial PFS*) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9; NR) dla NIVO+IPI, natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 2,5 miesiąca (95% CI: 1,7; 2,8).

Mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby (*extracranial PFS*) wyniosła 13,8 miesiąca (95% CI: 4,9; NR) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 2,6 miesiąca (95% CI: 1,8; 13,8).

Powyższe dane wskazują na skuteczność leczenia skojarzonego niwolumab z ipilimumabem także w subpopulacji pacjentów z przerzutami do mózgu. **Dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego można uzyskać wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu, co bezpośrednio przekłada się na przedłużenie przeżycia.**

Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

W badaniu **Check Mate 067** bezpieczeństwo porównywanych interwencji analizowano podczas obserwacji wynoszącej >5 lat..

- Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+IPI skutkuje w sposób statystycznie istotny wyższą aniżeli wśród pacjentów leczonych NIVO częstością utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu ciężkości 3-4. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż wśród pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, występujących w jakimkolwiek stopniu ciężkości i w stopniu ciężkości 3-4.
- Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs NIVO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: 1) wysypki, suchości skóry, zmęczenia, zwiększonej aktywności lipaz, spadku wagi w jakimkolwiek stopniu ciężkości; 2) świądu, wysypki grudkowo-plamistej, gorączki, nudności, wymiotów, nadczynności i niedoczynności tarczycy, zapalenia przysadki, spadku apetytu, duszności, zapalenia płuc występujących w stopniu ciężkości 3-4; 3) bielactwa, bólu brzucha, bólu głowy, bólu stawów, bólu mięśni, astenii, zwiększonej aktywności lipaz, kaszlu w jakimkolwiek stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości.
- Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone odnotowano w sposób statystycznie istotny wyższą aniżeli w grupie pacjentów objętych terapią niwolumabem w monoterapii częstość występowania AEs związanych z zastosowanym leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: 1) świąd, wysypka grudkowo-plamista, nadczynność i niedoczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki, zwiększona aktywność gammaglutamylu-transferazy, zaburzeń płucnych ogółem, zapalenia płuc, zaburzeń nerkowych ogółem, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi występujących w jakimkolwiek stopniu ciężkości; 2) wysypki w stopniu ciężkości 3-4; 3) zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zapalenie jelita grubego, zaburzenia endokryne, zwiększona aktywność AspAT, AlAT, aminotransferaz, hepatotoksyczność w jakimkolwiek stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości. W przypadku pozostałych AEs raportowanych w trakcie trwania badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Chociaż w grupie leczenia skojarzonego ok. 30% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego odstawienia leczenia, porównanie wyników długoletniego przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji u tych chorych i u osób kontynuujących terapię sugeruje występowanie zjawiska długotrwałej pamięci immunologicznej po zakończeniu leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem. Można zatem wnioskować, iż **wczesne odstawienie terapii ze względu na zdarzenia niepożądane nie wpływa negatywnie na długoletnie przeżycie tych pacjentów.**

Ponadto, w analizie łączonej danych z badania klinicznego *CheckMate 069* oraz *CheckMate 067* stwierdzono, że **rezultaty dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przedwcześnie odstawili leczenie skojarzone z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, są podobne do uzyskanych u chorych, którzy nie odstawili terapii z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem.**

W badaniu **Long 2018** wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wykazano statystycznie istotną wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w stopniu ciężkości 1-4 i 3-4 aniżeli w grupie NIVO.

Wśród pacjentów otrzymujących NIVO+IPI odnotowano wyższą w porównaniu do ramienia niwolumabu w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*treatment-related adverse events*) w stopniu ciężkości 1-2 oraz 3-4. Istotny statystycznie wynik otrzymano dla szansy wystąpienia wysypki i świądu w stopniu ciężkości 1-2. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi związanymi z leczeniem były: zapalenie jelita grubego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby.

W 34-miesięcznym okresie follow-up nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wszystkie zgony były spowodowane progresją choroby. Dziewięciu (26%) pacjentów z grupy otrzymującej leczenie skojarzone i jeden pacjent (4%) z grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii trwale przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (dotyczy 17-miesięcznego okresu obserwacji).

Jakość życia

Analiza 5-letnich danych z badania *CheckMate 067* dotyczących jakości życia nie wykazała trwałego pogorszenia w jakości życia związanej ze zdrowiem (podczas lub po zakończeniu leczenia) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii niwolumabem. Należy jednak pamiętać, iż przy tak długim okresie obserwacji klinicznej analizę tego parametru może zakłócać fakt, iż większość pacjentów nie przyjmowała już badanego leczenia i mogła otrzymać co najmniej 1 kolejną terapię.

Analiza efektywności praktycznej

Wyniki odnalezionych **badania nieporównawczych, z zakresu efektywności praktycznej**, tj. *Parakh 2018* i *CheckMate 218*, wskazują, natomiast iż **terapia skojarzona NIVO+IPI stanowi w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem bardzo cenną opcję terapeutyczną**.

W badaniu *Parakh 2018* w czasie obserwacji (mediana 8,7 miesięcy) wskaźnik kontroli choroby (DCR) w populacji ogółem wyniósł 54% (oraz 56% w podgrupie pacjentów uprzednio nieleczonych), natomiast ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 29% (24% w przypadku pacjentów *treatment naive*), przy czym 7% pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), a 21% odpowiedź częściową (PR). Wystąpienie odpowiedzi wewnątrzczaszkowych obserwowano u 18% pacjentów z przerzutami do mózgu, a stan stabilnej choroby osiągnięto u 45% chorych. Mediana PFS w populacji ogółem wyniosła 5,8 miesiąca, 6,2 miesiąca u pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 2,9 miesiąca w grupie z przerzutami do mózgu. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogółem oraz subpopulacji pacjentów *treatment naive* wyniosła 17,4 miesiąca, a u wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutami do mózgu mediany OS nie osiągnięto. U 88% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przy czym u 54% chorych były to zdarzenia w stopniu ciężkości ≥ 3 . Najczęściej notowanym AEs związanym z leczeniem (w jakimkolwiek stopniu nasilenia) było zmęczenie (56%). 44% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

W powyższym badaniu **wskaźniki odpowiedzi na leczenie były nieznacznie niższe od otrzymanych w badaniach klinicznych, przy czym należy zauważyć, iż populacja ta obejmuje także pacjentów z przerzutami do mózgu jak i innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi**. Warto zaznaczyć, że mediany zarówno PFS jak i OS uzyskane w podgrupie pacjentów nieleczonych były dłuższe aniżeli wśród populacji pacjentów uprzednio leczonych.

W badaniu *Check Mate 218*, pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym czerniakiem nieleczeni wcześniej anty PD-L1 otrzymywali leczenie skojarzone (niwolumab z ipilimumabem) w ramach programu Expanded Access (min. okres obserwacji od ostatniej dawki terapii wynosił 6,7 miesiąca). U 91% pacjentów raportowano ≥ 1 istotne klinicznie AE o podłożu immunologicznym. AEs w 3-4 stopniu nasilenia wystąpiły u ~60% osób. U blisko 3/4 chorych zastosowano ogólnoustrojowe leki sterydowe. 63% pacjentów odbyło przynajmniej 1 wizytę na oddziale ratunkowym a połowa osób biorących udział w badaniu *CheckMate 218* odbyła wizytę w oddziale ratunkowym w związku ze zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym. 48% pacjentów wymagało ≥ 1 przyjęcia do szpitala, natomiast ponad 1/3 pacjentów wymagało przyjęcia do szpitala w związku ze zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym. Podczas 14-miesięcznej obserwacji wystąpiło 27 przypadków niepowodzenia leczenia.

Analiza efektywności praktycznej NIVO+IPI wykazała wysoką skuteczność omawianej terapii w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby a także odpowiedzi na leczenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki dostępnych badań wskazują na porównywalny względem prób klinicznych profil bezpieczeństwa.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności

Przeprowadzona **dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła**, że leczenie **niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem**, mając na uwadze stan kliniczny ocenianych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (stadium zaawansowania III lub IV), **jest umiarkowanie bezpieczne i tolerowane w sposób akceptowalny**.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Opdivo® do zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej w trakcie terapii skojarzonej z ipilimumabem (Yervoy®) należą: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, jak również nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych np. zwiększenie aktywności AspAT, AlAT oraz amylazy.

Na stronach FDA przedstawiono dane wskazujące, iż do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii NIVO+IPI należą: wysypka, świąd, ból głowy, wymioty, zapalenie jelita grubego. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia nasilenia wyróżnia się natomiast nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych takie jak zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy, jak również hiponatremia oraz limfopenia.

Do najczęściej występujących AEs związanych z zastosowanym leczeniem NIVO+IPI, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w dokumencie EPAR, należą: zmęczenie, nudności, biegunka, wysypka, świąd oraz zmniejszenie apetytu. Większość AEs miała charakter łagodny do umiarkowanego. Mając na uwadze powyższe, **CHMP uznał, iż korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu ipilimumabem w zakresie przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem przewyższają ryzyko stosowania ocenianych interwencji i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.**

Dodatkowo uwzględniono wyniki 4 badań oceniających bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej NIVO+IPI u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry w III lub IV stopniu zaawansowania, tj. *CheckMate 069*, *CheckMate 511*, *CheckMate 204* oraz *CA 209-004*, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej niniejszego przeglądu.

W badaniu *CheckMate 069* AEs związane z leczeniem raportowano u 92% pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w tej grupie pacjentów były: biegunka, wysypka, świąd oraz zmęczenie. AEs w 3–4 stopniu nasilenia związane z leczeniem wystąpiły u 54% pacjentów, u których zastosowano NIVO+IPI i doprowadziły do przerwania leczenia u 30% pacjentów. Poważne AEs stopnia 3–4 związane z leczeniem w grupie NIVO+IPI wystąpiły u 36% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3–4 stopnia związanymi z leczeniem w grupie NIVO+IPI były: zapalenie jelita grubego, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, biegunka, nudności i podwyższony poziom lipazy. Zgon wystąpił u 37% leczonych pacjentów, z czego w większości przypadków z powodu postępu choroby. Jedynie 3 zgony były efektem przyjętego leczenia. Z leczenia utracono 78,8% pacjentów z ramienia NIVO+IPI. Najczęstszymi przyczynami utraty pacjentów z leczenia były AEs, progresja choroby oraz AEs niezwiązane z leczeniem.

W próbie klinicznej *CA 209-004* zastosowanie NIVO 1 mg/kg w skojarzeniu z IPI 3 mg/kg związane jest ze znacznie niższą niż w grupie kontrolnej częstością występowania AEs ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia (39% vs 53%), jak również częstością występowania zwiększonej aktywności AspAT oraz AlAT (10-11% vs 21%).

W ramach badania *CheckMate 511* u ~34% pacjentów w grupie NIVO 3 mg/kg+IPI 1 mg/kg oraz 48,3% w ramieniu NIVO 1 mg/kg+IPI 3 mg/kg raportowano AEs w 3-5 stopniu nasilenia związane z leczeniem, a u ~48% i ~63% chorych, odpowiednio w analizowanych ramionach odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. W trakcie badania *CheckMate 511* odnotowano 1 zgon (w grupie NIVO1+IPI3). AEs związane z leczeniem prowadzące do utraty pacjentów z leczenia ogółem raportowano u ~24% i ~33% odpowiednio w grupach NIVO3+IPI1 oraz NIVO1+IPI3. W 3-4 stopniu nasilenia zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty pacjentów z leczenia występowały z częstością ok. 17% i ~28%. Najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem ogółem (bez wyszczególnienia stopni nasilenia) były: biegunka, świąd, zmęczenie, wysypka, astenia i niedoczynność tarczycy. AEs związanymi z leczeniem, w 3-4 stopniu nasilenia, które raportowano najczęściej były: biegunka, wzrost poziomu ALT, wzrost poziomu AST oraz nudności. Około 40% chorych w każdej z grup utracono z leczenia ogółem a po ~12% z powodu progresji choroby. Toksyczność badanych leków stanowiła przyczynę utraty z leczenia 17% pacjentów w grupie NIVO3+IPI1 oraz 28% w ramieniu NIVO1+IPI3.

W badaniu *CheckMate 204* AEs w stopniu ciężkości 3 lub 4 mające związek z leczeniem notowano u 55% pacjentów. Najczęstszym ze zdarzeń w stopniu ciężkości 3 lub 4 był wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej. AEs związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3 lub 4 doprowadziły do przerwania leczenia u 20% pacjentów. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w dowolnym stopniu ciężkości związanymi z leczeniem były: bóle głowy. Odnotowano także 1 przypadek zgonu.

Podsumowując, przeprowadzona **dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy), jest tolerowana w sposób akceptowalny przez znaczną część pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa uznany jest jako umiarkowanie dobry.**

W ramach **dotatkowej oceny skuteczności** uwzględniono wyniki głównych punktów końcowych z badań (*CheckMate 511*, *CheckMate 204*, *CheckMate 069*) niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a poszerzających zakres dowodów naukowych dla ocenianej interwencji.

W badaniu *CheckMate 511* mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 8,9 oraz 9,9 miesięcy odpowiednio w ramionach NIVO1+IPI3 oraz NIVO3+IPI1. **W obu grupach nie osiągnięto natomiast mediany przeżycia całkowitego (OS) w analizowanym okresie obserwacji (mediana ~19 miesięcy), co oznacza, iż ponad połowa pacjentów przeżyła w analizowanym okresie follow-up.** Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniósł ~2,8 miesięcy w obu grupach (mediana). Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DoR), co także stanowi pozytywny aspekt oceny efektywności analizowanej interwencji. **Prawdopodobieństwo 6- oraz 12-miesięcznego PFS wśród pacjentów objętych leczeniem niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem wynosiło odpowiednio ok. 58% i 47%, natomiast prawdopodobieństwo 6- oraz 12-miesięcznego OS wynosiło odpowiednio 88% i ~80%.** W trakcie trwania badania zanotowano znaczną redukcję objętości zmiany nowotworowej w obu grupach. U 13,5% pacjentów w grupie NIVO1+IPI3 oraz 15% w NIVO3+IPI1 uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), a współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wyniósł ~50% w obu ramionach. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy obiema formami dawkowania terapii skojarzonej. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-30 utrzymywała się w obu grupach na stałym poziomie w ciągu 40 tyg. obserwacji, przy czym nie odnotowano klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych. Podobnie wyniki kształtują się w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia – wskaźnika użyteczności wg EQ-5D. **Klinicznie istotną poprawę ogólnego stanu zdrowia ocenianego przy pomocy skali analogowej kwestionariusza EQ-5D względem wartości wyjściowych,** raportowano w grupie NIVO3+IPI1 od 24 do 40 tygodnia oraz w grupie NIVO1+IPI3 w 28 tygodniu.

W jednoramiennej próbie klinicznej *CheckMate 204* osiągnięto natomiast następujące wyniki: Wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (intracranial clinical benefit rate): Po przeprowadzeniu oceny zmian wewnątrzczaszkowych zmian zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST u 26% pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź, u 30% częściową odpowiedź na leczenie, **Wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej wyniósł 57%.** Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej nie została osiągnięta. Wskaźnik pozaczaszkowej korzyści klinicznej (extracranial clinical benefit rate): 7% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź, natomiast 43% częściową odpowiedź na leczenie. **Wskaźnik pozaczaszkowej korzyści klinicznej wyniósł 56%.** Mediana czasu trwania tej odpowiedzi nie została osiągnięta. Wskaźnik korzyści klinicznej ogółem (global clinical benefit rate): U 9% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź, natomiast u 43% częściową odpowiedź na leczenie. **Wskaźnik korzyści klinicznej ogółem wyniósł 56%.** Przeżycie wolne od progresji choroby: W analizowanym okresie obserwacji (mediana 14 miesięcy) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta dla zmian wewnątrzczaszkowych, pozaczaszkowych oraz zmian ogółem. Wskaźniki 6-miesięcznego PFS dla zmian wewnątrzczaszkowych, zewnątrzczaszkowych i zmian ogółem wyniosły odpowiednio: 64,2%, 75,9% i 61,1%, dla 9-miesięcznego PFS odpowiednio 59,5%, 70,4% i 56,6%, natomiast **dla 12-miesięcznego PFS odpowiednio 59,5%, 70,4% i 56,6%.** Przeżycie całkowite: Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Szacowane wskaźniki **przeżycia całkowitego** wyniosły 92,3% dla 6 m-cy, 82,8% dla 9 m-cy i **81,5% dla 12 m-cy.**

Z randomizowanego badania *CheckMate 069* zaczerpnięto dane z ramienia terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab. W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany PFS oraz OS. Prawdopodobieństwo 1-rocznego PFS wyniosło 53% i utrzymało się na wysokim poziomie także **dla okresu 2 lat (~51%).** Prawdopodobieństwo 1-rocznego OS wyniosło natomiast 73,4% a **p-stwo 2-letniego OS ~64%.** **U 59% pacjentów objętych terapią NIVO+IPI raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem,** u 22% chorych zanotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie zanotowano u około 37% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto. W czasie trwania badania *CheckMate 069* zanotowano 70% redukcję objętości zmiany nowotworowej.

Dodatkowo, uwzględniono wyniki retrospektywnej analizy *post hoc Schadendorf 2017*, w ramach której oceniano skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii skojarzonej w populacji u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych notowanych podczas fazy indukcyjnej, przed otrzymaniem wszystkich czterech dawek w ramach badań *CheckMate 067* i *CheckMate 069*. Wykazano, iż **wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przedwcześnie odstawili leczenie skojarzone z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, są podobne do uzyskanych u chorych, którzy nie odstawili terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.** Sugeruje to jednoznacznie, że **pacjenci nadal odnoszą korzyści z terapii skojarzonej nawet po zakończeniu leczenia z powodu AEs.**

W ramach dodatkowej oceny skuteczności potwierdzono bardzo dobre wyniki w zakresie przeżycia pacjentów objętych terapią skojarzoną NIVO+IPI, uzyskano również wysokie odsetki wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Wnioski końcowe

Powyższa analizę przeprowadzono **w oparciu o dowody o najwyższym stopniu wiarygodności**, a mianowicie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepiene badanie bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) obecnym standardem leczenia czyli monoterapią niwolumabem (NIVO) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (*Check Mate 067*).

Najważniejsze wnioski płynące z porównania terapii skojarzonej (NIVO+IPI) vs monoterapii niwolumabem (NIVO) są następujące:

1. Zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na **uzyskanie długoletnich przeżyć w zaawansowanym czerniaku**; mediana przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej >5 lat nie została osiągnięta, co oznacza, iż w trakcie wskazanego czasu **obserwacji ponad połowa pacjentów pozostawała przy życiu**. Odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI, u których odnotowano wystąpienie przeżycia całkowitego (OS) podczas obserwacji wynoszącej > 60 miesięcy jest wysoki i wynosi **52%**, co oznacza, jak wskazano powyżej iż **ponad połowa pacjentów przeżyła więcej niż 5 lat**.
2. Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+IPI pozwala na **istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu z powodu czerniaka o 21%** w porównaniu z pacjentami leczonymi niwolumabem. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) **mediana przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższa o 4,6 miesiąca** w porównaniu do monoterapii NIVO i wynosi 11,5 miesiąca.
3. **74% pacjentów** leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, którzy pozostawali przy życiu po pięciu latach obserwacji, **nie wymagało zastosowania kolejnego leczenia**.
4. Analiza 5-letnich danych z badania dotyczących jakości życia nie wykazała trwałego pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem (podczas lub po zakończeniu leczenia) w grupie pacjentów objętych terapią skojarzoną.
5. Rezultaty dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie skojarzone z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, są podobne do uzyskanych u chorych, którzy nie odstawili terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. **Przedwczesne odstawienie terapii ze względu na zdarzenia niepożądane nie wpływa negatywnie na uzyskanie długoletniego przeżycia**.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

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

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy).

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

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia; Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; Populacja pediatryczna i/lub młodzież.
Interwencja (I)	<p>Niwolumab podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanym dożylnie przez 90 minut.</p> <p>Następnie w drugiej fazie leczenia stosuje się niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, w postaci 60-minutowego dożylnego wlewu, co 2 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania NIVO lub IPI inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); podanie NIVO, IPI inną drogą niż zalecana.
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie; Pembrolizumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 30-minutowego wlewu, co 3 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; podanie leków inną drogą niż zalecana; porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia.
Wyniki zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); Czas wolny od terapii/czas do kolejnej linii leczenia (TFI, ang. <i>treatment-free interval</i>); Przeżycie wolne od terapii (TFS, ang. <i>treatment free survival</i>); Odsetków pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii; Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response</i>); Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>best overall response, BOR</i>); Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Zmiana rozmiaru guza; Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ang. <i>best intracranial response</i>); Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (ang. <i>best extracranial response</i>); Najlepsza odpowiedź ogółem (ang. <i>best overall response</i>); Jakość życia; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne; Pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji (<u>badania head to head</u>) 	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania wtórne (przeglądy niesystematyczne)/artykuły poglądowe; badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków.

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

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

- poszerzona analiza efektywności praktycznej (dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy; jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA, WHO-UMC;
 - ✓ opublikowane/nieopublikowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej, analizujące bezpieczeństwo terapii skojarzonej NIVO+IPI podczas dłuższego niż w analizie głównej okresu obserwacji;
 - ✓ opublikowane badania kliniczne analizujące zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek leku a częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano niwolumab+ipilimumab w leczeniu pacjentów dorosłych z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, którzy spełniają szczegółowe kryteria populacyjne, stanowiące zarazem kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library zamieszczono w Załączniku 10.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 19.02.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

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

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.G., W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

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

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.G., W.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 19.02.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 10.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

W wyniku przeszukiwania rejestru www.clinicaltrials.gov odnaleziono 106 badań klinicznych. Wszystkie zidentyfikowane próby kliniczne oceniające efektywność niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov dla NIVO+IPI

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT01844505 (A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjnym, przerzutowym (stadium III lub IV) nieleczonym wcześniej czerniakiem skóry (N=1296)	NIVO+IPI vs NIVO vs IPI	Wyniki badania zostały opublikowane w pracy <i>Larkin 2015</i> ; wyniki

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
			dostępne także na clinicaltrials.gov
NCT02714218 (Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination With Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination With Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjnym, przerzutowym (stadium III lub IV) nieleczonym wcześniej czerniakiem skóry (N=481)	NIVO 3mg/kg/IPI 1mg/kg vs NIVO 1mg/kg/IPI 3mg/kg vs	Trwające, rekrutacja zakończona, wyniki dostępne także na clinicaltrials.gov
NCT02968303 (Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapy)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) w stadium III (nieoperacyjny) lub IV nielezonego wcześniej czerniaka skóry (z mutacją BRAFV600E/K) (N=200)	NIVO+IPI vs wemurafenib + kobimetynib (leczenie indukcyjne) przed NIVO + IPI	Aktywne, brak rekrutacji
NCT03732560 (A Retrospective Observational Study Comparing Nivolumab + Ipilimumab Combination vs. Nivolumab Monotherapy as First Line Treatment of Metastatic PD-L1 Positive Melanoma in the US)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) w stadium IV/metastatic nielezonego wcześniej czerniaka skóry (PD-L1 Positive) (N=600)	NIVO+IPI vs NIVO	Aktywne, brak rekrutacji
NCT03724968 (A Phase II Two-Arm Open-Label Study of Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z miejscowo zaawansowanym /nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry (N=36)	NIVO+IPI vs NIVO+relatlimab	Etap rekrutacji
NCT03340129 (A Phase II, Open Label, Randomised, Controlled Trial of Ipilimumab and Nivolumab With Concurrent Intracranial Stereotactic Radiotherapy Versus Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Melanoma Brain Metastases)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z bezobjawowymi, wcześniej nieleczonymi przerzutami czerniaka do mózgu (N=218)	NIVO+IPI vs NIVO+IPI +wewnętrzna radioterapia stereotaktyczna	Etap rekrutacji
NCT02978443 (A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z zaawansowaną (przerutową /nieoperacyjną) postacią czerniaka błon śluzowych lub czerniaka odsiebnych części kończyn, (podpaznokciowy) (N=72)	NIVO+IPI	Etap rekrutacji

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
<p>NCT02990611 (A National Prospective, Non-interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558 Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma and in Patients With Adjuvant Nivolumab Therapy)</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z zaawansowaną (przerzutową /nieoperacyjną, stadium III/IV) postacią czerniaka (N=800)</p>	<p>NIVO+IPI</p>	<p>Etap rekrutacji</p>
<p>NCT03235245 (Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN))</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) w stadium III (nieoperacyjny) lub IV nieleczzonego wcześniej czerniaka skóry lub błon śluzowych (z mutacją BRAFV600E/K) (N=270)</p>	<p>NIVO+IPI vs NIVO+IPI +encorafenib +binimetynib</p>	<p>Etap rekrutacji</p>
<p>NCT03225365 (Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1))</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią wcześniej nieleczzonego czerniaka (N=60)</p>	<p>NIVO+IPI vs NIVO</p>	<p>Brak rekrutacji</p>
<p>NCT03122522 (A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy)</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną (stadium III) lub przerzutową (IV) postacią wcześniej nieleczzonego czerniaka (N= /0)</p>	<p>NIVO+IPI</p>	<p>Etap rekrutacji</p>
<p>NCT03597282 (An Open-label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 + CD40 Agonist Antibody (APX005M) or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma)</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z zaawansowaną lub przerzutową postacią wcześniej nieleczzonego czerniaka skóry (N=40)</p>	<p>NIVO+IPI vs NEO-PV-01 + adjuvant + niwolumab vs NIVO + adjuvant vs NEO-PV-01 + adjuvant + NIVO + APX005M vs NIVO + APX005M vs NEO-PV-01 + adjuvant + NIVO + IPI</p>	<p>Etap rekrutacji</p>
<p>NCT03033576 (A Phase II Randomized Study of Nivolumab (NSC-748726) With Ipilimumab (NSC-732442) or Ipilimumab Alone in Advanced</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią</p>	<p>NIVO+IPI vs IPI</p>	<p>Etap rekrutacji</p>

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Melanoma Patients Refractory to an Anti-PD1 or Anti-PD-L1 Agent)	wcześniej nieleczonego czerniaka (N=94)		
NCT03728465 (An Open Label Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową (do mózgu) postacią wcześniej nieleczonego czerniaka (N=68)	NIVO+IPI	Etap rekrutacji
NCT03646617 (A Randomized Phase 2 Trial of Ipilimumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z przerzutową postacią wcześniej nieleczonego czerniaka (N=70)	NIVO+IPI vs NIVO+IPI+ radioterapia	Etap rekrutacji
NCT03563729 (Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z przerzutową (do mózgu) postacią wcześniej nieleczonego czerniaka (N=80)	NIVO+IPI (+prednizolon w dwóch opcjach dawkowania) vs pembrolizumab (+prednizolon w dwóch opcjach dawkowania)	Etap rekrutacji
NCT03354962 (Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through Stereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA))	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią wcześniej nieleczonego czerniaka (N=120)	NIVO+IPI vs NIVO+IPI + radioterapia	Etap rekrutacji
NCT03448497 (Retrospective Chart Review Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma in the United Kingdom)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią wcześniej nieleczonego czerniaka (N=333)	NIVO+IPI	Zakończone, brak wyników
NCT03348891 (TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią (stadium IIIc-IV, M1a-c) wcześniej nieleczonego czerniaka (N=60)	NIVO+IPI vs NIVO lub pembrolizumab	Etap rekrutacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu odnaleziono 31 badań klinicznych. W tabeli poniżej przedstawiono próby kliniczne, w ramach których oceniano efektywność terapii niwolumab + ipilimumab w ocenianej populacji pacjentów z czerniakiem.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu* dla NIVO+IPI

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2016-003729-41 (A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma)	Pacjenci z czerniakiem w stadium IIIb/c/d lub IV po resekcji (N=2560)	NIVO+IPI vs NIVO	W toku, brak wyników (CheckMate 915)
EudraCT Number: 2012-001840-23 (An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metastatic))	Pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem (stadium III lub IV) (N=200)	NIVO+IPI vs NIVO vs IPI	W toku, brak wyników
EudraCT Number: 2014-001167-12 (A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease)	Dorośli pacjenci z czerniakiem w stadium IV po operacji/radioterapii (N=312)	NIVO+IPI vs NIVO	W toku, brak wyników (Immuned)
EudraCT Number: 2014-004842-92 (A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią (stadium III lub IV) wcześniej nieleczonego czerniaka (z mutacją BRAF V600) (N=230)	NIVO+IPI vs LGX818/MEK162	W toku, brak wyników (SECOMBIT)
EudraCT Number: 2016-000742-61 (Clinical study of nivolumab combined with ipilimumab in subjects with unresectable or metastatic melanoma (NIVOIPI01))	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią (stadium III lub IV) wcześniej nieleczonego czerniaka (z mutacją BRAF V600) (N=60)	NIVO+IPI	W toku, brak wyników
EudraCT Number: 2018-000875-34 (Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z czerniakiem i przerzutami do mózgu (N=80)	NIVO+pembrolizumab vs NIVO+IPI + pembrolizumab	W toku, brak wyników

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2017-002887-42 (Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation : an EORTC randomized phase II study (EBIN))	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nieoperacyjną lub przerzutową postacią (stadium III lub IV) wcześniej nieleczonego czerniaka (z mutacją BRAF V600) (N=270)	NIVO+IPI vs NIVO+IPI po enkorafenibie i binimetynibie	W toku, brak wyników (EORTC)
EudraCT Number: 2016-004614-10 (An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma)	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z czerniakiem i przerzutami do mózgu, niekwalifikujący się do operacji lub radioterapii (N=68)	NIVO+IPI	Zakończone, brak wyników

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 24.02.2020 r.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [3], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

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

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

śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [7]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

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

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 10.4.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [3, 6, 9, 10].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji,

w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

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

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

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

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

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia zdarzenia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*) lub jako mediany dni do wystąpienia danego efektu. Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR). Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane „z poziomu pacjenta”, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W sytuacji, jeśli uwzględnione w badaniu hazardy względne nie dotyczą ocenianych interwencji (badania wieloramiennie), sposób oraz zakres przedstawionych danych nie pozwala na bezpośrednie obliczenie hazardu względnego przez autorów przeglądu, wyniki dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia danego punktu końcowego w grupach terapeutycznych będących przedmiotem analizy obliczono metodą Buchera, analogicznie jak dla porównań pośrednich. W tym celu wykorzystano zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009*.

1.2. Metaanaliza statystyczna

1.2.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny

efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [3]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

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

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

1.2.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [3] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

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

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [3]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.2.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu

efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3, 11].

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

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

1.2.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

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

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 19.02.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy (PICOS).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIVO) lub pembrolizumabem (PEM) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano poprawnie zaprojektowane **randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne – CheckMate 067** (Larkin 2015, Wolchok 2017, Hodi 2018, Larkin 2019) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIVO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych [14, 16, 17, 18].

Zidentyfikowane także **prospektywne, randomizowane badanie kliniczne Long 2018** [21] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i przerzutami do mózgu.

W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono badań typu *head to head*, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego NIVO+IPI z pembrolizumabem w monoterapii (szerzej kwestię tą opisano w rozdziale 4).

Biorąc pod uwagę dostępność danych niniejsza analiza będzie składać się z:

- porównania, w ramach analizy głównej, efektywności klinicznej leczenia skojarzonego niwolumab z ipilimumabem w porównaniu do leczenia niwolumabem w monoterapii, w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w oparciu o wyniki badania – **CheckMate 067**;
- porównania efektywności klinicznej leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do leczenia niwolumabem w monoterapii, w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych i przerzutami do mózgu - w oparciu o wyniki badania – **Long 2018**, jako dane uzupełniające analizę główną o wyniki dla wskazanej subpopulacji pacjentów z przerzutami do mózgu.

Ponadto, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono następujące badania: **CheckMate 069** (Hodi 2016) [38] – randomizowane badanie oceniające NIVO+IPI vs IPI (na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane jedynie dla ramienia NIVO+IPI), **CheckMate 511** (Lebbe 2019) [35] – randomizowane badania porównujące dwa schematy dawkowania NIVO 3mg/kg+IPI 1mg/kg vs NIVO 1mg/kg+IPI 3mg/kg, **CheckMate 204** (Tawbi 2019) [36] – badanie jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji pacjentów z czerniakiem i nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu oraz **CA 209-004** (Wolchok 2013) [41] – badanie I fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oraz ipilimumabu, stosowanych w różnych dawkach w skojarzeniu.

Zidentyfikowane **badania typu real-world data (Parakh 2018 i CheckMate 218)** przeanalizowano w ramach rozdziału Analiza efektywności praktycznej.

Pełne charakterystyki wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w załączniku (Charakterystyka badań włączonych do przeglądu).

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIWOLUMABU W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CZERNIAKIEM SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH W STADIUM ZAAWANSOWANIA III LUB IV – ANALIZA GŁÓWNA

4.1. Wyniki wyszukiwania

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

NIVO+IPI vs NIVO

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono:

- prospektywne, randomizowane badanie kliniczne **CheckMate 067**, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIVO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych [14,16,17,18];
- prospektywne, randomizowane badanie kliniczne **Long 2018** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i przerzutami do mózgu [21].

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

NIVO+IPI vs PEM

W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono badań typu *head to head*, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego NIVO+IPI z pembrolizumabem w monoterapii. Podjęto zatem próbę przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Zidentyfikowano badanie *Keynote 006*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z ipilimumabem vs ipilimumab w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III (nieresekcyjnym) lub IV. Jednakże, w związku z faktem, iż w badaniu *Keynote 006* stosowano dawkę pembrolizumabu 10mg/kg mc co 3 tygodnie, zaistniała konieczność kolejnego przejścia pośredniego do dawki 2 mg/kg mc (dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego i stosowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Należy pamiętać, że kolejne przejścia w ramach analizy pośredniej obniżają wiarygodność uzyskanych wyników. Odnaleziono także dokument kanadyjskiej agencji Pan Canadian (pCODR), który stanowi rekomendację refundacyjną stosowania leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem jako pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem. Podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki porównania pośredniego skojarzenia niwolumab z ipilimumabem vs pembrolizumab. Oparto je o wyniki badań *CheckMate 067*, *Keynote 006* i *Keynote 002*. Ze względu na heterogenność populacji i różny wpływ modyfikatorów na końcowy wynik leczenia, rezultat powyższej analizy pośredniej został uznany przez pCODR za niepewny. Jednakże, jak wspomniano wcześniej, nie zaważyło to na podjęciu, w oparciu o dostępne dowody dla NIVO+IPI, pozytywnej decyzji refundacyjnej dla analizowanego leczenia skojarzonego stosowanego u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub

przerzutowym czerniakiem, nieobjętych wcześniej terapią. W oparciu o wytyczne kliniczne [REDAKTOWANE] można wnioskować o porównywalnej skuteczności monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem. Potwierdzeniem są wyniki badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym porównywano przeżycie całkowite pacjentów z przerzutowym czerniakiem, leczonym niwolumabem i pembrolizumabem w monoterapii. Dane pacjentów pochodziły z elektronicznego rejestru zdrowia Flatiron Health w USA. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 22,6 miesięcy vs 23,9 miesięcy dla pacjentów leczonych niwolumabem. Przeprowadzona analiza nie wykazała różnicy w przeżyciu całkowitym między pacjentami leczonymi pembrolizumabem i niwolumabem (HR=1,10; 95% CI: 0,87; 1,39). W oparciu o powyższe dane odstąpiono od przeprowadzenia analizy pośredniej dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab **przyjęto porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu jako monoterapii.**

4.2. Ocena heterogeniczności badań

Odnalezione próby kliniczne, które zostały włączone do analizy głównej, oceniają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego, niwolumab z ipilimumabem, w porównaniu do monoterapii niwolumabem w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Jednakże próba kliniczna *Long 2018* została przeprowadzona w ściśle określonej populacji pacjentów z przerzutami do mózgu, natomiast badanie *CheckMate 067* dla populacji wnioskowanej ogółem, agregacja statystyczna wyników z obu prób jest bezzasadna. W związku z powyższym, odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy, natomiast wyniki przedstawiono odrębnie w kolejnych rozdziałach.

4.3. Skuteczność kliniczna niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV – badanie *CheckMate 067*

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- **Przeżycie całkowite (OS -overall survival)** oraz **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – progression-free survival): pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- **Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- objective response);**
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- **Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR, best overall response);**
- **Czas wolny od terapii (czas do kolejnej terapii), (TFI, treatment free interval);**
- **Przeżycie wolne od terapii (TFS, ang. treatment free survival);**
- Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach terapii;
- Zmiana rozmiaru guza (*target lesion*).

Analiza wyników dla punktu końcowego przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie przeprowadzona została w populacji ogółem oraz w subpopulacjach pacjentów z uwzględnieniem poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH), ekspresji PD-L1 oraz obecności/brak mutacji w genie BRAF.

Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.3.1. Przeżycie całkowite

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *CheckMate 067* są: przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*).

Założony w protokole badania *CheckMate 067* okres obserwacji pozwalający na ocenę przeżycia całkowitego (OS) w analizowanej populacji pacjentów wynosi 28 miesięcy. Minimalny, założony w protokole okres obserwacji niezbędny do przedstawienia wyników w zakresie parametru OS wynosi 22 miesiące.

Dostępne dane dotyczą okresów obserwacji wynoszących: min. 38 miesięcy [16], min. 4 lata [17]. **Najnowsze dane dotyczą okresu obserwacji wynoszącego >5 lat** [18].

Przeżycie całkowite (OS) autorzy publikacji *Wolchok 2017* [16], *Larkin 2019* [18], jak wspomniano powyżej, analizowali w populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, obecności/braku mutacji w genie BRAF oraz dla różnych zakresów stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku w Rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.3.1.1. Przeżycie całkowite (OS) ogółem

Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS), *CheckMate 067* [16,17,18]

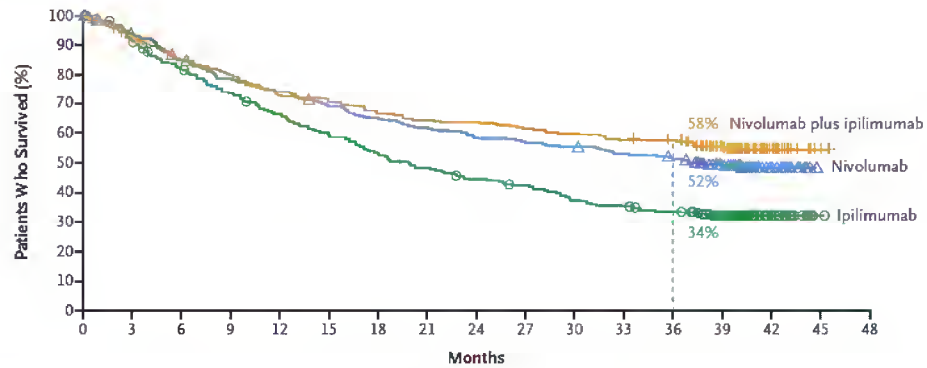
OS	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)
okres obserwacji min. 36 mcy				
	NIVO+IPI	314	NR (38,2; NR)	0.85 (0,68; 1,07)
	NIVO	316	37,6 (29,1; NR)	
okres obserwacji min. 4 lata				
Ogółem	NIVO+IPI	314	NR (38,2; NR)	0.84 (0,67; 1,05)
	NIVO	316	36,9 (28,3; NR)	
okres obserwacji > 5 lat				
	NIVO+IPI	314	NR (38,2; NR)	0,83 (0,67; 1,03)
	NIVO	316	36,9 (28,2; 58,7)	

NR – not reached; nie osiągnięto

Mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat [18] **nie została osiągnięta** (95% CI: 38,2; NR), co oznacza iż w trakcie wskazanego czasu **ponad połowa pacjentów pozostawała przy życiu**. Stanowi to mocny argument potwierdzający skuteczność leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub zaawansowanym czerniakiem. Mając na uwadze wartości mediany OS uzyskanej w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO), tj. 36,9 miesięcy (95% CI: 28,2; 58,7), wykazano **statystycznie znamienne różnice pomiędzy porównywanymi grupami jednoznacznie wskazujące na korzyści płynące z zastosowania leczenia skojarzonego (NIVO+IPI)**. Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wynosi 0,83 (95% CI: 0,67; 1,03).

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS), Wolchok 2017 [16]

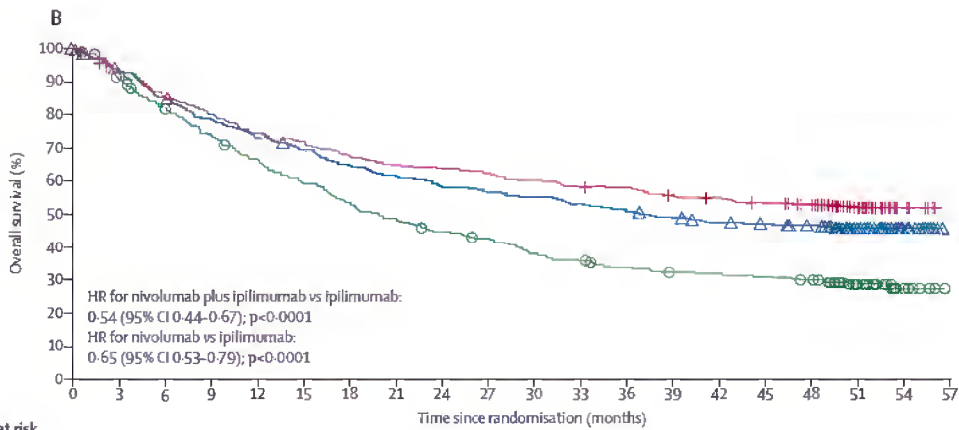
B Overall Survival



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

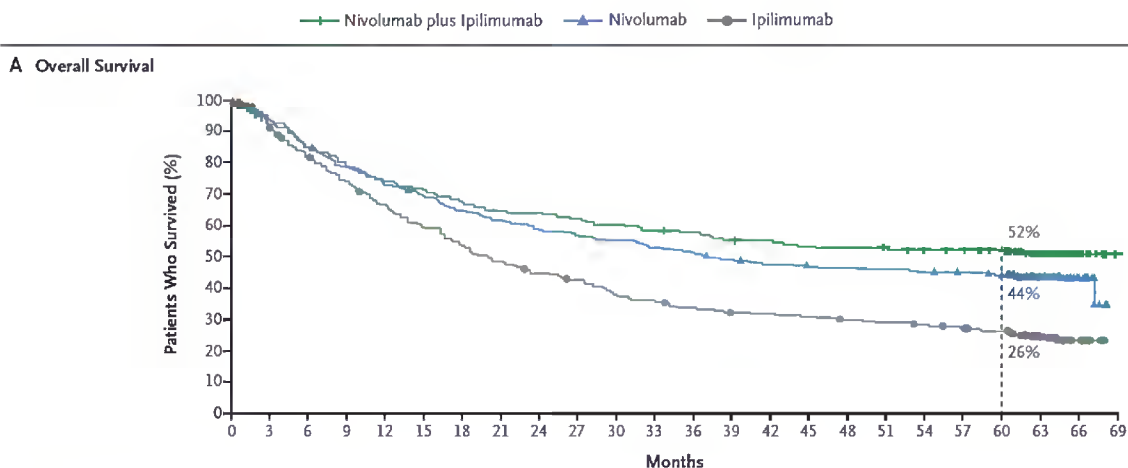
Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS), Hodi 2018 [17]



**Number at risk
(number censored)**

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	178	171	166	160	154	96	13	0	
	(0)	(3)	(4)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(9)	(10)	(15)	(71)	(154)	(167)
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	144	140	135	85	18	0	
	(0)	(4)	(4)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(7)	(9)	(11)	(11)	(15)	(63)	(130)	(148)	
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	99	94	93	90	86	50	11	0	
	(0)	(4)	(7)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)	(11)	(11)	(11)	(13)	(14)	(14)	(14)	(15)	(48)	(86)	(97)	

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS), Larkin 2019 [18]



Wskaźnik ogólnego przeżycia po 3 latach wyniósł 58% w grupie NIVO+IPI i 52% w grupie NIVO [16]. Całkowite 4-letnie przeżycie wyniosło 53% (95% CI: 47; 58) w grupie NIVO+IPI i 46% (95% CI: 41; 52) w grupie NIVO [17]. Odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI, u których odnotowano wystąpienie przeżycia całkowitego (OS) podczas obserwacji wynoszącej >5 lat jest wysoki i wynosi 52%, co oznacza, iż **ponad połowa pacjentów przeżyła więcej niż 5 lat**. W porównaniu do 44% pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przeżycia całkowitego w grupie NIVO [18], co jednoznacznie wskazuje na znamienne różnice skuteczności pomiędzy porównywanymi na korzyść NIVO+IPI.

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż terapia skojarzona NIVO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych jest skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na uzyskanie długoletnich przeżyć u chorych w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIVO.

4.3.1.2. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1

W publikacji Wolchok 2017 [16] analizowano przeżycie całkowite w zależności od następujących wartości ekspresji PD-L1:

- PD-L1 ≥5%;
- PD-L1 <5%;
- PD-L1 ≥1%;
- PD-L1 <1%.

Okres obserwacji wyniósł >36 miesięcy.

Autorzy publikacji Larkin 2019 [18] analizowali przeżycie całkowite wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym:

- PD-L1 ≥1%;
- PD-L1 ≥1% i <5%;
- PD-L1 <5%;
- PD-L1 ≥5%;
- PD-L1 <10%;

➤ PD-L1 $\geq 10\%$.

Okres obserwacji wyniósł > 60 miesięcy. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przecięcie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1, CheckMate 067 [16,18]

Subpopulacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]		
okres obserwacji > 36 miesięcy					
PD-L1 $\geq 5\%$	NIVO+IPI	68	NR (39,1; NR)		
	NIVO	80	NR (35,8; NR)		
PD-L1 <5%	NIVO+IPI	210	NR (32,7; NR)		
	NIVO	208	35,9 (23,1; NR)		
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	155	NR (39,1; NR)		
	NIVO	171	NR (40,2; NR)		
PD-L1 <1%	NIVO+IPI	123	NR (26,5; NR)		
	NIVO	117NR	23,5 (13,0; 36,5)		
okres obserwacji > 5 lat					
Subpopulacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	5-letnie przeżycie, % (95% CI)
PD-L1 <1%	NIVO+IPI	123	61,4 (26,4; NR)	0,69 (0,50; 0,97)	50 (41; 59)
	NIVO	117	23,5 (13,0; 36,5)		36 (28; 45)
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	155	NR (39,1; NR)	0,97 (0,70; 1,32)	54 (46; 61)
	NIVO	171	67,0 (39,0; NR)		52 (44; 59)
PD-L1 $\geq 1\%$; <5%	NIVO+IPI	87	NR (31,5; NR)	bd	bd
	NIVO	91	NR (31,6; NR)		bd
PD-L1 <5%	NIVO+IPI	210	NR (32,7; NR)	0,91 (0,62; 1,06)	51 (44; 57)
	NIVO	208	35,9 (23,1; 59,2)		43 (36; 50)
PD-L1 $\geq 5\%$	NIVO+IPI	68	NR (39,1; NR)	0,91 (0,57; 1,46)	57 (44; 68)
	NIVO	80	61,6 (33,6; NR)		51 (40; 62)
PD-L1 <10%	NIVO+IPI	232	NR (34,8; NR)	0,86 (0,66; 1,11)	51 (44; 57)
	NIVO	229	36,9 (23,5; NR)		45 (38; 51)
PD-L1 $\geq 10\%$	NIVO+IPI	46	NR (39,1; NR)	0,76 (0,43; 1,32)	59 (43; 71)
	NIVO	59	43,6 (31,2; NR)		47 (34; 59)

NR – not reached; nie osiągnięto, bd-brak danych

Dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >5 lat [18] wskazują, iż ekspresja PD-L1 nie stanowi predyktora skuteczności leczenia w analizowanej populacji.

4.3.1.3. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od mutacji w genie BRAF

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w poszczególnych grupach terapeutycznych (NIVO+IPI vs NIVO), w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF, *CheckMate 067* [16, 18]

okres obserwacji > 36 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	3-letnie przeżycie, %
BRAF mutant	NIVO+IPI	102	NR	6,69 (0,44; 1,07)	68
	NIVO	98	NR		56
BRAF wild-type	NIVO+IPI	212	39,1 (27,6; NR)	0,94	53
	NIVO	218	35,8 (25,8; NR)		50
okres obserwacji > 60 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	5-letnie przeżycie, % (95% CI)
BRAF mutant	NIVO+IPI	103	NR (50,7; NR)	0,70 (0,46; 1,05)	60 (50; 69)
	NIVO	98	45,5 (26,4; NR)		46 (36; 56)
BRAF wild-type	NIVO+IPI	211	39,1 (27,5; NR)	0,89 (0,69; 1,15)	48 (41; 54)
	NIVO	218	34,4 (24,1; 59,2)		43 (37; 50)

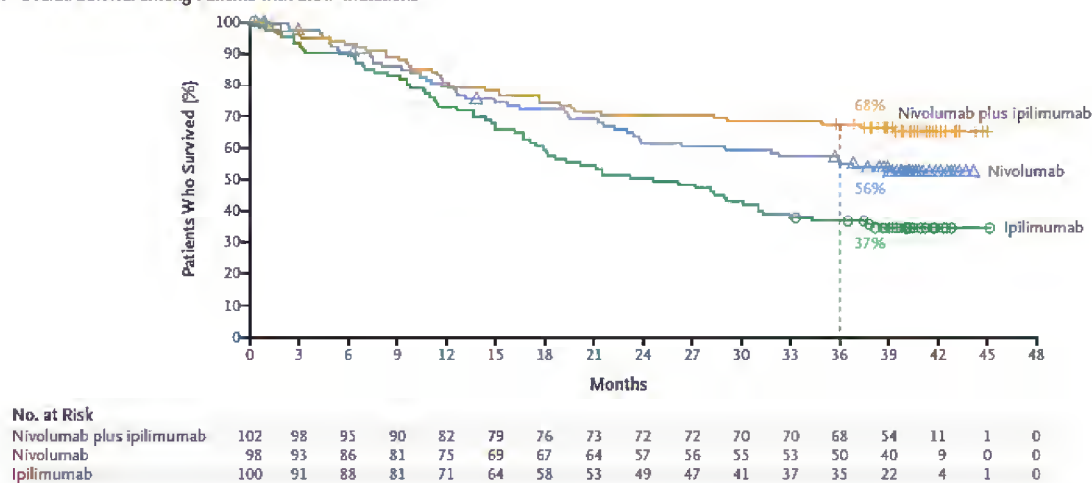
NR – not reached; nie osiągnięto

W publikacji *Walchok 2017* [16] podczas okresu obserwacji >36 miesięcy wśród pacjentów z mutacją BRAF mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI), jak również monoterapię (NIVO). Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 6,69 (95% CI: 0,44; 1,07). Wśród pacjentów bez mutacji BRAF mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) wyniosła 35,8 (95% CI: 25,8; NR) miesiąca. W grupie bez mutacji BRAF leczonych monoterapią (NIVO) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 35,8 (95% CI: 25,8; NR) miesiąca. Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,94.

W publikacji *Larkin 2019* [18] opublikowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >5 lat. Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z mutacją BRAF otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO + IPI) nie została osiągnięta NR (95% CI: 50,7; NR), natomiast w grupie lezonej niwolumabem w monoterapii wyniosła 45,5 (95% CI: 26,4; NR) miesiąca. Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,70 (95% CI: 0,46; 1,05). W grupie pacjentów bez mutacji BRAF otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 39,1 (95% CI: 27,5; NR) miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii wyniosła 34,4 (95% CI: 24,1; 59,2) miesiąca. Hazard względny dla porównania NIVO + IPI vs NIVO wyniósł 0,89 (0,69; 1,15).

Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z mutacją BRAF, Wolchok 2017 [16]

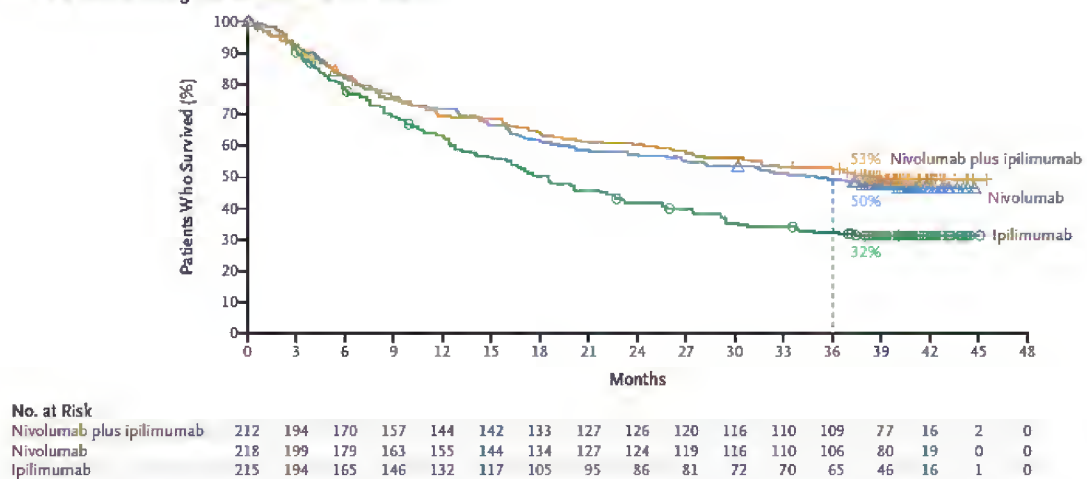
A Overall Survival among Patients with BRAF Mutations



Wśród pacjentów z mutacją BRAF wskaźnik przeżycia całkowitego po 3 latach wyniósł 68% w grupie NIVO+ IPI i 56% w grupie NIVO.

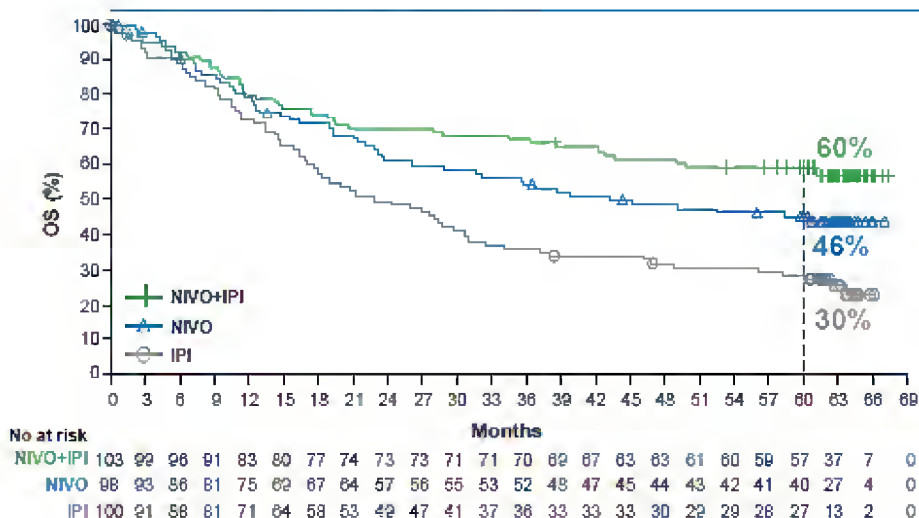
Wykres 5. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów bez mutacji BRAF, Wolchok 2017 [16]

B Overall Survival among Patients without BRAF Mutations



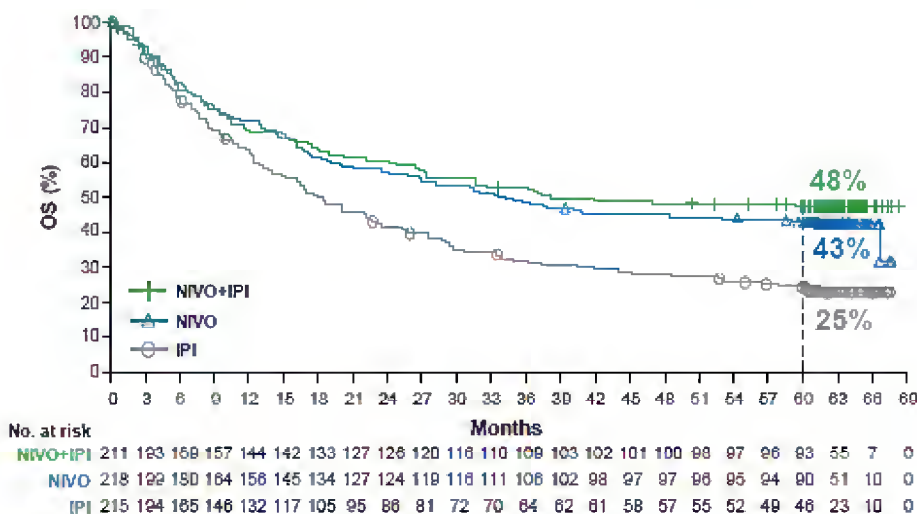
Wśród pacjentów bez mutacji BRAF wskaźnik przeżycia całkowitego po 3 latach wyniósł 53% w grupie NIVO+ IPI i 50% w grupie NIVO.

Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z mutacją BRAF, Larkin 2019 [18]



Wśród pacjentów z mutacją BRAF wskaźnik przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej >60 miesięcy wyniósł 60% (95% CI: 50; 69) w grupie NIVO+IPI i 46% (95% CI: 36; 56) w grupie NIVO.

Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów bez mutacji BRAF, Larkin 2019 [18]



Wśród pacjentów bez mutacji BRAF wskaźnik przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej >60 miesięcy wyniósł 48% (95% CI: 41; 54) w grupie NIVO+ IPI i 43% (95% CI: 37; 50) w grupie NIVO.

4.3.1.4. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Autorzy publikacji Wolchok 2017 [16] i Larkin 2019 [18] analizowali przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej w następujących zakresach:

- poziom LDH ≤ górnej granicy normy (LDH ≤ ULN),
- poziom LDH powyżej górnej granicy normy (LDH > ULN).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

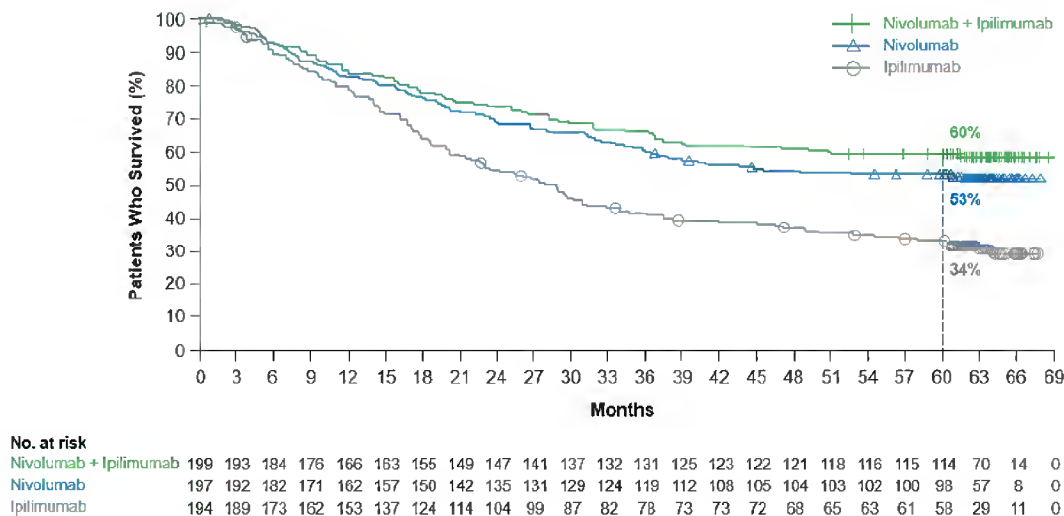
Tabela 7. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od poziomu LDH, CheckMate 067 [16, 18]

okres obserwacji > 36 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	3-letnie przeżycie całkowite, % (95% CI)
LDH ≤ ULN	NIVO+IPI	199	bd	0,86	66
	NIVO	197	bd		61
LDH > ULN	NIVO+IPI	114	bd	0,83	44
	NIVO	112	bd		34
okres obserwacji > 60 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	5-letnie przeżycie całkowite, % (95% CI)
LDH ≤ ULN	NIVO+IPI	199	Nie osiągnięto (NR; NR)	0,83 (0,62; 1,12)	60 (52; 66)
	NIVO	197	Nie osiągnięto (40,2; NR)		53 (46; 60)
LDH > ULN	NIVO+IPI	114	17,4 (10,7; 42.6)	0,82 (0,59; 1,13)	38 (29; 47)
	NIVO	112	16,0 (11,7; 21.6)		28 (20; 36)

Mediana przeżycia całkowitego podczas najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >5 lat [18] nie została osiągnięta zarówno w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO + IPI) NR (95% CI: NR; NR), jak i w ramieniu leczonym niwolumabem w monoterapii (NIVO) NR (95% CI: 40,2; NR) w subpopulacji prawidłowym wyjściowym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH ≤ ULN). Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,83 (95% CI: 0,62; 1,12). W subpopulacji z wyjściowo podwyższonym powyżej górnej granicy normy poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH > ULN). Mediana przeżycia całkowitego dla okresu obserwacji wynoszącego >5 lat wyniosła 17,4 (95% CI: 10,7; 42.6) miesiąca dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 16,0 (95% CI: 11,7; 21.6) miesiąca w ramieniu otrzymującym niwolumab w monoterapii (NIVO). Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,13).

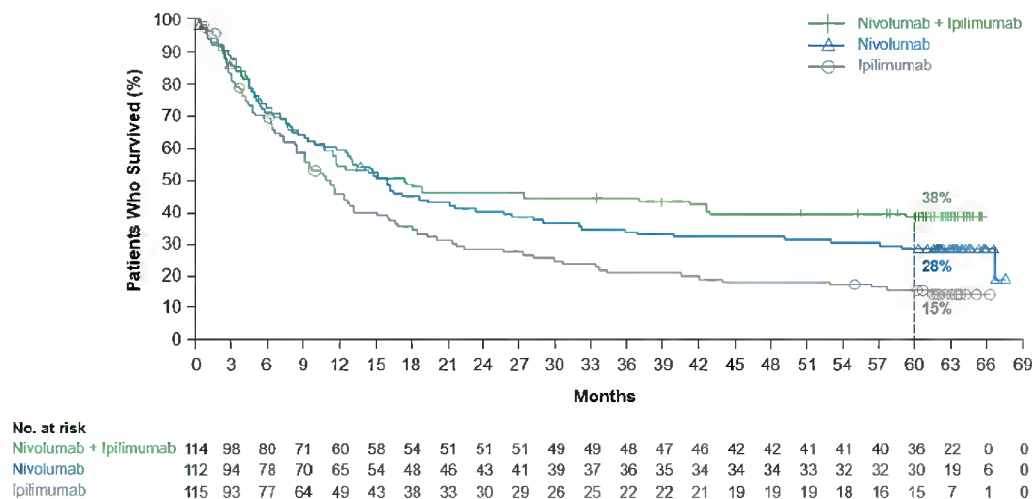
Wykres 8. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z prawidłowym poziomem LDH, Larkin 2019 [18]

(A)



Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z poziomem LDH powyżej granicy normy, Larkin 2019 [18]

(B)



3-letni [16] i 5-letni [18] wskaźnik przeżycia całkowitego w subpopulacji z prawidłowym wyjściowym poziomem dehydrogenazy mleczanowej ($LDH \leq ULN$) wyniósł 66% i 60% (95% CI: 52; 66) w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) vs 61% i 53% (95% CI: 46; 60) w ramieniu otrzymującym niwolumab w monoterapii (NIVO). W subpopulacji z wyjściowo podwyższonym powyżej górnej granicy normy poziomem dehydrogenazy mleczanowej ($LDH > ULN$) wskaźniki 3-letniego i 5-letniego przeżycia wyniosły 44% i 38% (95% CI: 29; 47)

w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) vs 34% i 28% (95% CI: 20; 36) w ramieniu otrzymującym niwolumab w monoterapii (NIVO).

4.3.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy badania *CheckMate 067*.

Przeżycie wolne od progresji choroby analizowano w populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, obecności/braku mutacji w genie BRAF oraz dla różnych zakresów stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku w Rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby ogółem

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w populacji ogółem zestawiono w poniższej tabeli.

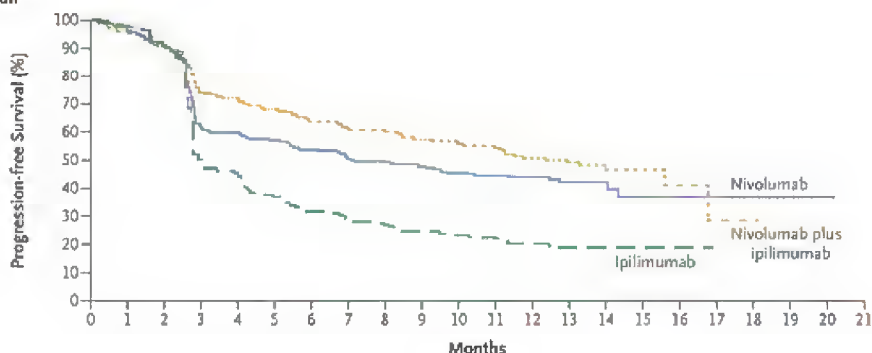
Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, *CheckMate 067* [14, 16, 17, 18]

PFS	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)
ogółem				
mediana okresu obserwacji 12,2-12,5 mca				
	NIVO+IPI	314	11,5 (8,9; 16,7)	0,74 (0,60; 0,92)
	NIVO	316	6,9 (4,3; 9,5)	
okres obserwacji min. 36 mcy				
	NIVO+IPI	314	11,5 (8,7; 19,3)	0,78 (0,64; 0,96)
	NIVO	316	6,9 (5,1; 9,7)	
okres obserwacji min. 4 lata				
	NIVO+IPI	314	11,5 (8,7; 19,3)	0,79 (0,65; 0,97)
	NIVO	316	6,9 (5,1; 10,2)	
okres obserwacji > 60 miesięcy				
	NIVO+IPI	314	11,5 (8,7; 19,3)	0,79 (0,64; 0,96)
	NIVO	316	6,9 (5,1; 10,2)	

Zastosowanie terapii skojarzonej (NIVO+IPI) w porównaniu z monoterapią niwolumabem (NIVO) podczas najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >5 lat [18] prowadzi do uzyskania statystycznie istotnej **dłuższej o 4,6 miesiąca mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 11,5 (95%CI: 8,7; 19,3) vs 6,9 (95%CI: 5,1; 10,2)**. Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wynosi 0,79 (95%CI: 0,64; 0,96) i wskazuje na istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami na korzyść leczenia skojarzonego.

Wykres 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, Larkin 2015 [14]

A Intention-to-Treat Population

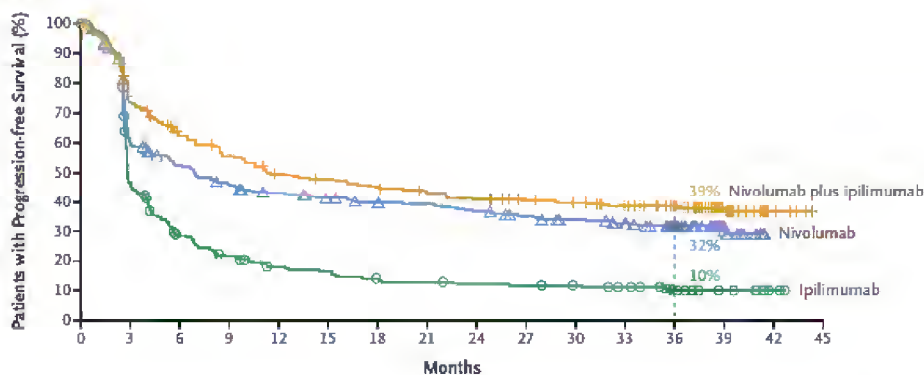


No. at Risk

Nivolumab	316	292	271	177	170	160	147	136	132	124	106	86	50	38	14	9	6	2	1	1	1	0	
Nivolumab plus ipilimumab	314	293	275	219	208	191	173	164	163	151	137	116	65	54	18	11	7	2	1	0	0	0	0
Ipilimumab	315	285	265	137	118	95	77	68	63	54	47	42	24	17	7	4	3	0	0	0	0	0	0

Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, Wolchok 2017 [16]

A Progression-free Survival

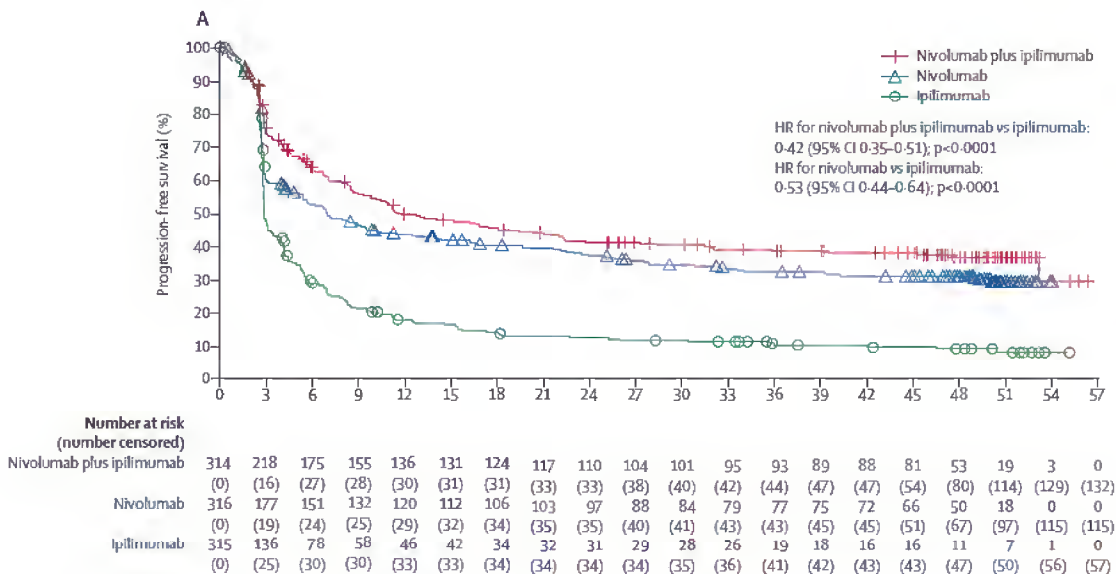


No. at Risk

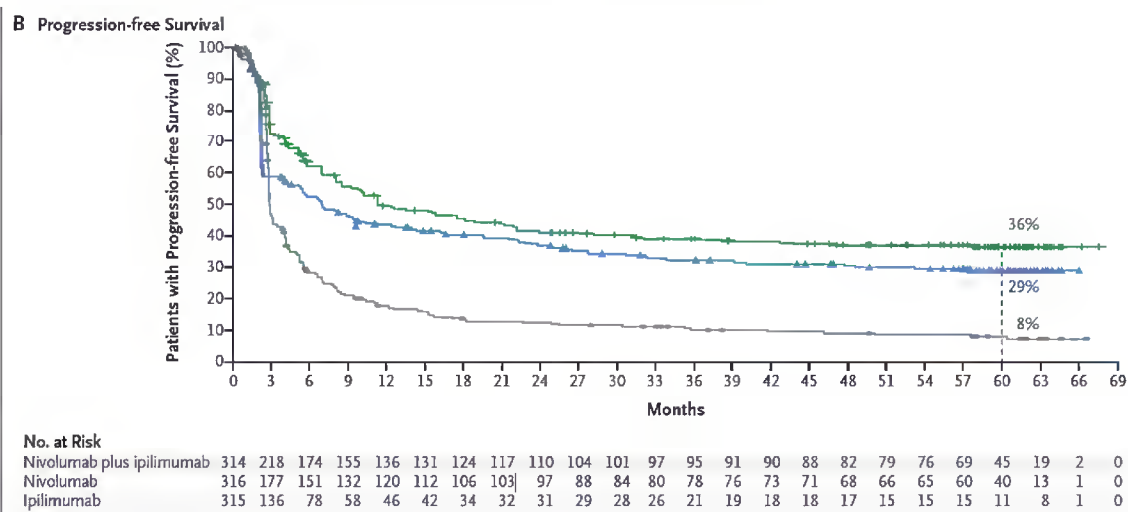
Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0

Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 39% w populacji grupa leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 32% w grupie otrzymującej monoterapię (NIVO).

Wykres 12. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, Hodi 2018 [17]



Wykres 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, Larkin 2019 [18]



Estymowane na podstawie krzywych Kaplana–Meiera pięcioletnie przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 36% w grupie leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 29% w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii. **Oznacza to, że u 36% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniósł 5 lat.**

4.3.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1

W publikacji Wolchok 2017 [16] analizowano przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od następujących wartości ekspresji PD-L1:

- PD-L1 ≥5%;
- PD-L1 <5%;

- PD-L1 $\geq 1\%$;
- PD-L1 $< 1\%$.

Okres obserwacji wyniósł > 36 miesięcy.

Autorzy publikacji *Larkin 2019* [18] analizowali przeżycie całkowite wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym:

- PD-L1 $\geq 1\%$;
- PD-L1 $\geq 1\%$ i $< 5\%$;
- PD-L1 $< 5\%$;
- PD-L1 $\geq 5\%$;
- PD-L1 $< 10\%$;
- PD-L1 $\geq 10\%$.

Okres obserwacji wyniósł > 5 lat. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od ekspresji PD-L1, CheckMate 067 [16, 18]

Subpopulacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]
okres obserwacji > 36 miesięcy			
PD-L1 $\geq 5\%$	NIVO+IPI	68	NR (39,1; NR)
	NIVO	80	NR (35,8; NR)
PD-L1 $< 5\%$	NIVO+IPI	210	NR (32,7; NR)
	NIVO	208	35,9 (23,1; NR)
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	155	NR (39,1; NR)
	NIVO	171	NR (40,2; NR)
PD-L1 $< 1\%$	NIVO+IPI	123	NR (26,5; NR)
	NIVO	117NR	23,5 (13,0; 36,5)

okres obserwacji > 60 miesięcy					
Subpopulacje	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	5-letnie przeżycie wolne od progresji, % (95% CI)
PD-L1 $< 1\%$	NIVO+IPI	123	11,2 (6,9; 22,2)	0,66 (0,48; 0,91)	34 (25; 43)
	NIVO	117	2,8 (2,8; 5,6)		23 (15; 31)
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	155	16,1 (8,9; 39,1)	0,91 (0,68; 1,22)	39 (30; 47)
	NIVO	171	16,2 (8,1; 27,7)		36 (28; 43)
PD-L1 $< 5\%$	NIVO+IPI	210	11,2 (8,0; 17,5)	0,77 (0,60; 0,98)	35 (29; 42)
	NIVO	208	5,4 (3,0; 7,1)		28 (22; 35)
PD-L1 $\geq 5\%$	NIVO+IPI	68	22,1 (9,7; NR)	0,89 (0,57; 1,37)	40 (27; 52)

	NIVO	80	22,3 (9,5; 40,0)		36 (25; 48)
PD-L1<10%	NIVO+IPI	232	11,0 (7,0; 16,7)	0,82 (0,65; 1,04)	35 (28; 41)
	NIVO	229	5,6 (3,2; 8,9)		
PD-L1≥10%	NIVO+IPI	46	47,1 (14,0; NR)	0,68 (0,40; 1,15)	45 (28; 60)
	NIVO	59	22,0 (9,1; 39,1)		

Dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >5 lat [22] wskazują, iż ekspresja PD-L1 nie stanowi predyktora skuteczności leczenia w analizowanej populacji.

4.3.2.3. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od mutacji w genie BRAF

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych (NIVO+IPI vs NIVO), w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF, *CheckMate 067* [16, 18]

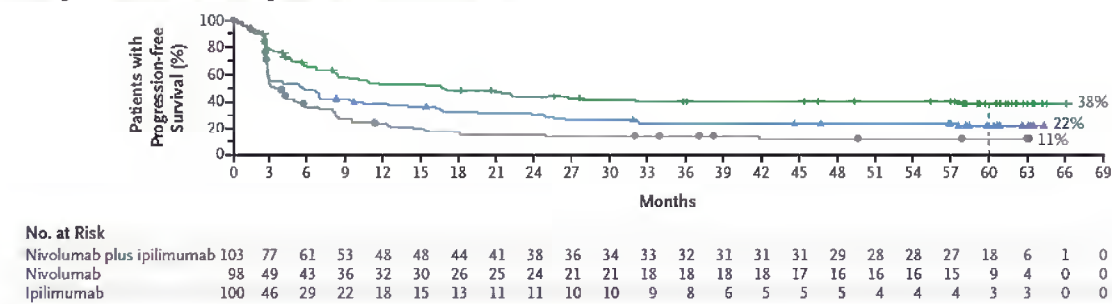
okres obserwacji > 36 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	HR	3-letnie przeżycie wolne od progresji, % (95% CI)	
BRAF mutant	NIVO+IPI	102	0,59	68	
	NIVO	98		56	
BRAF wild-type	NIVO+IPI	212	0,89	53	
	NIVO	218		50	
okres obserwacji > 60 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies]	HR (95% CI)	5-letnie przeżycie wolne od progresji, % (95% CI)
BRAF mutant	NIVO+IPI	103	16,8 (8,3; 32)	0,60 (0,43; 0,86)	38 (28; 48)
	NIVO	98	5,6 (2,8; 9,5)		22 (13; 31)
BRAF wild-type	NIVO+IPI	211	11,2 (7,0; 18,1)	0,89 (0,70; 1,13)	35 (28; 42)
	NIVO	218	8,2 (5,1; 19,6)		32 (26; 39)

W publikacji *Larkin 2019* [18] opublikowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >5 lat. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów z mutacją BRAF (BRAF mutant) otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO + IPI) wyniosła 16,8 (95% CI: 8,3; 32) miesiąca i była znamienne dłuższa od analogicznej mediany dla grupy leczonej niwolumabem w monoterapii (NIVO), która wyniosła 5,6 (95% CI: 2,8; 9,5) miesiąca. Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,60 (95% CI: 0,43; 0,86) i był istotny statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego. W grupie pacjentów bez mutacji BRAF (BRAF wild-

type) otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 11,2 (95% CI: 7,0; 18,1) miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) wyniosła 8,2 (95% CI: 5,1; 19,6) miesiąca. Hazard względny dla porównania NIVO + IPI vs NIVO wyniósł 0,89 (95% CI: 0,70; 1,13).

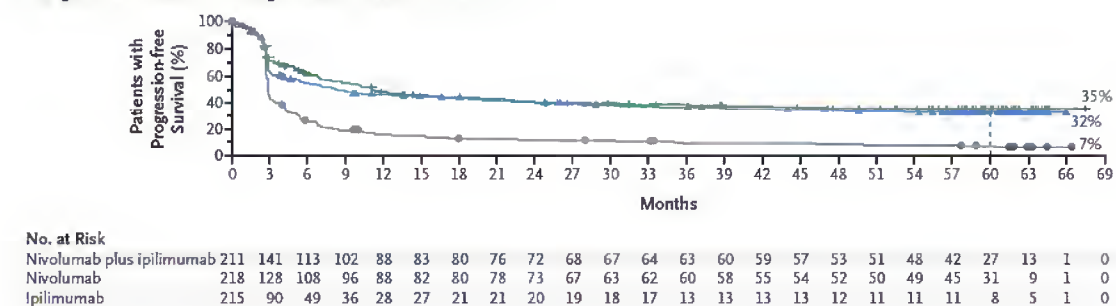
Wykres 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF (BRAF mutant), Larkin 2019 [18]

C Progression-free Survival among Patients with BRAF Mutations



Wykres 15. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów bez mutacji w genie BRAF (BRAF wild-type), Larkin 2019 [18]

D Progression-free Survival among Patients without BRAF Mutations



Zarówno 3-letnie [16], jak i 5-letnie [18] wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby były wyższe w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) w porównaniu do grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii. W subpopulacji z obecnością mutacji BRAF (BRAF mutant) wskaźnik 3-letniego przeżycia w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) wyniósł 68%, natomiast w grupie otrzymującej monoterapię (NIVO) 56%. 5-letnie wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 38% (95% CI: 28; 48) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) i 22% (95% CI: 13; 31) w grupie leczony niwolumabem w monoterapii (NIVO).

W subpopulacji bez mutacji w genie BRAF (BRAF wild-type) wskaźniki 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły 53% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI), natomiast w grupie leczony niwolumabem w monoterapii (NIVO) 50%. Wskaźniki 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 35% (95% CI: 28; 42) i 32% (95% CI: 26; 39) dla ramion leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) vs monoterapii niwolumabem (NIVO).

4.3.2.4. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Autorzy publikacji *Wolchok 2017 [16]* i *Larkin 2019 [18]* analizowali przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej w następujących zakresach:

- poziom LDH \leq górnej granicy normy (LDH \leq ULN);
- poziom LDH powyżej górnej granicy normy (LDH $>$ ULN);

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

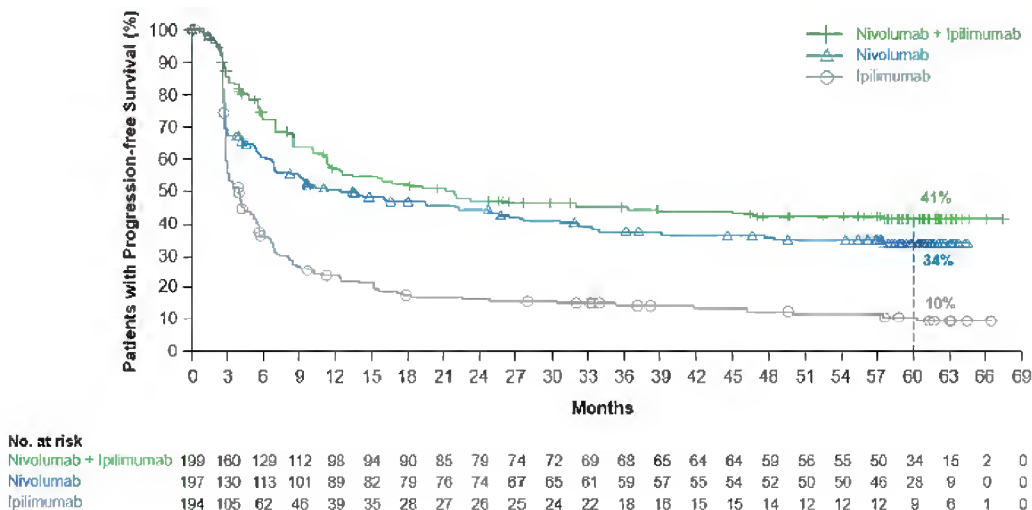
Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od poziomu LDH, *CheckMate 067 [16, 18]*

okres obserwacji > 36 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	HR	3-letnie przeżycie wolne od progresji, %	
LDH \leq ULN	NIVO+IPI	199	0,75	45	
	NIVO	197		37	
LDH $>$ ULN	NIVO+IPI	114	0,79	28	
	NIVO	1123		21	
okres obserwacji > 60 miesięcy					
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies]	HR (95% CI)	5-letnie przeżycie wolne od progresji, % (95% CI)
LDH \leq ULN	NIVO+IPI	199	21,2 (11,5; 47,1)	0,76 (0,59; 0,99)	41 (34; 49)
	NIVO	197	12,4 (6,9; 25,6)		34 (27; 41)
LDH $>$ ULN	NIVO+IPI	114	4,2 (2,8; 9,3)	0,77 (0,56; 1,05)	28 (19; 36)
	NIVO	112	2,8 (2,6; 4,0)		18 (11; 27)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 5 lat [18] dla subpopulacji w wyjściowo prawidłowym poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH \leq ULN) wyniosła 21,2 (95% Ci: 11,5; 47,1) miesiąca w ramieniu leczenia skojarzonego i 12,4 (95% Ci: 6,9; 25,6) miesiąca w ramieniu otrzymującym niwolumab w monoterapii (NIVO). Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,76 (95% Ci: 0,59; 0,99) i jest istotny statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego (NIVO+IPI). W subpopulacji w wyjściowo podwyższonym poziomie dehydrogenazy mleczanowej powyżej granicy normy (LDH $>$ ULN) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,2 (95% Ci: 2,8; 9,3) miesiąca w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 2,8 (95% Ci: 2,6; 4,0) miesiąca w ramieniu otrzymującym niwolumab w monoterapii (NIVO). Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł 0,77 (95% Ci: 0,56; 1,05).

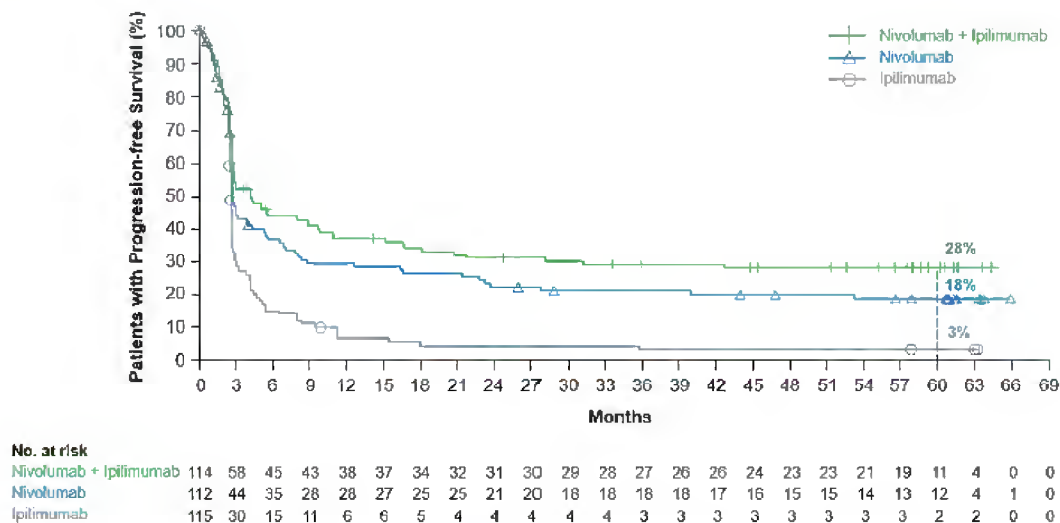
Wykres 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem LDH, Larkin 2019 [18]

(D)



Wykres 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów z wyjściowo podwyższonym powyżej granicy normy poziomem LDH, Larkin 2019 [18]

(E)



3-letnie [16] i 5-letnie [18] wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem dehydrogenazy mleczanowej ($LDH \leq ULN$) wyniosły odpowiednio: 45% i 41% (95% CI: 34; 49) w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) vs 37% i 34% (95% CI: 27; 41) w ramieniu otrzymującym nivolumab w monoterapii. 3-letnie i 5-letnie wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z wyjściowo podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej ($LDH > ULN$)

wyniosły odpowiednio 28% i 28% (95% CI: 19; 36) dla ramienia skojarzonego (NIVO+IPI) vs 21% i 18% (95% CI: 11; 27) dla ramienia otrzymującego niwolumab w monoterapii.

4.3.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ogółem)

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) definiowano jako odpowiedź całkowitą lub częściową według kryteriów RECIST 1.1. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem podczas okresu obserwacji trwającego >5 lat [18] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), Larkin 2019 [18]

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi [mies], (zakres)	OR* (95% CI)	wartość p *	NNT* (95% CI)
Ogółem	NIVO+IPI	314	183 (58)	NR	1,73 (1,26; 2,38)	<0,001	8 (5;18)
	NIVO	316	141 (45)	NR (50,4; NR)			

NR-not reached, nie osiągnięto, * obliczono na podstawie dostępnych danych

Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w obu ocenianych grupach pacjentów (NIVO+IPI vs NIVO) (NR vs NR, 95% CI: 50,4; NR), co wobec faktu, że czas obserwacji wyniósł >5 lat oznacza, że, **mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi >5 lat**.

Obliczony iloraz szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem wynosi 1,73 (95% CI: 1,26; 2,38). Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czyli **szansa uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie**, ocenianej wg kryteriów RECIST 1.1 wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) jest niemal **2-krotnie wyższa** od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (NIVO).

Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 18) co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem w monoterapii przez >5 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem.

4.3.4. Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów trzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI), jak również niwolumab w monoterapii (NIVO), podczas obserwacji trwającej >5 lat [18] przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; NIVO+IPI vs NIVO, Larkin 2019 [18]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]
populacja ogółem			
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	NIVO+IPI	314	NR
	NIVO	316	NR (50,4; NR)
BRAF mutant			

NIVO+IPI	103	NR (21,0; NR)
NIVO	98	55,0 (20,6; NR)
BRAF wild type		
NIVO+IPI	211	NR (42,4; NR)
NIVO	218	NR (50,4; NR)
LDH ≤ULN		
NIVO+IPI	199	NR (44,0; NR)
NIVO	197	NR (45,7; NR)
LDH >ULN		
NIVO+IPI	114	NR (25,4; NR)
NIVO	112	NR (13,8; NR)

W populacji ogółem mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta zarówno wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) (NR), jak również w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) (NR; 95% CI: 50,4; NR).

Analiza w podgrupach podczas obserwacji trwającej >5 lat wykazała, że wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta dla żadnej z analizowanych podgrup. Można na tej podstawie wnioskować, że **uzyskanie długotrwałej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie** jest niezależne od obecności/braku mutacji w obrębie genu BRAF, jak również jest możliwe w subpopulacji o gorszym rokowaniu, jak np. z podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH>ULN).

4.3.5. Najlepsza ogólna odpowiedź

Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*, BOR), określona jako najlepsza odpowiedź uzyskana przez pacjenta w okresie od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby (ocena przez badacza wg. kryteriów RECIST 1.1) lub kolejnej terapii, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RESIST 1.1., jako całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja, progresja choroby oraz niemożliwa ocena odpowiedzi na leczenie zestawiono poniżej. Okres obserwacji wynosi >5 lat [18].

Tabela 14. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (BOR), Larkin 2019 [18]

Najlepsza ogólna odpowiedź	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNT* (95% CI)
Całkowita	NIVO+IPI	314	69 (22)	1,20 (0,82; 1,77)	0,35	-
	NIVO	316	60 (19)			
Częściowa	NIVO+IPI	314	114 (36)	1,65 (1,18; 2,33)	0,004	10 (6; 29)
	NIVO	316	81 (26)			

Najlepsza ogólna odpowiedź	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNT* (95% CI)
Stabilizacja choroby	NIVO+IPI	314	38 (12)	1,31 (0,79; 2,18)	0,293	-
	NIVO	316	30 (9)			
Progresja choroby	NIVO+IPI	314	74 (24)	0,49 (0,35; 0,70)	<0,001	7 (5; 14)
	NIVO	316	121 (38)			
Niemożliwa ocena	NIVO+IPI	314	19 (6)	0,78 (0,42; 1,46)	0,443	-
	NIVO	316	24 (8)			

* obliczone na podstawie dostępnych danych

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

Obliczony iloraz szans wystąpienia najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 1,65 (95% CI: 1,18; 2,33), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 1,65 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 29), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez >5 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) odnotowano **niższe** niż w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) odsetki pacjentów, u których odnotowano **progresję choroby**, jak również odsetki pacjentów, u których nie określono rodzaju odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Obliczony iloraz szans wystąpienia progresji choroby wynosi 0,49 (95% CI: 0,35; 0,70), co oznacza iż szansa wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) jest niższa i stanowi 49% analogicznej szansy w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii NIVO. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 14), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) zamiast niwolumabem w monoterapii przez >60 miesięcy można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku progresji choroby.

4.3.6. Zmiana rozmiaru guza (target lesion)

Szczegółowe dane dotyczące średniej procentowej zmiany w rozmiarze guza (*target lesion*), zarówno wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI, jak również NIVO, przedstawiono w poniższej tabeli. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12,2-12,5 miesiąca. Poniższe dane przedstawiono w publikacji *Larkin 2015* [14].

Tabela 15. Zmiana rozmiaru guza, *Larkin 2015 [14]*

Punkt końcowy	Interwencja	N*	MD (95% CI)
Zmiana rozmiaru guza	NIVO+IPI	314	-17,33 (-26,28; -8,38)
	NIVO	316	

*Założono, iż punkt końcowy analizowano w populacji ITT

Wśród pacjentów leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem odnotowano znacznie **wyższą** niż w grupie leczonej nivolumabem średnią procentową **redukcję rozmiaru guza**. Obliczona różnica średnich zmian w wielkości guza po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosi -17,33 (95% CI: -26,28; -8,38) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI.

4.3.7. Czas wolny od terapii

Czas wolny od terapii (czas do kolejnej linii leczenia), (ang. *treatment-free interval*, TFI), definiowano jako czas od ostatniej dawki badanego leku do kolejnej terapii ogólnoustrojowej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

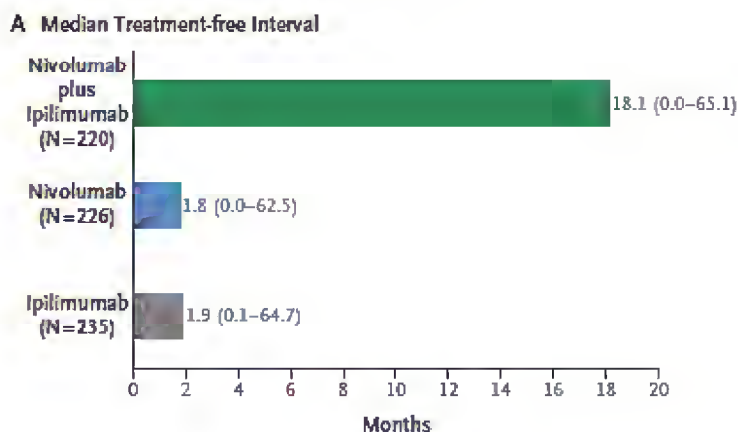
Tabela 16. Czas wolny od terapii (TFI), *Larkin 2019 [18]*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana czasu wolnego od terapii (TFI) [mies], (zakres)
TFI	NIVO+IPI	220	18,1 (0,0; 65,1)
	NIVO	226	1,8 (0,0; 62,5)

Analizę przeprowadzono dla 220 pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 226 93 z grupy otrzymującej nivolumab w monoterapii (NIVO).

Mediana czasu wolnego od terapii w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) wyniosła 18,1 miesiąca (0,0; 65,1) i była znacznie dłuższa od analogicznej mediany dla grupy otrzymującej nivolumab w monoterapii (NIVO) wynoszącej 1,8 miesiąca (0,0; 62,5).

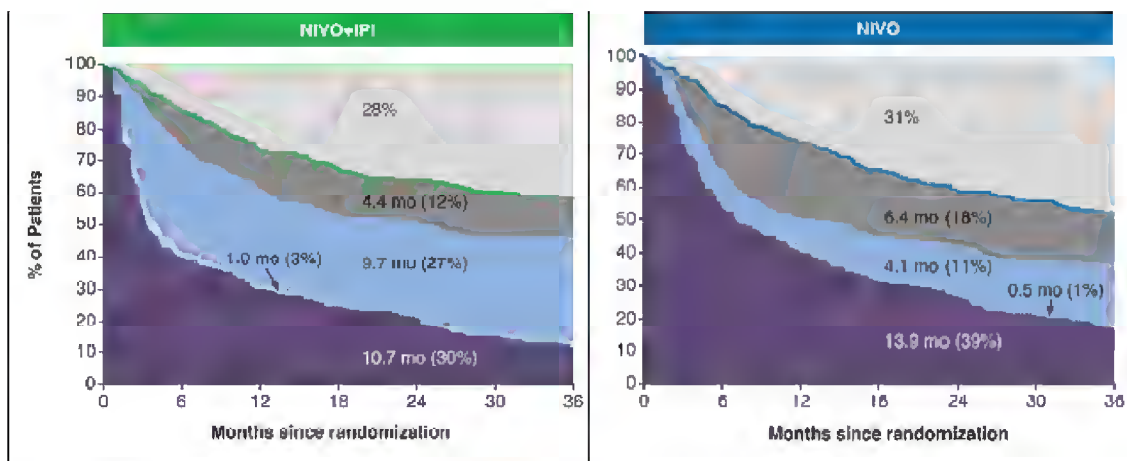
Wykres 18. Czas wolny od terapii, *Larkin 2019 [18]*



4.3.8. Przeżycie wolne od leczenia (ang. treatment-free survival, TFS)

Przeżycie wolne od leczenia (TFS) było definiowane jako obszar między krzywymi Kaplana-Meiera dla punktów końcowych typu *time to event*, z których każdy definiuje czas od randomizacji do: przewidzianego protokołem zaprzestania leczenia, czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia ogólnoustrojowego lub zgonu.

Wykres 19. Przeżycie wolne od leczenia (TFS) z toksycnością i bez w okresie 36 miesięcy od randomizacji, *Regan 2019* [20]



■ Death ■ Survival after subsequent therapy initiation ■ TFS without toxicity ■ TFS with toxicity ■ Time on IO protocol therapy
Toksyczność jest określona przez TRAE stopnia ≥ 3 .

Dane liczbowe na powyższym wykresie przedstawiają średnią liczbę miesięcy przebywania w danym stanie zdrowia i procent czasu z okresu 36 miesięcy.

W grupie leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) czas trwania protokołu leczenia był krótszy niż w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO). W grupie leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) średni czas trwania protokołu leczenia wyniósł 10,7 miesiąca i stanowił 30% z 36-miesięcznego okresu obserwacji. Średni czas trwania leczenia protokołu leczenia w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii wyniósł 13,9 miesiąca, co stanowiło 39% z 36-miesięcznego okresu obserwacji.

Czas przeżycia wolnego od leczenia bez występowania toksyczności (TFS *without toxicity*) w grupie leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) wyniósł 9,7 miesiąca, co stanowi 27% czasu z 36-miesięcznego okresu obserwacji. W grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii czas przeżycia wolnego od leczenia bez występowania toksyczności wyniósł zaledwie 4,1 miesiąca, co stanowi 11% czasu z 36-miesięcznego *follow-up*.

Czas przeżycia wolnego od leczenia podczas którego występowała toksyczność (TFS *with toxicity*) w grupie leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) był nieznacznie dłuższy i wyniósł 1 miesiąc (3% z 36-miesięcznego okresu obserwacji), podczas gdy w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii czas przeżycia wolnego od leczenia podczas którego występowała toksyczność wyniósł 0,5 miesiąca i stanowił 1% z 36-miesięcznego okresu obserwacji.

Znamiennie dłuższy czas przeżycia wolnego od leczenia uzyskany dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) wiąże się z oszczędnościami wynikającymi z redukcji kosztów kolejnych linii leczenia oraz wydłużenia czasu do zastosowania kolejnej terapii. Spowoduje to zmniejszenie kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, jak również kosztów samych substancji czynnych.

4.3.9. Pacjenci leczeni w kolejnych liniach terapii

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) u niższego odsetka pacjentów wystąpiła konieczność zastosowania kolejnej linii leczenia. Spośród pacjentów pozostających przy życiu po okresie obserwacji wynoszącym >5 lat (mediana 63,5 miesiąca, zakres 56,9-68,7) kolejną terapię systemową zastosowano u 27 (18%) pacjentów, natomiast w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) u 31 (24%) pacjentów.

Oznacza to, że 74% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI), którzy pozostawali przy życiu po pięciu latach obserwacji, nie wymagało zastosowania kolejnego leczenia.

Wykres 20. Odsetki pacjentów otrzymujących badany lek, wymagających zastosowania kolejnej linii leczenia i wolnych od terapii wśród pacjentów pozostających przy życiu po 5 latach, Larkin 2019 [18]

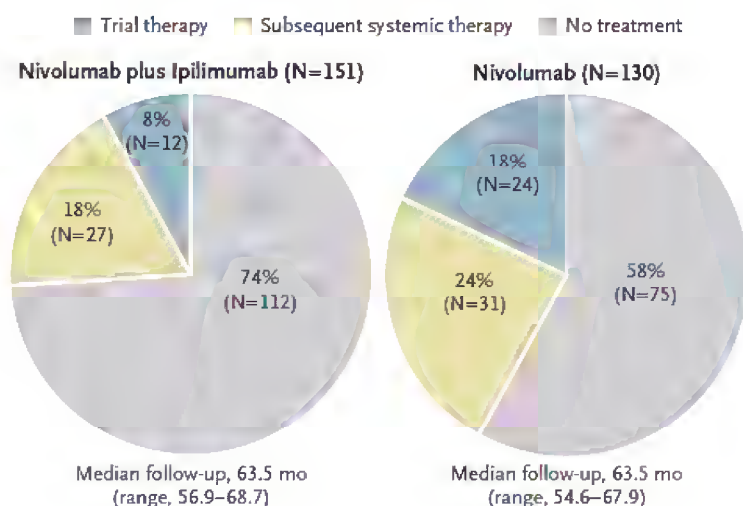


Tabela 17. Odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejne linie leczenia, Larkin 2019 [18]

Kolejna terapia	Interwencja	N	n (%*)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNT* (95% CI)
populacja ogółem						
Kolejna terapia	NIVO+IPI	314	143 (46)	0,59 (0,43; 0,81)	0,001	8 (5; 19)
	NIVO	316	185 (59)			
Terapia systemowa	NIVO+IPI	314	109 (35)	0,57 (0,42; 0,79)	<0,001	8 (5; 18)
	NIVO	316	152 (48)			
pacjenci pozostający przy życiu po >5 letniej obserwacji						
Terapia systemowa	NIVO+IPI	151	27 (18)	0,69 (0,39; 1,24)	0,219	-
	NIVO	130	31 (24)			

* obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans dla zastosowania kolejnej terapii w populacji ogółem wynosi 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81) co oznacza iż szansa zastosowania kolejnej linii leczenia w całej populacji pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) jest niższa i stanowi 59% analogicznej szansy w grupie otrzymującej niwolumab

w monoterapii (NIVO). Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 19), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów NIVO+IPI zamiast nivolumabem w monoterapii przez >5 lat może spowodować brak konieczności zastosowania kolejnej terapii u jednego pacjenta.

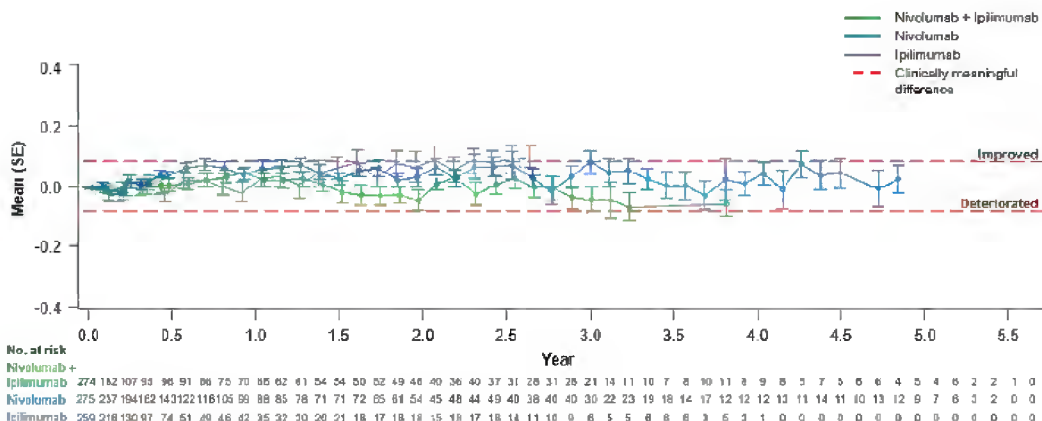
Obliczony iloraz szans dla zastosowania kolejnej terapii systemowej w populacji ogółem wynosi 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79) co oznacza iż szansa zastosowania kolejnej terapii systemowej wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) jest niższa i stanowi 57% analogicznej szansy w grupie otrzymującej nivolumab w monoterapii. NIVO. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 18), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast NIVO w monoterapii przez >60 miesięcy może spowodować brak konieczności zastosowania późniejszej terapii systemowej u jednego pacjenta.

Mediana czasu od randomizacji do kolejnego leczenia systemowego nie została osiągnięta w grupie leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) NR (95% CI: 59,6; NR), natomiast w grupie otrzymującej nivolumab w monoterapii (NIVO) wyniosła 25,2 (95% CI: 16,0; 43,2) miesiąca.

4.3.10. Jakość życia

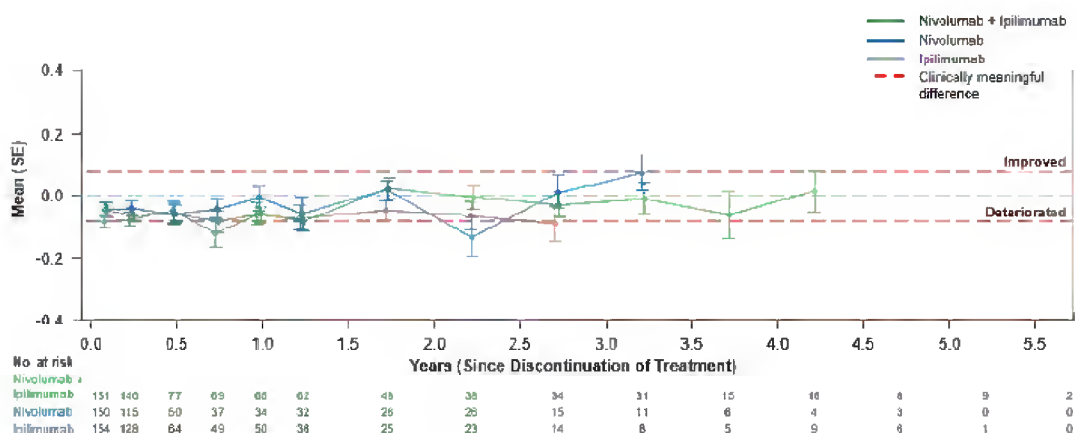
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, ang. health-related quality of life) oceniano za pomocą kwestionariusza European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) w każdym ramieniu badania. Wyniki uzyskane na początku badania (baseline) były zbliżone wśród ramion badawczych i wyniosły 88%-92%. Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji przedstawiono na Wykres 21.

Wykres 21. Zmiany w jakości życia w odnienieniu do *baseline* mierzone wg formularza EQ-5D-3L badanie *CheckMate 067, Larkin 2019* [18]



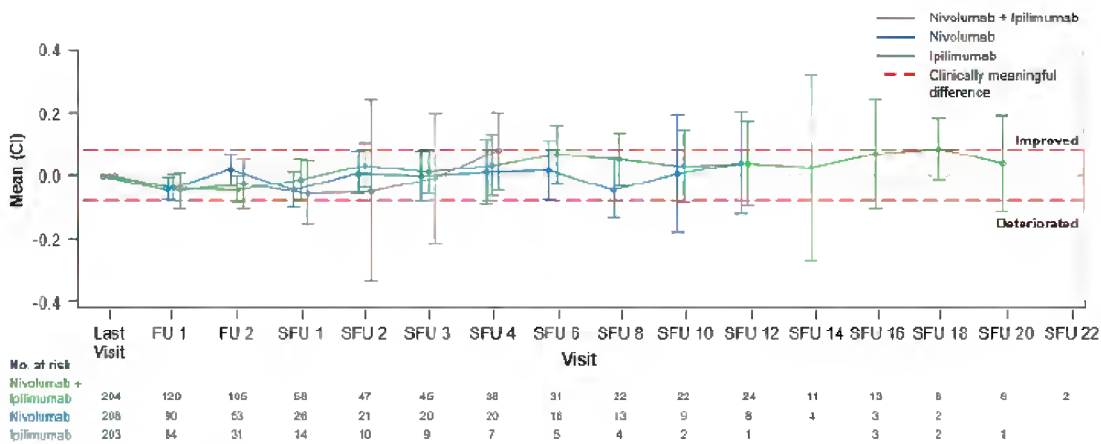
Podczas okresu obserwacji wynoszącego >5 lat nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w jakości życia pacjentów.

Wykres 22. Zmiany w jakości życia w odnieniu do *baseline* mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L podczas obserwacji po zakończeniu leczenia, Larkin 2019 [18]



Wśród pacjentów, którzy przerwali terapię z dowolnego powodu (także progresji choroby, toksyczności) nie zaobserwowano klinicznie znaczącego pogorszenia jakości życia pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI).

Wykres 23. Zmiany w jakości życia mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L od ostatniej wizyty podczas leczenia u pacjentów w okresie przerwy w leczeniu (*treatment free interval*), Larkin 2019 [18]



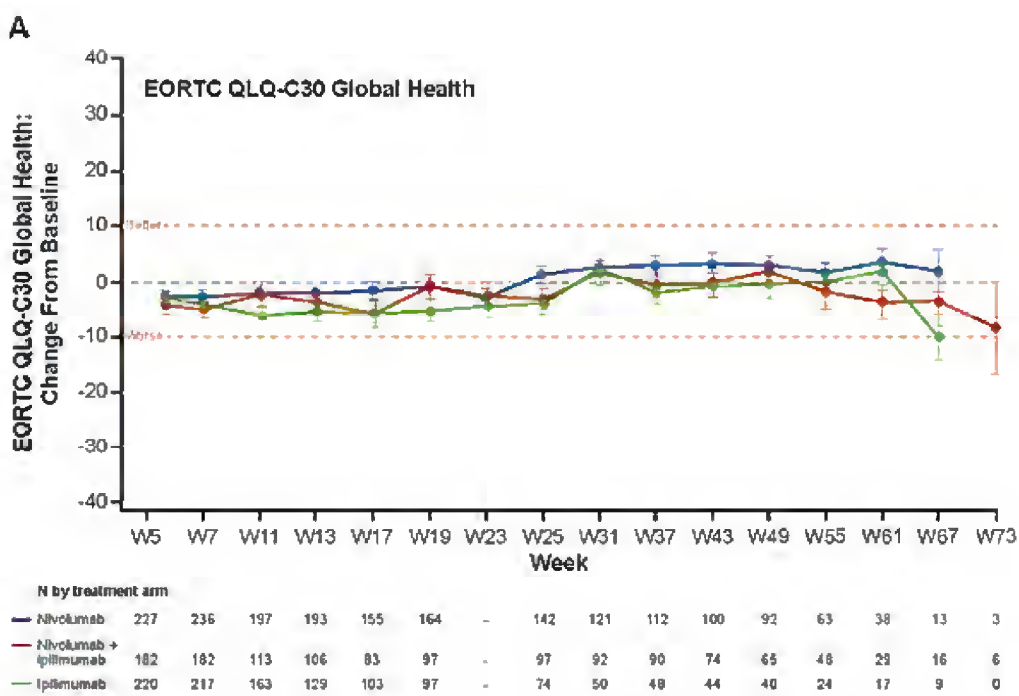
Czas do kolejnej linii leczenia (ang. *treatment-free interval*, TFI) po zakończeniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) był dłuższy w porównaniu do monoterapii nivolumabem (NIVO). Zmiany w jakości życia mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L wykazywały stabilność w zakresie od ostatniej wizyty podczas leczenia i podczas wizyt w okresie follow-up. Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego pogorszenia jakości życia wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie skojarzone w czasie trwania czasu wolnego od terapii.

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*) zareportowaną podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono w publikacji *Schadendorf 2017* [19]. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w 1. i 5. tygodniu w cyklu 6-tygodniowym w ciągu pierwszych 6 miesięcy, potem co 6 tygodni, oraz podczas dwóch wizyt w okresie *follow-up* z wykorzystaniem kwestionariusza *European*

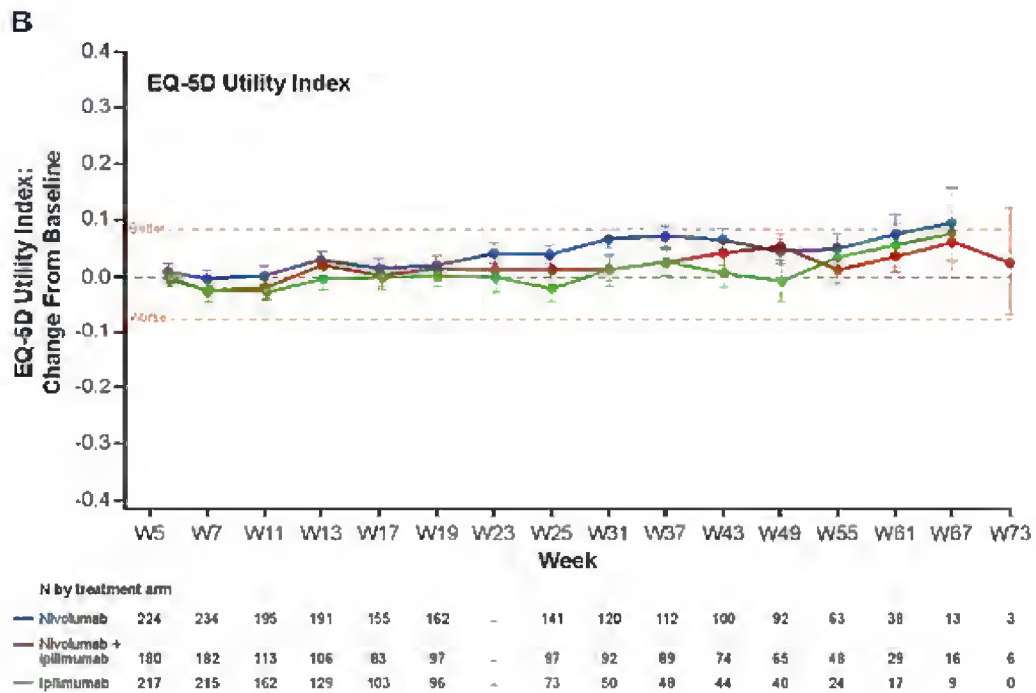
Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-30) oraz trzypoziomowej wersji kwestionariusza European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D). Analizę wyników HRQoL przeprowadzono na wszystkich pacjentach poddanych leczeniu, u których przeprowadzono ocenę wyjściową (tj. przed rozpoczęciem udziału w badaniu) oraz co najmniej jedną kolejną ocenę w trakcie trwania badania. Klinicznie istotna zmiana względem wartości wyjściowych została zdefiniowana jako: 10 pkt wg EORTC QLQ-30 (*Global Health Status*), 0,08 dla wskaźnika użyteczności EQ-5D i 7 dla EQ-5D Visual Analog Scale. We wszystkich przypadkach wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Zmiany względem wartości wyjściowej dla EORTC QLQ-C30, EQ-5D i EQ-5D Visual Analog Scale dla populacji ogółem (wszyscy zrandomizowani pacjenci) przedstawiono na wykresach poniżej.

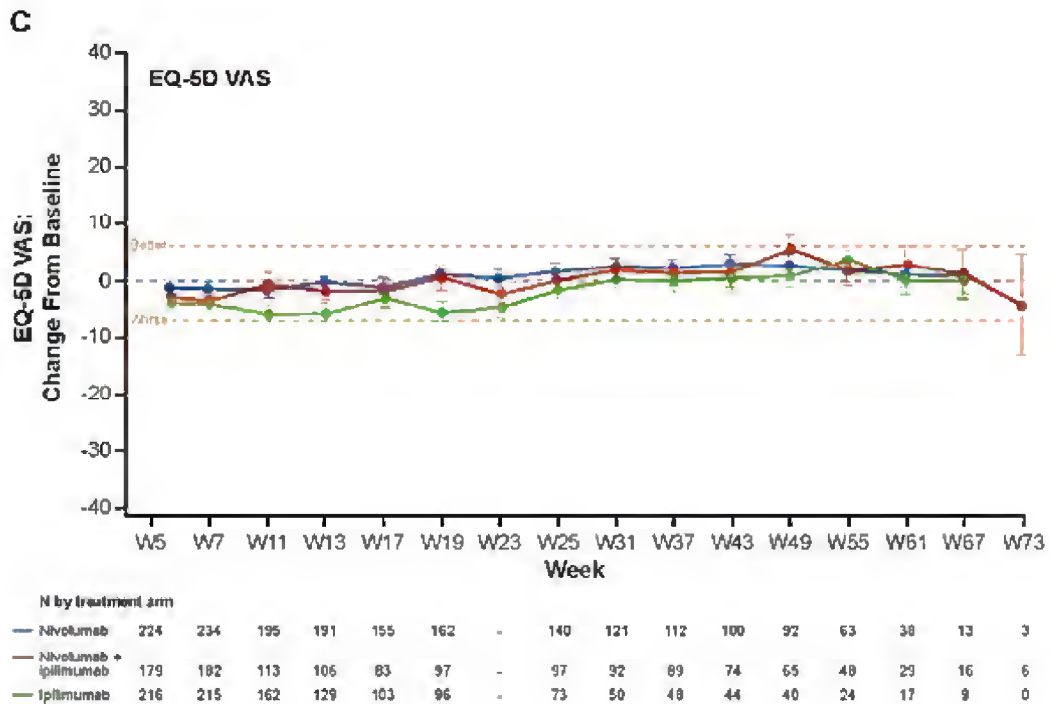
Wykres 24. Jakość życia wg EORTC QLQ-30 - badanie *CheckMate 067 (Schadendorf 2017)* [19]



Wykres 25. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D utility index - badanie CheckMate 067, (Schadendorf 2017) [19]



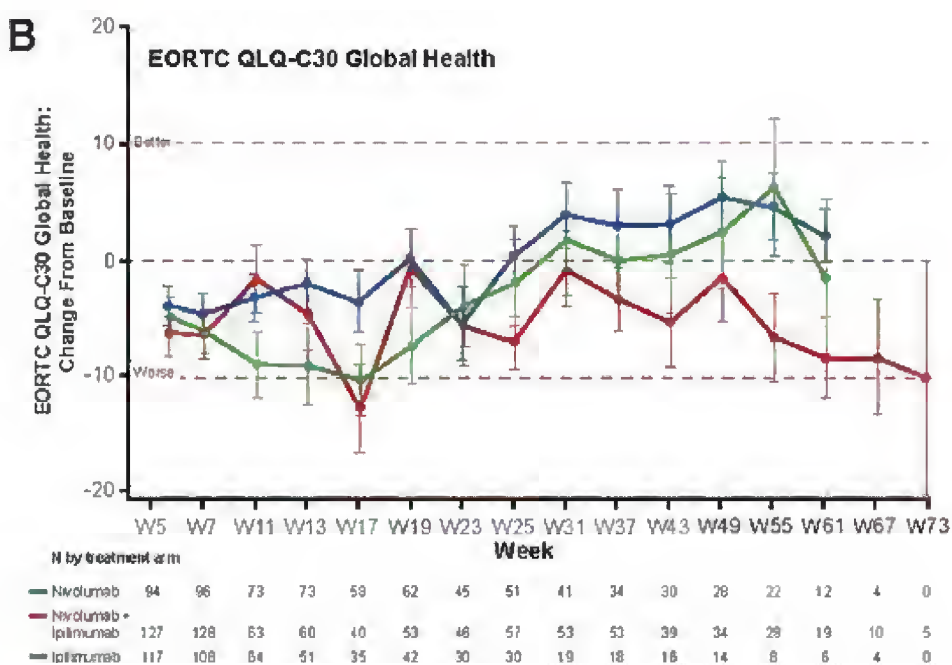
Wykres 26. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D VAS - badanie CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]



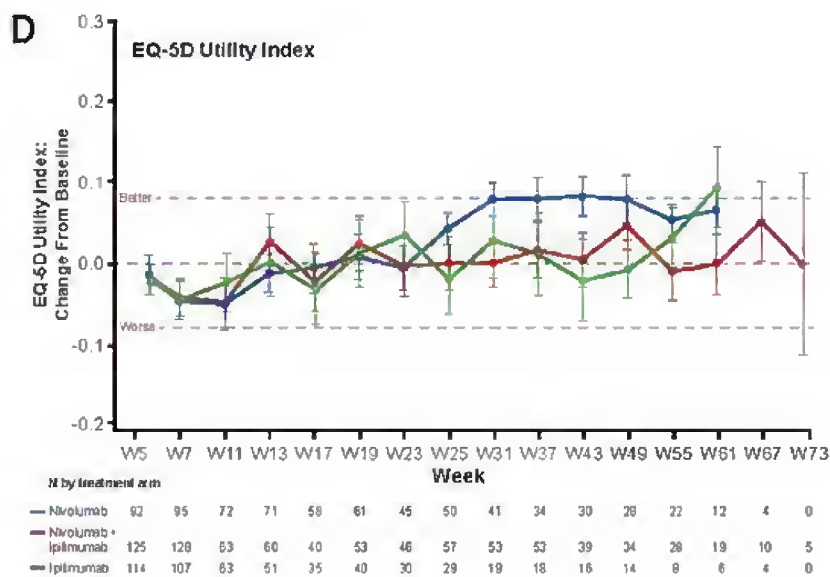
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-30 utrzymywała się w obu grupach na stałym poziomie w ciągu 73 tygodni obserwacji, przy czym nie odnotowano klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w dowolnym punkcie czasowym w obu badanych ramionach (NIVO+IPI vs NIVO). Nieznaczne pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej wykazano w 5. tygodniu, natomiast od 25 wykazano stabilizację. Podobnie wyniki kształtują się w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia – wskaźnika użyteczności wg EQ-5D, który pozostawał stabilny przez 73 tygodnie w obu grupach. W każdej z tych grup nie osiągnięto zmiany na poziomie minimalnej klinicznie istotnej różnicy we wszystkich analizowanych punktach czasowych względem wartości *baseline*.

Podobnie do wyników dla populacji ogółem kształtowały się wyniki w subpopulacji pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w 3 i 4 stopniu ciężkości.

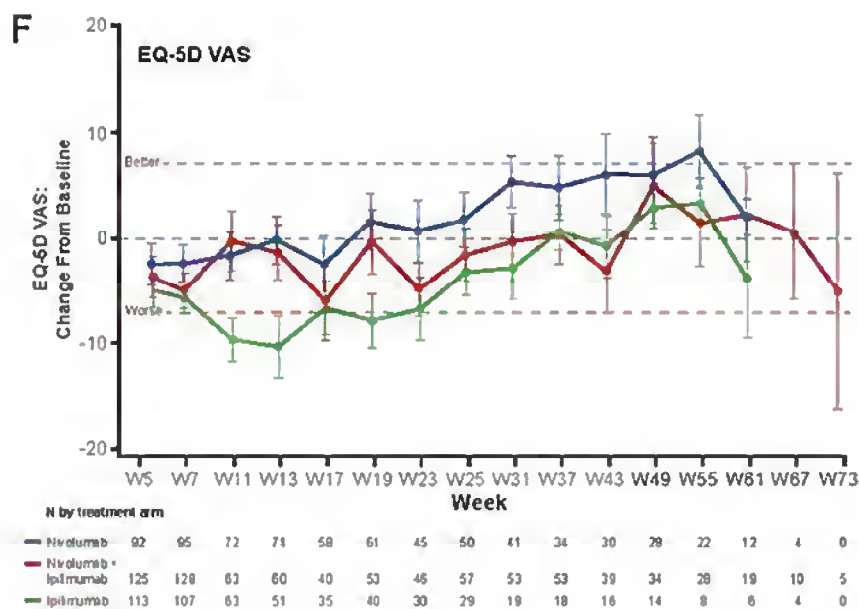
Wykres 27. Jakość życia wg EORTC QLQ-30 dla subpopulacji, która doświadczyła AE w stopniu ciężkości 3 i 4, badanie CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]



Wykres 28. Jakość życia wg EQ-5D dla subpopulacji, która doświadczyła AE w stopniu ciężkości 3 i 4, badanie *CheckMate 067* (Schadendorf 2017) [19]



Wykres 29. Jakość życia wg EQ-5D_VAS dla subpopulacji, która doświadczyła AE w stopniu ciężkości 3 i 4, badanie *CheckMate 067* (Schadendorf 2017) [19]



Niewielkie zmiany w jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-30 w subpopulacji pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w 3 i 4 stopniu ciężkości utrzymywały się w granicach, które nie wskazują na istotność kliniczną zmian względem wartości wyjściowych w obu grupach (NIVO+IPI i NIVO) w ciągu 73 tygodni obserwacji, z wyjątkiem obserwacji z tygodnia 17, gdzie odnotowano klinicznie istotne pogorszenie stanu zdrowia, przy czym należy zauważyć, że w następnym punkcie obserwacji (tydzień

19) obserwowane wartości były zbliżone do wartości wyjściowych. W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia – wskaźnika użyteczności wg EQ-5D, pozostawał on stabilny przez 73 tygodnie w obu grupach. W żadnej z grup nie osiągnięto zmiany na poziomie minimalnej klinicznie istotnej różnicy we wszystkich analizowanych punktach czasowych względem wartości *baseline*.

Powyższe wyniki potwierdzają korzyści kliniczne leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem w grupie pacjentów z nieoperacyjnym lub zaawansowanym czerniakiem. Różnica w odsetkach zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości 3 i 4 występująca między ramionami nie przełożyła się na występowanie klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w HRQoL, co może być istotne z punktu widzenia klinicysty.

4.4. Bezpieczeństwo - Badanie *CheckMate 067*

Bezpieczeństwo porównywanych opcji terapeutycznych (NIVO+IPI vs NIVO), analizowano z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do wycofania z badania (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii;
- Utrata pacjentów z badania/ z leczenia;
- Zgony.

Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa analizowano dla *safety population*, obejmującą pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. Przedstawione dane dotyczą najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego >60 miesięcy [18].

4.4.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do wycofania z badania

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), notowane u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu, które miało jedno lub więcej zdarzenie w stopniu ciężkości 3 lub 4. Nasilenie zdarzeń niepożądanych zostało ocenione zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do wycofania z badania, *Larkin 2019* [18]

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)
w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	130 (42)	1,60 (1,16; 2,23)	0,005	10 (6; 30)
	NIVO	313	40 (13)			
w stopniu ciężkości 3-4	NIVO+IPI	313	96 (13)	1,69 (0,99; 2,86)	0,051	-
	NIVO	313	25 (8)			

Obliczony iloraz szans dla wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości wynosi 1,60 (95% CI: 1,16; 2,23), co oznacza iż szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) jest 1,6 razy większa niż w grupie otrzymującej niwolumab

w monoterapii (NIVO). Parametr NNH dla powyższego punktu końcowego wynosi 10 (95% CI: 6; 30), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów NIVO+IPI zamiast NIVO należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do wycofania z badania.

4.4.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania *Larkin 2019* [18] analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*), występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu, które miało jedno lub więcej zdarzeń w stopniu ciężkości 3 lub 4. Nasilenie zdarzeń niepożądanych zostało ocenione zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej, *Larkin 2019* [18]

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Ogółem	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	300 (96)	3,58 (1,88; 6,80)	<0,001	11 (8; 21)
		NIVO	313	271 (87)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	186 (59)	4,82 (3,41; 6,80)	<0,001	3 (3;4)
		NIVO	313	73 (23)			
Wysypka	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	93 (30)	1,37 (0,96; 1,95)	0,087	-
		NIVO	313	74 (24)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	10 (3)	10,30 (1,31; 80,93)	0,027	35 (19;124)
		NIVO	313	1 (<1)			
Świąd	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	112 (36)	1,87 (1,31; 2,65)	<0,001	8 (6; 18)
		NIVO	313	72 (23)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	6 (2)	6,10 (0,73; 50,94)	0,095	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Bielactwo	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	28 (9)	0,83 (0,49; 1,42)	0,501	-
		NIVO	313	33 (11)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	0	0,83 (0,42; 1,66)	0,59	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Suchość skóry	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	15 (5)	0,88 (0,43; 1,79)	0,717	-
		NIVO	313	17 (5)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	0	nie oszacowano – brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Wysypka grudkowo- plamista	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	38 (12)	2,57 (1,40; 4,71)	0,002	15 (9; 38)
		NIVO	313	16 (5)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	6 (2)	3,04 (0,61; 15,18)	0,175	-
		NIVO	313	2 (1)			
Zmęczenie	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	120 (38)	1,09 (0,79; 1,50)	0,620	-
		NIVO	313	114 (36)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	13 (4)	4,48 (1,26; 15,87)	0,020	32 (17; 144)
		NIVO	313	3 (1)			
Astenia	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	30 (10)	1,17 (0,68; 2,03)	0,576	-
		NIVO	313	26 (8)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	1,00^ (0,06; 16,060)	1,000^	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Gorączka	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	60 (19)	3,30 (1,95; 5,57)	<0,001	9 (6; 14)
		NIVO	313	21 (7)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	2 (1)	5,03 (0,24; 105,25)	0,298	-
		NIVO	313	0			
Biegunka	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	142 (45)	2,88 (2,04; 4,08)	<0,001	5 (4; 7)
		NIVO	313	70 (22)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	30 (10)	3,59 (1,67; 7,670)	0,001	15 (10; 34)
		NIVO	313	9 (3)			
Nudności	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	88 (28)	2,52 (1,68; 3,80)	0,001	7 (5; 12)
		NIVO	313	42 (13)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	7 (2)	15,34 (0,87; 269,81)	0,062	-
		NIVO	313	0			
Wymioty	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	48 (15)	2,40 (1,41; 4,08)	0,001	13 (8; 30)
		NIVO	313	22 (7)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	7 (2)	7,14 (0,87; 58,36)	0,067	-
		NIVO	313	1 (<1)			

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Ból brzucha	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	27 (9)	1,55 (0,83; 2,87)	0,166	-
		NIVO	313	18 (6)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	3,10 (0,122; 74,17)	0,500	-
		NIVO	313	0			
Zapalenie jelita grubego	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	41 (13)	5,75 (2,65; 12,47)	<0,001	10 (7; 16)
		NIVO	313	8 (3)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	26 (8)	9,36 (2,80; 31,26)	<0,001	14 (10, 24)
		NIVO	313	3 (1)			
Ból głowy	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	35 (11)	1,52 (0,88; 2,61)	0,134	-
		NIVO	313	24 (8)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	2 (1)	5,03 (0,24; 105,25)	0,298	-
		NIVO	313	0			
Ból stawów	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	43 (14)	1,31 (0,81; 2,11)	0,274	-
		NIVO	313	34 (11)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	2 (1)	2,01 (0,18; 22,24)	0,57	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Ból mięśni	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	18 (6)	1,13 (0,57; 2,26)	0,724	-
		NIVO	313	16 (5)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	1,00^ (0,06; 16,060)	1,000^	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Zwiększona aktywność lipaz	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	45 (14)	1,53 (0,94; 2,49)	0,088	-
		NIVO	313	31 (10)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	34 (11)	1,99 (1,10; 3,62)	0,023	20 (11; 131)
		NIVO	313	18 (6)			
Zwiększona aktywność amylaz	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	26 (8)	1,20 (0,66; 2,16)	0,548	-
		NIVO	313	22 (7)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	9 (3)	1,30 (0,48; 3,52)	0,613	-
		NIVO	313	7 (2)			

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Zwiększona aktywność AspAT	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	52 (17)	4,26 (2,31; 7,86)	<0,001	9 (6; 14)
		NIVO	313	14 (4)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	19 (6)	6,68 (1,96 (22,80)	0,002	20 (13; 45)
		NIVO	313	3 (1)			
Zwiększona aktywność AIAT	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	61 (19)	5,59 (3,00; 10,40)	<0,001	7 (5; 10)
		NIVO	313	13 (4)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	27 (9)	7,29 (2,52; 21,01)	<0,001	14 (14; 26)
		NIVO	313	4 (1)			
Spadek wagi	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	19 (6)	1,77 (0,80; 3,79)	0,139	-
		NIVO	313	11 (4)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	0	nie oszacowano-brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			
Niedoczynność tarczycy	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	54 (17)	1,83 (1,15; 2,93)	0,011	15 (9;62)
		NIVO	313	32 (10)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,17)	0,500	-
		NIVO	313	0			
Nadczynność tarczycy	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	35 (11)	2,69 (1,42; 5,10)	0,002	15 (10; 40)
		NIVO	313	14 (4)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	3 (1)	7,07 (0,36; 137;40)	0,196	-
		NIVO	313	0			
Zapalenie przysadki	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	25 (8)	13,50 (3,17; 57,50)	<0,001	14 (10; 24)
		NIVO	313	2 (1)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	5 (2)	5,06 (0,59; 43,61)	0,140	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Zmniejszony apetyt	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	60 (19)	1,88 (1,20; 2,95)	0,006	13 (8; 43)
		NIVO	313	35 (11)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	4 (1)	9,12 (0,49; 170,025)	0,139	-
		NIVO	313	0			

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Kaszel	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	25 (8)	1,34 (0,72; 2,49)	0,350	-
		NIVO	313	19 (6)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	0	0,199 (0,01; 4,16)	0,298	-
		NIVO	313	2 (1)			
Duszność	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	36 (12)	2,13 (1,18; 3,84)	0,012	18 (10; 75)
		NIVO	313	18 (6)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	3 (1)	3,02 (0,31; 29,19)	0,340	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Zapalenie płuc	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	23 (7)	4,89 (1,83; 13,02)	0,002	18 (12; 40)
		NIVO	313	5 (2)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	3 (1)	3,02 (0,31; 39,19)	0,340	-
		NIVO	313	1 (<1)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych, ^ obliczono metodą Peto

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, występujących w jakimkolwiek stopniu ciężkości i w stopniu ciężkości 3-4. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs NIVO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- wysypki, suchości skóry, zmęczenia, zwiększonej aktywności lipaz, spadku wagi w jakimkolwiek stopniu ciężkości;
- świądu, wysypki grudkowo-plamistej, gorączki, nudności, wymiotów, nadczynności i niedoczynności tarczycy, zapalenia przysadki, spadku apetytu, duszności, zapalenia płuc występujących w stopniu ciężkości 3-4;
- bielactwa, bólu brzucha, bólu głowy, bólu stawów, bólu mięśni, astenii, zwiększonej aktywności lipaz, kaszlu w jakimkolwiek stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości.

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

4.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w dowolnej grupie leczenia w jakimkolwiek stopniu ciężkości, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii, występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; NIVO+IPI vs NIVO, Larkin 2019 [18]

TRAE		Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)
Zdarzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej ogółem	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	194 (62)	1,87 (1,36; 2,56)	<0,001	7 (5; 14)
		NIVO	313	146 (47)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	20 (6)	2,98 (1,24; 7,16)	0,014	25 (14; 102)
		NIVO	313	7 (2)			
Wysypka	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	93 (30)	1,37 (0,96; 1,95)	0,087	-
		NIVO	313	74 (24)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	10 (3)	10,30 (1,31; 80,93)	0,027	35 (19; 124)
		NIVO	313	1 (<1)			
Świąd	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	112 (36)	1,87 (1,31; 2,65)	<0,001	8 (6; 18)
		NIVO	313	72 (23)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	6 (2)	6,10 (0,73; 50,95)	0,095	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Bielactwo	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	28 (9)	0,83 (0,49; 1,42)	0,501	-
		NIVO	313	33 (11)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	0	0,33 (0,01; 8,19)	0,500	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Wysypka grudkowo- plamista	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	38 (12)	2,57 (1,40; 4,71)	0,002	15 (9; 38)
		NIVO	313	16 (5)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	6 (2)	3,04 (0,61; 15,18)	0,175	-
		NIVO	313	2 (1)			
Rumień	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	8 (3)	0,87 (0,34; 2,33)	0,806	-
		NIVO	313	9 (3)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,17)	0,500	-
		NIVO	313	0			
Zapalenie skóry	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	6 (2)	0,75 (0,26; 2,17)	0,590	-
		NIVO	313	8 (3)			

TRAE		Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	0	Nie oszacowano-brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			
Odbarwienie skóry	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	6 (2)	0,85 (0,28; 2,57)	0,779	-
		NIVO	313	7 (2)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	0	Nie oszacowano-brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			
Wyprysk	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	9 (3)	1,52 (0,53; 4,31)	0,436	-
		NIVO	313	6 (2)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	0	Nie oszacowano-brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			
Wysypka grudkowa	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	7 (2)	1,77 (0,51; 6,10)	0,368	-
		NIVO	313	4 (1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	0	0,33 (0,01; 8,19)	0,500	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Uogólniona wysypka	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	8 (3)	2,71 (0,71; 10,31)	0,144	-
		NIVO	313	3 (1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	1 (<1)	1,000 (0,06; 16,02)^	5,00	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Wysypka plamkowa	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	7 (2)	3,56 (0,73; 17,26)	0,115	-
		NIVO	313	2 (1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	0	Nie oszacowano-brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			
Wysypka świądowa	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	5 (2)	5,07 (0,59; 43,61)	0,140	-
		NIVO	313	1 (<1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>	NIVO+IPI	313	0	Nie oszacowano-brak zdarzeń		
		NIVO	313	0			
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe ogółem		NIVO+IPI	313	150 (48)	3,03 (2,15; (4,26)	<0,001	5 (4; 6)

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO	313	73 (23)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	48 (15)	4,97 (2,53; 9,77)	<0,001
		NIVO	313	11 (4)		
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	142 (45)	7,83 (5,06; 12,13)	<0,001
Biegunka		NIVO	313	30 (10)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	70 (22)	9,73 (4,76; 19,88)	<0,001
		NIVO	313	9 (3)		
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	41 (13)	5,75 (2,65; 12,47)	<0,001
Zapalenie jelita grubego		NIVO	313	8 (3)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	26 (8)	9,36 (2,80; 31,26)	<0,001
		NIVO	313	3 (1)		
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	107 (34)	2,55 (1,75; 3,71)	<0,001
Zdarzenia o charakterze endokrynnym ogółem		NIVO	313	53 (17)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	20 (6)	3,49 (1,38; 8,82)	0,008
		NIVO	313	6 (2)		
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	54 (17)	1,83 (1,15; 2,93)	0,011
Niedoczynność tarczycy		NIVO	313	32 (10)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,17)	0,500
		NIVO	313	0		
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	35 (11)	2,69 (1,42; 5,10)	0,002
Nadczynność tarczycy		NIVO	313	14 (4)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	3 (1)	7,07 (0,36; 137,40)	0,196
		NIVO	313	0		
	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	11 (4)	2,81 (0,89; 9,93)	0,079
Niewydolność nadnerczy		NIVO	313	4 (1)		
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	6 (2)	3,04 (0,61; 15,18)	0,175
		NIVO	313	2 (1)		

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Zapalenie tarczycy	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	13 (4)	4,48 (1,26; 15,87)	0,020	3 (17; 144)
		NIVO	313	3 (1)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,17)	0,500	-
		NIVO	313	0			
Zapalenie przysadki	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	25 (8)	13,50 (3,17; 57,50)	<0,001	14 (10;24)
		NIVO	313	2 (1)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	5 (2)	5,06 (0,59; 43,60)	0,140	-
		NIVO	313	1 (<1)			
Zdarzenia związane z wątrobą ogółem	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	103 (33)	5,65 (3,53; 9,06)	<0,001	5 (4; 6)
		NIVO+IPI	313	25 (8)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	62 (20)	8,34 (4,07; 17,120)	<0,001	6 (5; 9)
		NIVO+IPI	313	9 (3)			
Zwiększona aktywność AspAT	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	52 (17)	4,26 (2,31; 7,86)	<0,001	9 (6; 14)
		NIVO	313	14 (4)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	19 (6)	6,68 (1,96; 22,80)	0,002	20 (12; 44)
		NIVO	313	3 (1)			
Zwiększona aktywność AlAT	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	61 (19)	5,59 (3,00; 10,40)	<0,001	7 (5; 10)
		NIVO	313	13 (4)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	27 (9)	7,29 (2,52; 21,10)	<0,001	14 (10; 25)
		NIVO	313	4 (1)			
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	12 (4)	3,08 (0,92; 9,66)	0,054	-
		NIVO	313	4 (1)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	2 (1)	5,03 (0,24; 105,25)	0,298	-
		NIVO	313	0			
Zwiększona aktywność aminotransferaz	w jakimkolwiek stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	12 (4)	6,20 (1,38; 27,93)	0,018	32 (17; 115)
		NIVO	313	2 (1)			
	w 3-4 stopniu ciężkości	NIVO+IPI	313	10 (3)	10,30 (1,31; 90,93)	0,017	35
		NIVO+IPI	313	10 (3)			

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)		
	NIVO	313	1 (<1)			(19; 124)		
Zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	11 (4)	11,36 (1,46; 88,56)	0,020	32 (18; 94)
			NIVO	313	1 (<1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	4 (1)	9,12 (0,49; 170,05)	0,139	-
			NIVO	313	0			
Hepatotoksyczność	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	10 (3)	10,30 (1,31; 90,93)	0,027	35 (21; 121)
			NIVO	313	1 (<1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	8 (3)	8,18 (1,02; 65,83)	0,048	45 (25; 264)
			NIVO	313	1 (<1)			
Hiperbilirubinemia	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	7 (2)	7,14 (0,87; 58,36)	0,067	-
			NIVO	313	1 (<1)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	0	Nie oszacowano-brak zdarzeń		
			NIVO	313	0			
Zapalenie wątroby	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	7 (2)	15,34 (0,87; 269,81)	0,062	-
			NIVO	313	0			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	5 (2)	11,18 (0,62; 203,03)	0,103	-
			NIVO	313	0			
Reakcje nadwrażliwości/reakcje związane z infuzją ogółem	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	14 (4)	1,000 (0,47; 2,13)	1,00	-
			NIVO	313	14 (4)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	0	0,33 (0,01; 8,19)	0,500	-
			NIVO	313	1 (<1)			
Reakcje związane z infuzją	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	10 (3)	1,26 (0,49; 3,23)	0,633	-
			NIVO	313	8 (3)			
	<i>w 3-4 stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	0	0,33 (0,01; 8,19)	0,500	-
			NIVO	313	1 (<1)			
Płucne ogółem	<i>w jakimkolwiek stopniu ciężkości</i>		NIVO+IPI	313	25 (8)	4,44 (1,80; 10,98)	0,001	17 (11;37)
			NIVO	313	6 (2)			

TRAE	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)
	NIVO+IPI	313	3 (1)	3,02 (0,31; 29,19)	0,340	-
	NIVO	313	1 (<1)			
Zapalenie płuc	NIVO+IPI	313	23 (7)	4,89 (1,83; 13,02)	0,002	18 (11; 39)
	NIVO	313	5 (2)			
	NIVO+IPI	313	3 (1)	3,02 (0,31; 29,19)	0,340	-
	NIVO	313	1 (<1)			
Nerkowe ogółem	NIVO+IPI	313	22 (7)	3,87 (1,55; 9,68)	0,004	20 (12; 53)
	NIVO	313	6 (2)			
	NIVO+IPI	313	6 (2)	3,04 (0,61; 15,18)	0,175	-
	NIVO	313	2 (1)			
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	NIVO+IPI	313	14 (4)	14,61 (1,91; 111,79)	0,01	25 (15; 55)
	NIVO	313	1 (<1)			
	NIVO+IPI	313	3 (1)	3,02 (0,31; 29,19)	0,340	-
	NIVO	313	1 (<1)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ obliczono metoda Peto

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii. Większą częstość odnotowano dla zdarzeń:

- świąd, wysypka grudkowo-plamista, nadczynność i niedoczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki, zwiększona aktywność gammaglutamylu-transferazy, zaburzeń płucnych ogółem, zapalenia płuc, zaburzeń nerkowych ogółem, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi występujących w jakimkolwiek stopniu ciężkości;
- wysypki w stopniu ciężkości 3-4;
- zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zapalenie jelita grubego, zaburzenia endokrynne, zwiększona aktywność AspAT, AlAT, aminotransferaz, hepatotoksyczność w jakimkolwiek stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości.

Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs NIVO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- wysypki w jakimkolwiek stopniu ciężkości
- świądu, wysypki grudkowo-plamistej, nadczynności i niedoczynności tarczycy, zapalenia przysadki, zapalenia tarczycy, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej, zaburzeń płucnych ogółem, w tym

zapalenia płuc, zaburzeń nerkowych ogółem, w tym zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, występujących w stopniu ciężkości 3-4;

- bielactwa, rumienia, zapalenie skóry, odbarwienie skóry, wyprysk, wysypka grudkowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka świądowa, niewydolność nadnerczy, zapalenie wątroby, reakcje nadwrażliwości/reakcje związane z infuzją ogółem w tym reakcje związane z infuzją w jakimkolwiek stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości.

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

Mediana czasu do wyleczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla większości TRAE wyniosła mniej niż 12 tygodni, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą u pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii, które zostały wyleczone w medianie czasu 40,6 tygodni.

4.4.4. Zgony

Podczas obserwacji trwającej >5 lat odnotowano 151 (48%) zgonów w ramieniu leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 175 (56%) w ramieniu otrzymującym nowolumab w monoterapii. Przyczyny zgonów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zgony zareportowane podczas trwania badania *CheckMate 067, Larkin 2019* [18]

Zgony	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	
Zgony ogółem	NIVO+IPI	313	151 (48)	0,74 (0,4; 10,1)	0,055	
	NIVO	313	175 (56)			
Przyczyna zgonu	Progresja choroby	NIVO+IPI	313	126 (40)	0,74 (0,54; 10,2)	0,064
		NIVO	313	149 (48)		
	Toksyczność leku	NIVO+IPI	313	2 (1)	2,01 (0,18; 22,24)	0,570
		NIVO	313	1 (<1)		
	Nieznana	NIVO+IPI	313	4 (1)	0,44 (0,13; 1,44)	0,177
		NIVO	313	9 (3)		
	Inna	NIVO+IPI	313	19 (6)	1,20 (0,61; 2,38)	0,602
		NIVO	313	16 (5)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Główną przyczyną zgonu była progresja choroby, która wystąpiła u 126 (40%) pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 149 (48%) pacjentów z ramienia kontrolnego. Zgon spowodowany toksycznością leku odnotowano odpowiednio u 2 (1%) i 1 (<1%) pacjentów z grupy leczenia skojarzonego NIVO+IPI i niwolumabu w monoterapii. W grupie leczenia skojarzonego wystąpiła kardiomiopatia (n=1) i martwica wątroby (n=1), jednak zdarzenia te wystąpiły >100 dni od podania ostatniej dawki leku. W grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii wystąpiła neutropenia (n=1), którą raportowano <100 dni od podania ostatniej dawki.

4.4.5. Utrata pacjentów z badania/leczenia

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Utrata pacjentów z badania/leczenia, Larkin 2019 [18]

Utrata pacjentów z badania	Interwencja	N	n (%) [*]	OR [*] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	wartość p [*]	
Ogółem	NIVO+IPI	313	301 (96)	2,08 (1,02; 4,24)	27 (14; 504)	0,043	
	NIVO	313	289 (92)				
Progresja choroby	NIVO+IPI	313	90 (28,7)	0,30 (0,22; 0,42)	4 (3; 5)	<0,001	
	NIVO	313	179 (57)				
Toksyczność leku	NIVO+IPI	313	139 (44,5)	4,76 (3,23; 7,00)	4 (3; 5)	<0,001	
	NIVO	313	45 (14,4)				
Zgony	NIVO+IPI	313	4 (1,3)	4,04 (0,45; 36,34)	-	0,213	
	NIVO	313	1 (<1)				
Przyczyny utraty pacjentów	Zdarzenia niepożądane	NIVO+IPI	313	18 (5,7)	2,33 (0,99; 5,43)	-	0,051
		NIVO	313	8 (2,5)			
	Życzenia pacjenta	NIVO+IPI	313	27 (8,6)	0,80 (0,47; 1,37)	-	0,416
		NIVO	313	33 (10,5)			
	Osiągnięcie maksymalnej korzyści klinicznej	NIVO+IPI	313	15 (4,8)	0,83 (0,41; 1,67)	-	0,592
		NIVO	313	18 (5,7)			
	Inna	NIVO+IPI	313	8 (2,5)	1,62 (0,52; 4,99)	-	0,405
		NIVO	313	5 (1,6)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ^ obliczono metoda Peto

Z badania *Check Mate 067* utracono ogółem 301 pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 289 z ramienia otrzymującego niwolumab w monoterapii. Wykazano istotność statystyczną porównania NIVO+IPI vs NIVO na korzyść monoterapii niwolumabem (OR=2,08, 95% CI 1,02; 4,24). Wykazano istotność statystyczną w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego (OR=0,30, 95% CI: 0,22; 0,42). W zakresie utraty pacjentów z powodu toksyczności leku wykazano istotność statystyczną na korzyść monoterapii niwolumabem. OR dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wynosi 4,76 (95% CI: 3,23; 7,00). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, tj. NIVO+IPI vs NIVO w zakresie utraty pacjentów z powodu zgonu (1,3% vs <1%, p=0,213), z powodu zdarzeń niepożądanych (5,7% vs 2,5%, p=0,051), wycofania pacjenta na własne życzenie (8,6% vs 10,5%, p=0,416) czy wycofania pacjenta z badania z powodu osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej (4,8% vs 5,7%, p=0,592).

4.5. Skuteczność kliniczna niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry z przerzutami do mózgu – badanie Long 2018

Próba kliniczna Long 2018 [21] to wieloośrodkowe (4 ośrodki w Australii), randomizowane badanie fazy 2, przeprowadzone jako otwarte (*open label*), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (stadium IV wg AJCC) i przerzutami do mózgu.

Główne kryterium włączenia stanowiła potwierdzona histologicznie diagnoza czerniaka w stadium zaawansowania IV wg AJCC i obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany śródczaszkowej o wielkości 5–40 mm, niepoddanej terapii miejscowej (leczenie chirurgiczne, radiochirurgia stereotaktyczna, radioterapia). Do badania włączono pacjentów 79 pacjentów. 36 zostało przydzielonych do ramienia A, otrzymującego niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, 27 do ramienia B, otrzymującego niwolumab w monoterapii, natomiast 16 do ramienia C. Dane dla ramienia C nie zostały włączone do poniższej analizy, z uwagi na fakt, iż było to ramię, do którego przydział nastąpił bez randomizacji, pacjenci nie spełniali kryteriów włączenia do badania (osobne kryteria włączenia do badania dla ramienia C).

Pacjenci zostali zrandomizowani do ramienia A lub B w stosunku 30:24 ze stratyfikacją ze względu na ośrodek. Pacjenci z ramienia A otrzymywali dożylnie niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem; niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie plus ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, cztery dawki (faza indukcji), a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza konsolidacji). Pacjenci z ramienia B otrzymywali niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta lub gdy zakończenie leczenia rekomendował lekarz prowadzący. Zmniejszenie dawki było niedozwolone; dozwolone było „opóźnienie” dawki jako następstwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego. U pacjentów, u których wystąpiło pozaskórne zdarzenie niepożądane w stopniu ciężkości 3 trwające ≥ 7 dni, zdarzenie niepożądane w stopniu ciężkości 4, zapalenie błony naczyniowej oka w stopniu ciężkości 2, ból oka lub niewyraźne widzenie, następowało trwałe zaprzestanie leczenia.

Jeżeli zdarzenie niepożądane, które powinno skutkować wyłączeniem z leczenia nastąpiło podczas fazy indukcji, pacjenci mogli przejść na stosowanie niwolumabu w monoterapii po zatwierdzeniu przez głównego badacza, jeżeli zdarzenie niepożądane zostało sklasyfikowane jako związane z ipilimumabem. Zdarzenia niepożądane były oceniane przez badacza za pomocą National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. Zdarzenia niepożądane raportowane były od podania pierwszej dawki badanego leku do 100 dni od zakończenia udziału w badaniu.

Charakterystykę badania i charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w Załączniku w Rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- **najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (*best intracranial response*)** oceniona w 12 lub po 12 tygodniu – **I rzędowy punkt końcowy**;
- najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (*best extracranial response*), najlepsza odpowiedź ogółem (*best overall response*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS): *intracranial*, *extracranial*, *overall*;
- przeżycie całkowite, (*overall survival*, OS);

- bezpieczeństwo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*treatment-related adverse event*, TRAE) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Odpowiedź na leczenie i progresja choroby przerzutów wewnątrzczaszkowych i zewnątrzczaszkowych zostały ocenione przez badacza za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1, bez oceny centralnej. Zmiany wewnątrzczaszkowe (do pięciu docelowych zmian w mózgu o średnicy 5–40 mm) były oceniane przez radiologa do 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku, w 6 tygodniu (ocena bezpieczeństwa), w 12 tygodniu, a następnie co 12 tygodni za pomocą MRI z gadolinem jako środkiem kontrastującym. Zmiany pozaczaszkowe były oceniana w tych samych punktach czasowych przy użyciu CT lub MRI.

W niniejszej analizie uwzględniono również dane długoterminowe uzyskane w ramach wyżej opisanego badania (mediana okresu *follow-up*: 34 miesiące) i opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego *Long 2019* [22].

Charakterystykę punktów końcowych przedstawiono w Załączniku w Rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.5.1. Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (*best intracranial response*)

I-rzędowym punktem końcowym w badaniu *Long 2018* była, uzyskana ≥ 12 tygodniu, definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią zmian śródczaszkowych. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy (*Long 2018*) oraz 34 miesiące (dane długoterminowe z abstraktu *Long 2019*).

Tabela 23. Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (*best intracranial response*): *Long 2018* [21], *Long 2019* [22]

Punkt końcowy	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNT* (95% CI)
Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa	17 m-cy	NIVO+IPI	35	16 (46%)	3,37 (1,03; 11,01)	0,044	4 (3;34)
		NIVO	25	5 (20%)			
	34 m-cy	NIVO+IPI	35	18* (51%)	4,23 (1,30; 13,83)	0,017	4 (2; 12)
		NIVO	25	5* (20%)			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	17 m-cy	NIVO+IPI	35	6 (17%)	1,52 (0,34; 6,75)	0,584	-
		NIVO	25	3 (12%)			
	34 m-cy	NIVO+IPI	35	9* (26%)	1,82 (0,49; 6,74)	0,372	-
		NIVO	25	4* (16%)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	17 m-cy	NIVO+IPI	35	10 (29%)	4,6 (0,91; 23,25)	0,065	-
		NIVO	25	2 (8%)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych

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

Obliczony iloraz szans wystąpienia najlepszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej wynosi 3,37 (95% CI: 1,03; 11,01), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI

jest 3,37 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie NIVO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 34), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez 17 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia najlepszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej. Zbliżone wyniki uzyskano w dłuższym, 34-miesięcznym (mediana) okresie obserwacji (OR w przypadku punktu końcowego najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa wyniósł 4,23 (95% CI: 1,30; 13,83)). Różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne na korzyść NIVO+IPI, a wąski przedział ufności parametru NNT 4 (2; 12) sugeruje kliniczną istotność wyników.

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Long 2019* wskazano, iż w grupie pacjentów przydzielonych do ramienia NIVO+IPI, którzy nie byli wcześniej leczeni (n=27), najlepszą odpowiedź wewnątrzczaszkową uzyskano u 59% osób (n=16).

4.5.2. Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (*best extracranial response*)

Najlepszą odpowiedź pozaczaszkową (*best extracranial response*) definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią zmian pozaczaszkowych. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy oraz 34 miesięcy (dane długoterminowe z abstraktu *Long 2019*).

Tabela 24. Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (*best extracranial response*): *Long 2018 [21]*, *Long 2019 [22]*

Punkt końcowy	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	wartość p*	NNT (95% CI)
Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa	17 m-cy	NIVO+IPI	35	17 (57%)	2,99 (0,96; 9,28)	0,058	-
		NIVO	25	6 (29%)			
	34 m-cy	NIVO+IPI	35	17 (57%)	2,99 (0,96; 9,28)	0,058	-
		NIVO	25	6 (29%)			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	17 m-cy	NIVO+IPI	35	1 (3%)	0,34 (0,03; 3,95)	0,387	-
		NIVO	25	2 (10%)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	17 m-cy	NIVO+IPI	35	16 (53%)	4,42 (1,25; 15,57)	0,021	4 (2; 13)
		NIVO	25	4 (19%)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) odnotowano wyższą niż w grupie niwolumabu częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie. Obliczony iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w obrębie zmian pozaczaszkowych wynosi 4,42 (95% CI: 1,25; 15,57), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 4,42 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie NIVO. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 2; 13), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem przez 17 miesięcy można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia częściowej odpowiedzi w obrębie zmian pozaczaszkowych. Wyniki z zakresu punktu końcowego najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa utrzymały się podczas 34-miesięcznego okresu obserwacji, co wskazuje na wysoką długoterminową skuteczność ocenianej interwencji.

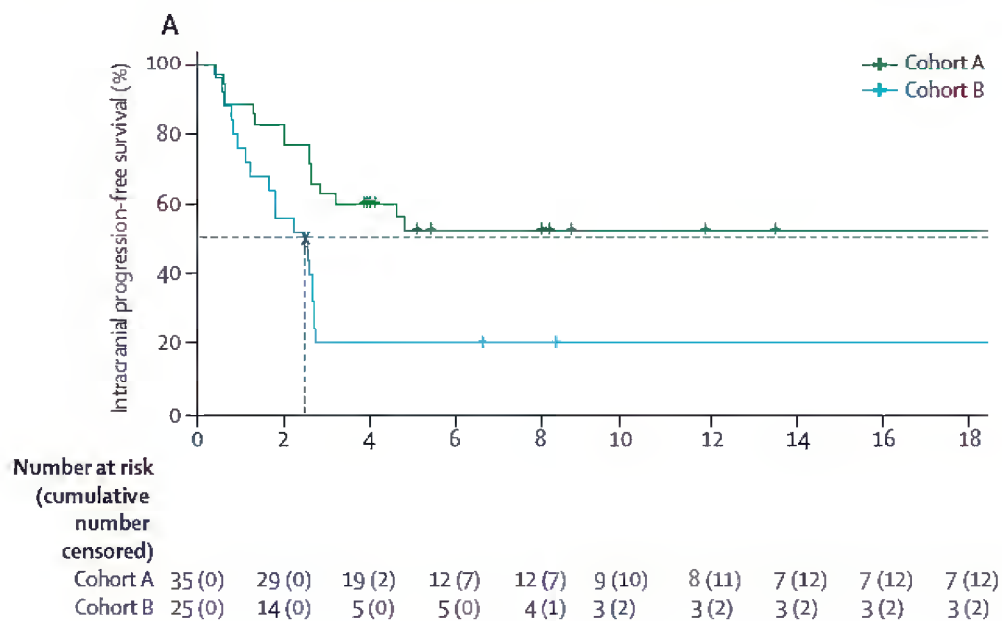
4.5.3. Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*), PFS

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) analizowano i przedstawiono w zależności od miejsca wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.: zmiany wewnątrzczaszkowe (intracranial PFS) lub pozaczaszkowe (extracranial PFS).

Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), Long 2018 [21]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]
<i>intracranial PFS</i>			
	NIVO+IPI	35	NR (2,9; NR)
	NIVO	25	2,5 (1,7; 2,8)
<i>extracranial PFS</i>			
	NIVO+IPI	35	13,8 (4,9; NR)
	NIVO	25	2,6 (1,8; 13,8)

Wykres 30. Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (*intracranial PFS*) (Long 2018) [21]



Mediana czasu obserwacji wyniosła 17 miesięcy. Mediana przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (intracranial PFS) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9; NR) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) (tzn. ponad połowa pacjentów przeżyła analizowany okres obserwacji), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 2,5 miesiąca (95% CI: 1,7; 2,8).

Mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby (extracranial PFS) wyniosła 13,8 miesiąca (95% CI: 4,9; NR) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 2,6 miesiąca (95% CI: 1,8; 13,8).

Szacowane na podstawie krzywych Kaplana–Meiera wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby wyniosły: po 6 miesiącach 53% (95% CI: 38; 73) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 20% (95% CI: 9; 44) dla niwolumabu w monoterapii (Long 2018); po 12 miesiącach 49% dla NIVO+IPI i 20% dla NIVO oraz po 24-miesiącach 49% dla ocenianej interwencji vs 15% dla niwolumabu w monoterapii (Long 2019).

Szacowane na podstawie krzywych Kaplana–Meiera wskaźniki przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosły po 6 miesiącach 51% (35; 76) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 35% (95% CI: 19; 64) dla niwolumabu w monoterapii.

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym Long 2019 wskazano, iż w grupie pacjentów przydzielonych do ramienia NIVO+IPI, którzy nie byli wcześniej leczeni (n=27), wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby w postaci zmian wewnątrzczaszkowych (IC PFS) wyniósł u 56%.

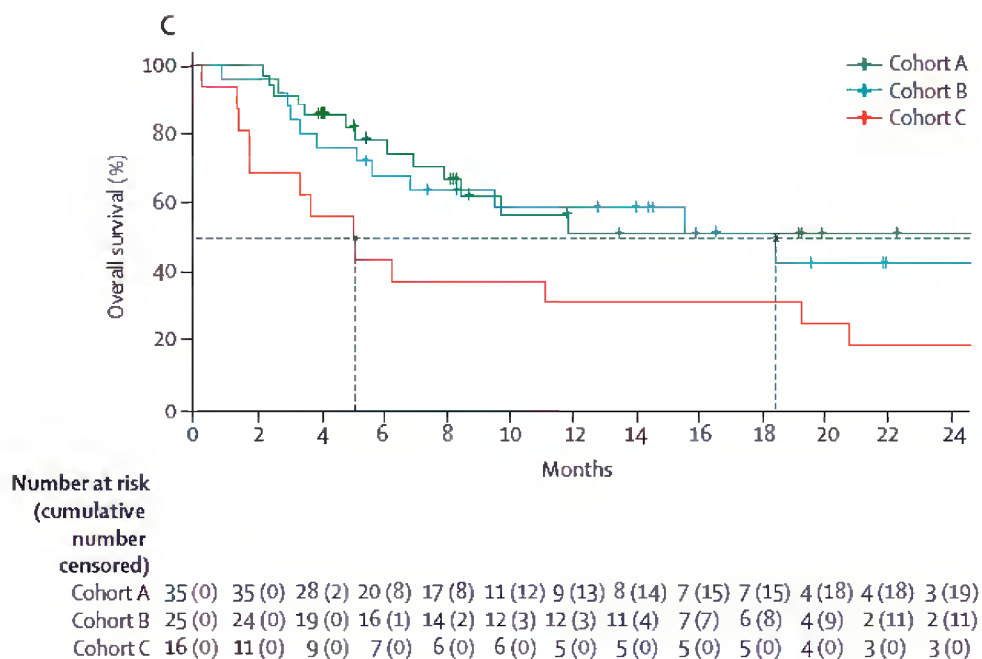
4.5.4. Przeżycie całkowite (ang. overall survival), OS

Wyniki z zakresu oceny przeżycia całkowitego zaczerpnięte z badania Long 2018 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przeżycie całkowite Long 2018 [21]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]
OS	NIVO+IPI	35	NR (8,5; NR)
	NIVO	25	18,5 (6, 9; NR)

Wykres 31. Przeżycie całkowite Long 2018 [21]



Wykres przedstawia także przeżycie całkowite dla kohorty C, która nie jest uwzględniona w niniejszej analizie ze względu na nieadekwatne kryteria włączenia

Mediana czasu obserwacji wyniosła 17 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego dla leczenia skojarzonego NIVO+IPI nie została osiągnięta NR (95% CI: 8,5; NR), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 18,5 miesiąca (95% CI: 6,9; NR).

Szacowane na podstawie krzywych Kaplana–Meiera wskaźniki przeżycia całkowitego wyniosły: po 6 miesiącach 78% (95% CI: 65; 94) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 68% (95% CI: 52; 89) dla niwolumabu w monoterapii (Long 2018); po 12 miesiącach 63% dla NIVO+IPI i 60% dla NIVO oraz po 24-miesiącach również 63% dla interwencji ocenianej vs 51% dla niwolumabu w monoterapii (Long 2019).

4.6. Bezpieczeństwo – badanie Long 2018

Bezpieczeństwo porównywanych opcji terapeutycznych (NIVO+IPI vs NIVO), analizowano z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (*treatment-related adverse events*);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 1-2 i 3-4;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related serious adverse events*);
- utrata pacjentów z badania/z leczenia.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy (Long 2018) oraz 34 miesiące – wyniki długoterminowe (Long 2019).

4.6.1. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse events*) ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse events*) ogółem Long 2018 [21]

Punkt końcowy	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	wartość p*	NNH* (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Stopień 1-4	NIVO+IPI	35	34 (97)	16,0 (1,85; 138,54)	0,012	4 (3;10)
		NIVO	25	17 (68)			
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	22 (63)	8,89 (2,50; 31,64)	<0,001	3 (2;4)
		NIVO	25	4 (16)			
	34 m-ce	NIVO+IPI	35	19* (54)	4,75 (1,45; 15,53)	0,010	3 (2; 9)
		NIVO	25	5* (20)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości 1-4 wynosi 16,0 (95% CI: 1,85; 138,54), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 16 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych niwolumabem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Parametr NNH wynosi 4 (95%CI: 3; 10), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów NIVO+IPI zamiast NIVO podczas obserwacji wynoszącej 17 miesięcy (mediana) należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem. Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano istotną statystycznie wyższą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, występujących w stopniu ciężkości 3-4. Uzyskany

wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO. Parametr NNH wynosi 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów NIVO+IPI zamiast NIVO podczas obserwacji wynoszącej 17 miesięcy (mediana) należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem w stopniu ciężkości 3-4. Zbliżone wyniki uzyskano podczas dłuższego 34-miesięcznego okresu obserwacji.

4.6.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse events*) w stopniu ciężkości 1-2 i 3-4

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events) które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów i wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3-4 [21]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNH* (95% CI)		
Skóra	Wysypka	NIVO+IPI	35	20 (57)	5,33 (1,63; 17,48)	0,006	3 (2;7)		
		NIVO	25	5 (20)					
		NIVO+IPI	35	4 (11)	8,85 (0,36; 220,26)			0,184	-
		NIVO	25	0					
	Świąd	NIVO+IPI	35	13 (37)	6,80 (1,37; 33,63)	0,019	4 (3; 11)		
		NIVO	25	2 (8)					
		NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń			-	
		NIVO	25	0					
	Bielactwo	NIVO+IPI	35	4 (11)	1,48 (0,25; 8,80)	0,064	-		
		NIVO	25	2 (8)					
		NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń			-	
		NIVO	25	0					
Układ pokarmowy	Biegunka lub zapalenie jelita grubego	NIVO+IPI	35	15 (43)	3,00 (0,92; 9,8)	0,070	-		
		NIVO	25	5 (20)					
		NIVO+IPI	35	7 (20)	16,18 (0,68; 383,05)			0,085	-
		NIVO	25	0					
	Nudności lub wymioty	NIVO+IPI	35	12 (34)	2,09 (0,63; 6,95)	0,231	-		
		NIVO	25	5 (20)					
		NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)			0,560	-
		NIVO	25	0					

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNH* (95% CI)	
Zapalenie wątroby	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	10 (29)	2,10 (0,57; 7,70)	0,262	-	
		NIVO	25	4 (16)				
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	7 (20)	2,87 (0,54; 15,20)	0,214	-	
		NIVO	25	2 (8)				
Kserostomi a	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	6 (17)	4,97 (0,56; 44,15)	0,151	-	
		NIVO	25	1 (4)				
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń			
		NIVO	25	0				
Zwiększona aktywność ASPAT lub ALAT	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	4 (11)	3,10 (0,33; 29,54)	0,325	-	
		NIVO	25	1 (4)				
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	2 (6)	4,70 (0,17; 128,82)	0,360	-	
		NIVO	25	0				
Zwiększona aktywność amylaz	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	4 (11)	3,10 (0,33; 29,54)	0,325	-	
		NIVO	25	1 (4)				
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-	
		NIVO	25	0				
Zwiększona aktywność lipaz	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	3 (9)	6,71 (0,26; 172,92)	0,251	-	
		NIVO	25	0				
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	2 (6)	1,46 (0,13; 16,98)	0,765	-	
		NIVO	25	1 (4)				
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej lub transferazy γ -glutamylowej	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	1 (3)	0,70 (0,04; 11,85)	0,809	-	
		NIVO	25	1 (4)				
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	0,70 (0,04; 11,85)	0,809	-	
		NIVO	25	1 (4)				
Ogólnoustrojowe	Zmęczenie	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	20 (57)	2,37 (0,83; 6,81)	0,109	-
			NIVO	25	9 (36)			
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-

Punkt końcowy			Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNH* (95% CI)		
Układ endokryny	Zapalenie lub niedoczynność przysadki	Stopień 1-2	NIVO	25	0					
			NIVO+IPI	35	7 (20)	16,18 (0,68; 383,05)	0,085	-		
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	2 (6)	4,70 (0,17; 128,82)	0,360	-		
			NIVO	25	0					
		Nadczynność lub zapalenie tarczycy	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	6 (17)	4,97 (0,56; 44,15)	0,151	-	
			NIVO	25	1 (4)					
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń					
		NIVO	25	0						
	Układ mięśniowo-szkieletowy	Ból stawów	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	7 (20)	1,31 (0,40; 5,08)	0,694	-	
				NIVO	25	4 (16)				
			Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń			
				NIVO	25	0				
Ból lub osłabienie mięśni		Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	6 (17)	13,58 (0,57; 324,99)	0,107	-		
			NIVO	25	0					
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń				
			NIVO	25	0					
Układ nerwowy		Ból głowy	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	4 (11)	0,52 (0,12; 2,16)	0,365	-	
				NIVO	25	5 (20)				
			Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń			
				NIVO	25	0				
	Neuropatia obwodowa	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	3 (9)	6,71 (0,26; 172,92)	0,251	-		
			NIVO	25	0					
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń				
			NIVO	25	0					
	Osłabienie przepony	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń				
			NIVO	25	0					

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNH* (95% CI)		
Drgawki	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-		
		NIVO	25	0					
	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń				
		NIVO	25	0					
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-		
		NIVO	25	0					
Układ oddechowy	Zapalenie płuc	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	4 (11)	3,10 (0,33; 29,54)	0,326	-	
		NIVO	25	1 (4)					
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-		
		NIVO	25	0					
	Kaszel	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	2 (6)	4,70 (0,17; 128,82)	0,360	-	
			NIVO	25	0				
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	0	nie obliczono- brak zdarzeń			
			NIVO	25	0				
	Inne	Zapalenie nerek	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	2 (6)	4,70 (0,17; 128,82)	0,360	-
			NIVO	25	0				
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-	
			NIVO	25	0				
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej		Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	1 (3)	0,70 (0,04; 11,85)	0,809	-	
			NIVO	25	1 (4)				
		Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-	
			NIVO	25	0				
Obniżony poziom neutrofilii	Stopień 1-2	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-		
		NIVO	25	0					
	Stopień 3-4	NIVO+IPI	35	1 (3)	2,79 (0,09; 88,05)	0,560	-		
		NIVO	25	0					

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*treatment-related adverse events*) w stopniu ciężkości 1-2 oraz 3-4.

Istotny statystycznie wynik otrzymano dla szansy wystąpienia wysypki i świądu w stopniu ciężkości 1-2. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść leczenia niwolumabem w monoterapii. Oznacza on, iż szansa wystąpienia wysypki w stopniu ciężkości 1-2 jest 5,33 razy większa wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) niż w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii. Parametr NNH wynosi 3 (95%CI: 2; 7), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów NIVO+IPI zamiast NIVO w trakcie okresu obserwacji wynoszącego 17 miesięcy należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku wystąpienia wysypki w stopniu ciężkości 1-2. Szansa wystąpienia świądu w stopniu ciężkości 1-2 jest 6,80 razy większa wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) niż monoterapię (NIVO). Parametr NNH wynosi 4 (95%CI: 3; 11), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów NIVO+IPI zamiast NIVO podczas obserwacji wynoszącej 17 miesięcy należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku świądu w stopniu ciężkości 1-2.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs NIVO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- wysypki w stopniu ciężkości 3-4, bielactwa w stopniu ciężkości 1-2;
- biegunki lub zapalenia jelita grubego, nudności lub wymiotów, zapalenia wątroby kserostomii, zwiększonej aktywności enzymów: AspAT, AlAT, amylaz, lipaz, fosfatazy alkalicznej lub transferazy γ -glutamylowej zarówno w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4;
- zmęczenia w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4;
- zapalenia lub niedoczynności przysadki lub tarczycy w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4;
- bólu stawów, głowy, bólu lub osłabienia mięśni w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4;
- neuropatii obwodowej, osłabiania przepony, drgawek w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4;
- zapalenia płuc, kaszlu w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4;
- zapalenia nerek, zwiększonej aktywności fosfatazy kreatynowej, obniżonego poziomu neutrofilii w stopniu ciężkości 1-2 jak i 3-4.

4.6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related serious adverse events*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related serious adverse events*) wystąpiły u 16 pacjentów (46%) otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) i u jednego pacjenta (4%) otrzymującego niwolumab w monoterapii.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NOVO+IPI) najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- zapalenie jelita grubego: 8 zgłoszeń;
- zapalenie płuc: 2 zgłoszenia;
- zapalenie wątroby: 2 zgłoszenia.

Wśród pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii raportowano wystąpienie ból głowy z powodu obrzęku mózgu. Zarówno w trakcie 17-miesięcznego jak i 34-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wszystkie zgony były spowodowane progresją choroby. Dziewięciu (26%) pacjentów z grupy otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) 1 jeden pacjent (4%) z grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii trwale przerwało leczenie z

powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; pięciu pacjentów z grupy otrzymującej leczenie skojarzone z powodu zapalenia jelita grubego. Pacjent z grupy otrzymującej monoterapię z powodu zapalenia płuc.

4.6.4. Utrata pacjentów z badania/z leczenia

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Utrata pacjentów z badania, utrata pacjentów z leczenia Long 2018 [21]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	NIVO+IPI	35	19 (54)*	0,38 (0,12; 1,17)	nd	0,090
		NIVO	25	19 (76)*			
	Z powodu progresji choroby	NIVO+IPI	35	5 (14)*	0,53 (0,14; 1,97)	nd	0,342
		NIVO	25	6 (24)*			
	Z powodu zgonu	NIVO+IPI	35	13 (37)*	0,64 (0,23; 1,82)	nd	0,401
		NIVO	25	12 (48)*			
	Z powodu wycofania zgody	NIVO+IPI	35	1 (3)*	0,71 (0,04; 11,85)	nd	0,809
		NIVO	25	1 (4)*			
	Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs**	NIVO+IPI	35	9 (26)	8,38 (0,98; 70,56)	nd	0,052
		NIVO	25	1 (4)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych; **zapalenie płuc: 5 pts w grupie NIVO+IPI i 1 pts w grupie NIVO

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, tj. NIVO+IPI vs NIVO w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem (54% w ramieniu terapii skojarzonej vs 76% w grupie, $p=0,09$) oraz w podziale na przyczyny: z powodu progresji choroby (14% vs 24%, $p=0,34$), z powodu zgonu (37% vs 48%, $p=0,40$), z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu (3% vs 4%, $p=0,81$). Autorzy badania Long 2018 podali również informację o odsetkach pacjentów, których utracono z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 26% vs 4% ($p=0,052$).

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Na drodze systematycznego wyszukiwania badań naukowych nie zidentyfikowano doniesień z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab vs niwolumab w monoterapii w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV. Danych porównawczych nie zidentyfikowano także dla szerszej niż wnioskowania populacja pacjentów.

Odnaleziono natomiast 2 badania nieporównawcze z zakresu efektywności praktycznej dla NIVO+IPI, a mianowicie *Parakh 2018* [45] i *CheckMate 218* [44], których wyniki przedstawiono poniżej.

Parakh 2018

W publikacji *Parakh 2018* [45] przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (niwolumab z ipilimumabem) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W tej retrospektywnej analizie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wśród pacjentów z czerniakiem w stadium przerzutowym, którzy byli leczeni od czerwca 2016 do maja 2017 r. w trzech głównych ośrodkach w Australii. Pacjenci otrzymywali niwolumab (1 mg/kg) i ipilimumab (3 mg/kg) dożylnie co trzy tygodnie przez cztery cykle, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co dwa tygodnie.

Ocenianymi punktami końcowymi były:

- **Wskaźnik kontroli choroby** (ang. *disease control rate*, DCR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR) i stabilna choroba (SD);
- **Ogólny wskaźnik odpowiedzi** (ang. *overall response rate*, ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita (CR) i częściowa odpowiedź (PR);
- **Przeżycie wolne od progresji choroby** (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowany jako czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu;
- **Przeżycie całkowite** (ang. *overall survival*, OS), definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu.

Odpowiedzi na leczenie oceniono na podstawie skanów CT w odstępach co 6-8 tygodni. Pełną odpowiedź (CR) zdefiniowano jako cofnięcie wszystkich docelowych zmian, częściowa odpowiedź (PR) jako 30% zmniejszenie sumy najdłuższych średnic wszystkich docelowych zmian bez rozwoju żadnej nowej zmiany. Postęp choroby zdefiniowano jako wzrost o $\geq 20\%$ w docelowej zmianie, rozwój nowych zmian lub jednoznacznie potwierdzony wzrost wielkości zmian niedocelowych lub postęp kliniczny. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.

Do analizy włączono **45 pacjentów**. Mediana czasu obserwacji po rozpoczęciu leczenia wyniosła 8,7 miesiąca (zakres 0,33; 25,9 miesiąca). Na początku leczenia 14 (31%) pacjentów wykazywało przerzuty do mózgu, 51% podwyższony poziom LDH. 18 (40%) pacjentów było dotychczas nieleczonych. Prawie jedna trzecia (30%) pacjentów wymagała podawania kortykosteroidów do kontroli objawów wcześniejszych zdarzeń niepożądanych. Dziewiętnastu (42%) pacjentów było wcześniej leczonych inhibitorami anty PD-L1.

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) i ogólny wskaźnik odpowiedzi ORR, Parakh 2018 [45]

Wskaźnik odpowiedzi	Populacja ogółem (N=45)	Treatment naive (N=18)	Pacjenci leczeni inhibitorami anty PD- L1 (N=18)
DCR	54%	56%	50%
ORR	29%	24%	33%

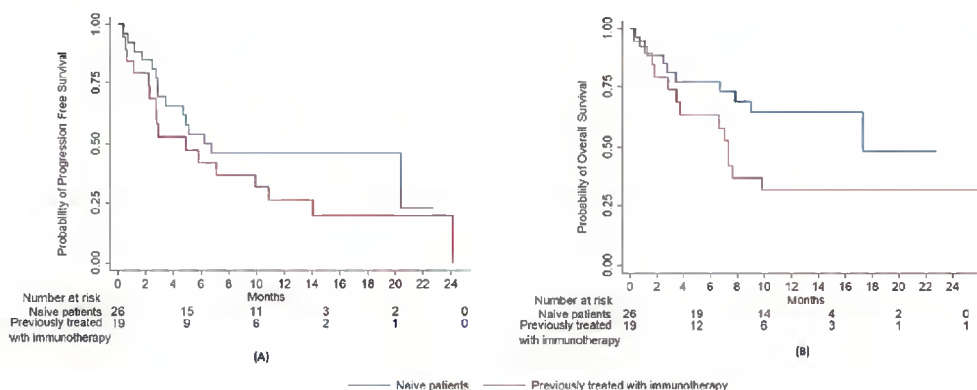
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w populacji ogółem wyniósł 54%, natomiast ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 29%, przy czym 3 (7%) pacjentów osiągnęło CR, a 9 (21%) osiągnęło PR. Pacjenci leczeni uprzednio inhibitorami anty PD-L1 osiągnęli ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) na poziomie 33% (wszystkie odpowiedzi to PR), a wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł w tej podgrupie 50%. Wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (*treatment naive*) wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 56%, a ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) 24%.

Pośród 14 pacjentów z przerzutami do mózgu u 11 przeprowadzono ocenę pod kątem odpowiedzi wewnątrzczaszkowych. Odpowiedzi wewnątrzczaszkowe obserwowano u 18% (n=2), stan stabilnej choroby osiągnięto u pięciu (45%) pacjentów, natomiast u sześciu (55%) wystąpiła progresja choroby.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogółem wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI: 2,9; 14,1). Mediana PFS dla pacjentów uprzednio nieleczonych wyniosła 6,2 miesiąca i była dłuższa w porównaniu do mediany PFS dla pacjentów leczonych inhibitorami anty PD-L1 która wyniosła 4,9 miesiąca (wartość p=0,20). Mediana PFS dla pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosła 2,9 miesiąca (95% CI: 0,6–7,1).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogółem wyniosła 17,4 miesiąca (95% CI: 7,1; NR). Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów wcześniej nieleczonych wyniosła 17,4 miesiąca i była dłuższa niż w grupie pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami anty PD-L1, gdzie wyniosła 7,3 miesiąca (wartość p=0,06). Podobnie mediana OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutami do mózgu była dłuższa niż w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu, którzy zostali wcześniej poddani leczeniu miejscowemu (NR vs 1,8 miesiąca, p = 0,01).

Wykres 32. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – A; przeżycie całkowite (OS) –B, w grupie *treatment naive* vs uprzednio leczonych inhibitorami anty PD-L1, Parakh 2018 [45]



Zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*, TRAE) w jakimkolwiek stopniu ciężkości doświadczyło 88% pacjentów, przy czym u 54% były to zdarzenia w stopniu ciężkości ≥ 3 . Zdarzeniem niepożądanym w jakimkolwiek stopniu ciężkości, które wystąpiło u największego odsetka pacjentów (56%) było zmęczenie. W 44% przypadków przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdarzeniami niepożądanymi o immunologicznej etiologii było zapalenie wątroby, zapalenie płuc i toksyczność dermatologiczna. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

W powyższym badaniu wskaźniki odpowiedzi na leczenie były nieznacznie niższe od otrzymanych w badaniach klinicznych, przy czym należy zauważyć, iż populacja ta obejmuje także pacjentów z przerzutami do mózgu jak i innymi złymi czynnikami prognostycznymi. Warto zaznaczyć, że mediany zarówno PFS jak i OS uzyskane w podgrupie pacjentów nieleczonych były dłuższe niż wśród populacji pacjentów uprzednio leczonych.

CheckMate 218

W badaniu *CheckMate 218* [44] pacjenci w wieku ≥ 18 lat z zaawansowanym lub nieoperacyjnym czerniakiem nieleczeni wcześniej anty PD-L1 otrzymywali terapię skojarzoną (niwolumab z ipilimumabem) w ramach programu **Expanded Access**. Pacjenci otrzymywali niwolumab (1 mg/kg) i ipilimumab (3 mg/kg) co 3 tygodnie do 4 dawek, a następnie niwolumab (3 mg/kg) co 2 tygodnie (lub pembrolizumab poza protokołem (2 mg/kg) co 3 tygodnie), do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub uzyskania pełnej odpowiedzi (CR). Do badania włączono i leczono **64 pacjentów**. Mediana wieku na początku leczenia wynosiła 56 lat (zakres 22-82).

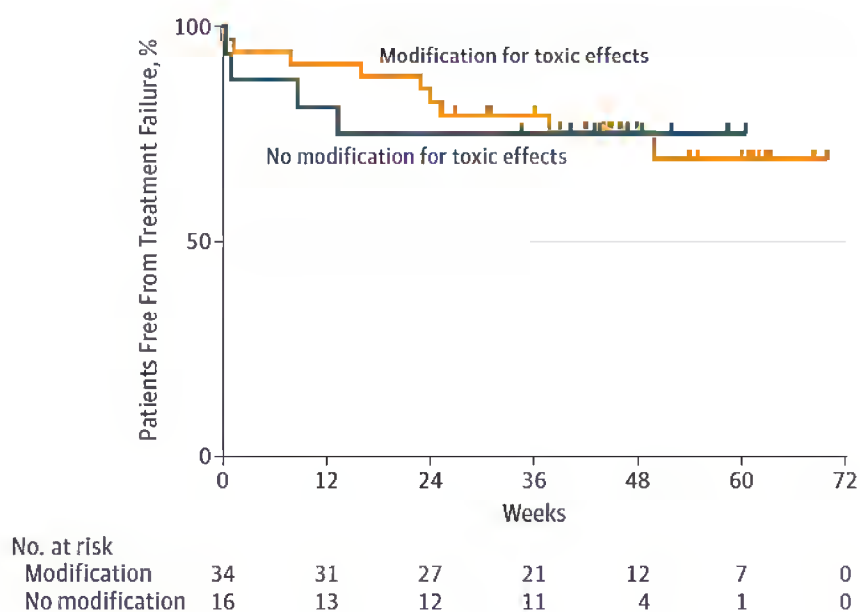
W badaniu oceniano czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), zdefiniowany jako odstęp pomiędzy pierwszym wlewem leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) do wystąpienia progresji choroby, zastosowania leczenia miejscowego lub leczenia innego niż inhibitory anty PD-L1 lub zgonu. Zdarzenia niepożądane były ocenione za pomocą Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Jako klinicznie znaczące zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zdefiniowano zdarzenia w stopniu ciężkości ≥ 2 lub zdarzenia stopnia 1 wymagające zastosowania leków sterydowych ogólnoustrojowo. Jako modyfikację leczenia zdefiniowano otrzymanie mniej niż 4 dawek leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) lub pominięcie monoterapii PD-1 z powodu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Minimalny okres obserwacji od otrzymania ostatniej dawki leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) wyniósł 6,7 miesiąca. 25 pacjentów (39%) otrzymało 4 dawki leczenia skojarzonego (NIVO+IPI), 18 pacjentów kontynuowało leczenie niwolumabem. Spośród pozostałych 39 pacjentów 11 (17%) otrzymało 3 dawki, 20 (31%) otrzymało 2 dawki, a 8 (13%) otrzymało 1 dawkę leczenia skojarzonego (NIVO+IPI). Mniej niż 4 dawki leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) otrzymało 31 (80%) pacjentów z powodu działania wystąpienia efektu toksycznego, 7 (11%) pacjentów z powodu progresji choroby i 1 (2%) z powodu zgonu. Ogółem 31 pacjentów (48%) nie otrzymało podtrzymującej terapii inhibitorami anty-PD-1. Wśród pacjentów, którzy otrzymali mniej niż 4 dawki leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) z powodu działania toksycznego, 17 (54%) otrzymało monoterapię anty-PD-1 (mediana dawek [zakres], 4 [1-16]).

U 58 spośród 64 pacjentów (91%) wystąpiło ≥ 1 istotne klinicznie zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (mediana [zakres], 2 [0-7]). U 38 (59%) z 64 wystąpiły zdarzenia w stopniu ciężkości 3-4. 46 spośród 64 pacjentów (72%) wymagało podania leków sterydowych ogólnoustrojowo. 40 pacjentów (63%) odbyło przynajmniej 1 wizytę na oddziale ratunkowym (zakres 0-5); 32 pacjentów (50%) odbyło wizytę w oddziale ratunkowym w związku ze zdarzeniem niepożądany o podłożu immunologicznym. Trzydziestu pacjentów (48%) wymagało ≥ 1 przyjęcia do szpitala (zakres, 0-4); 23 pacjentów (36%) wymagało przyjęcia do szpitala w związku ze zdarzeniem niepożądany o podłożu immunologicznym.

Podczas okresu obserwacji wynoszącego 14 miesięcy (mediana) wystąpiło 27 przypadków niepowodzenia leczenia. W grupie 50 pacjentów, którzy byli wolni od niepowodzenia leczenia po 12 tygodniach nie było różnicy między czasem do niepowodzenia leczenia (TTF) pomiędzy pacjentami, którzy przeszli modyfikację leczenia z powodu wystąpienia efektów toksycznych (n=34) a grupą, w której nie został zmieniony schemat dawkowania (n=16).

Wykres 33. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) u pacjentów, u których zmodyfikowano vs nie modyfikowano terapii z powodu wystąpienia efektów toksycznych, Shoushtari 2017 [44]



Tydzień 0 w tej analizie odpowiada 84. dniu terapii. Roczny wskaźnik niepowodzenia leczenia wyniósł 25% w obu grupach.

Analiza efektywności praktycznej NIVO+IPI wykazała wysoką skuteczność omawianej terapii w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a wyniki dostępnych badań wskazują na porównywalny względem prób klinicznych profil bezpieczeństwa. Podsumowując, terapia skojarzona NIVO+IPI stanowi w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem bardzo cenną opcję terapeutyczną.

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest terapia skojarzona zawierająca niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka skojarzonego stosowania preparatów Opdivo® i Yervoy®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania ww. produktów leczniczych skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 24.02.2020 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych: *European Medicines Agency (EMA)* [23], *Food and Drug Administration (FDA)* [24] i *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)* [25], a także *WHO Uppsala Monitoring Centre* [26].

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa dokonuje się identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) – jeśli są udostępnione, oraz wspomnianych powyżej urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA [23], FDA [24] oraz URPL [25].

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator lub populacja szersza niż wnioskowana) oraz badania retrospektywne w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, sprawozdaniach EPAR (EMA), a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [28].

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

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora.

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

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisanych na podstawie informacji zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Opdivo® oraz Yervoy® w oparciu o wyniki badania CA209-067 oraz CA209-069 i kohorty nr 8 w badaniu CA209-004 [28].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

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

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

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [28]

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

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

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

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

^C Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę

w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z niwolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa);

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

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

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

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

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

Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIVO+IPI

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

W związku z powyższym opracowano szczegółowy algorytm właściwego postępowania terapeutycznego w przypadku pojawienia się poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W oparciu o informacje przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ocenianych interwencji NIVO+IPI [28], **po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków.**

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

Tabela 32. Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® lub Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [28]

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego	Leczenie	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	NIVO lub NIVO+IPI	Zapalenie płuc w stopniu 2	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
		Zapalenie płuc w stopniu 3-4	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego	NIVO lub NIVO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu 2	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	NIVO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu 3 lub 4	Trwale odstawić leczenie.
Zapalenie wątroby	NIVO lub NIVO+IPI	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	NIVO lub NIVO+IPI	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu 3 lub 4	Trwale odstawić leczenie.

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego	Leczenie	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek	NIVO lub NIVO+IPI	Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu 2 lub 3	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
		Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu 4	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie	NIVO lub NIVO+IPI	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki w stopniu 2 lub 3. Niewydolność kory nadnerczy w stopniu 2, Cukrzyca w stopniu 3	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu kiedy nie występują objawy.
		Niedoczynność tarczycy w stopniu 4, nadczynność tarczycy w stopniu 4. Niedoczynność przysadki w stopniu 4, niewydolność kory nadnerczy w stopniu 3 lub 4 Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Wysypka	NIVO lub NIVO+IPI	Stopień 3 (wysypka pojawiająca się po raz pierwszy)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
		Stopień 4	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie mięśnia sercowego	NIVO lub NIVO+IPI	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów*
		Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne zdarzenia niepożądane	NIVO lub NIVO+IPI	Pojawiająca się po raz pierwszy w stopniu 3 Stopień 4 lub nawracające w stopniu 3, w stopniu 2 lub 3, które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; brak możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.	Trwale odstawić leczenie

Nasilenie zdarzeń niepożądanych ocenione zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)*; *U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest nieznane

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ipilimumabu [28]. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz

okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

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

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

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

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym [28].

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

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

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3 lub 4 niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

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

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

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

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4 niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3 i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek

kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3 obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

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

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

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

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3 lub 4 należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

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

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

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

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4 niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2 lub 3 należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

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

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

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

W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2 należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3 lub zagrażającej życiu (stopień 4) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej niedoczynności przysadki stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu (stopień IV) niedoczynności przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Wysypka pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3 należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4 trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady i niedoczynności przytarczyc.

W przypadku podejrzewania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ścisłe monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać (w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 2.) lub trwale odstawić (zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Immunosupresja systemowa

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu, ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumabu [28].

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 oraz inne enzymy metabolizujące leki. Przeprowadzono badanie interakcji lekowych ipilimumabu podawanego w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (dakarbazyną lub paklitaksel/karboplatyna), oceniające interakcje z izozymami cytochromu CYP u pacjentów z nieleczonym wcześniej zaawansowanym czerniakiem. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ipilimumabem a paklitaksel/karboplatyną, dakarbazyną lub jej metabolitem [28].

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>) [24], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, <https://www.ema.europa.eu/en>) [23], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [25] oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<https://www.who-umc.org/>) [26], w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych związanych z terapią NIVO+IPI. Data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2020 r.

Na stronach FDA odnaleziono informacje, iż do najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas terapii NIVO+IPI, występujących u $\geq 20\%$ pacjentów należały: wysypka, świąd, ból głowy, wymioty, zapalenie jelita grubego. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia (częstość $\geq 5\%$) należały: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych takie jak zwiększenie aktywności AIAT, AspAT, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy, jak również hiponatremia oraz limfopenia [31].

Zidentyfikowano również trzy typy zdarzeń niepożądanych z zakresu profilu bezpieczeństwa raportowano w ramach postmarketingowej oceny nivolumabu, tj. odwarstwienie siatkówki, utrata wzroku w znacznym stopniu oraz zespół lizy nowotworowej. Wymienione zdarzenia niepożądane notowano u pacjentów ze wszystkich grup pacjentów (wskazań), w których niwolumab jest stosowany, w tym w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutującego czerniaka. Brak jednocześnie danych, czy omawiane AEs wystąpiły we wnioskowanej populacji pacjentów [27].

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

W związku z powyższym CHMP uznał znaczące korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, które przewyższają ryzyko stosowania ocenianych interwencji i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE [32, 33].

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w dokumencie EPAR dla produktu leczniczego Opdivo, zdarzeniami niepożądanymi, które notowano najczęściej w trakcie stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem były występujące w większości w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: gorączka, zaburzenie pracy tarczycy, obniżenie apetytu, wymioty, zapalenie jelita grubego, ból brzucha, ból głowy i trudności w oddychaniu [29].

W ramach dokumentu EPAR dla produktu leczniczego Yervoy oprócz powyższych AEs raportowanych podczas terapii z udziałem niwolumabu+ipilimumab wymieniono również ból stawów [30].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [32].

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Ważnymi zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ów zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa. W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane ryzyka terapii skojarzonej NIVO+IPI.

Tabela 33. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo® w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy®

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie AEs w obrębie płuc	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Toksyczność płucna (w tym zatorowość płucna) prowadzącą do zgonu raportowano w trakcie terapii niwolumab+ipilimumab.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) może rozwinąć się lub rozwinąć jako następstwo radioterapii, chemoterapii lub częściowej resekcji płuc. Innymi czynnikami rozwojuILD to podeszły wiek, palenie papierosów oraz współistniejąca lub wcześniejsza infekcja płuc.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w zaleceniach: Adverse Reaction Management Guide oraz Patient Alert Card.
Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie jelita grubego	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Często notowano zapalenie jelita grubego w 3-4 stopniu nasilenia u pacjentów leczonych NIVO+IPI.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywna choroba zapalna płuc (IBD)
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w zaleceniach: Adverse Reaction Management Guide oraz Patient Alert Card.
Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zaburzenia endokrynologiczne	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Endokrynopatie notowano często u pacjentów stosujących skojarzone leczenie niwolumabu z ipilimumabem. Najczęściej raportowano niedoczynność tarczycy, rzadziej niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzycę i kwasicę ketonową.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne gruczołów dokrewnych mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w zaleceniach: Adverse Reaction Management Guide oraz Patient Alert Card.
Zidentyfikowane ryzyko stosowania: skórne zdarzenia niepożądane	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3-4) w obrębie skóry notowano częściej podczas terapii skojarzonej NIVO+IPI w porównaniu do niwolumabu stosowanego w monoterapii.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne autoimmunologiczne zaburzenia skóry
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w zaleceniach: Adverse Reaction Management Guide oraz Patient Alert Card.

Planowane i trwające badania oceniające efektywność produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w terapii skojarzonej z produktem Yervoy® po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu

Badaniami efektywności klinicznej, które stanowią warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w populacji pacjentów z IIIb/c lub IV stadium czerniaka są: próby CA209038, CA209067 i CA209069, oceniające wartość biomarkerów jako punktów końcowych do oceny skuteczności omawianych substancji. Ocenę tą dokonuje się przy użyciu metod immunohistochemicznych (IHC) lub genetycznych.

Na stronach URPLWMIpB oraz WHO UMC nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Opdivo® stosowany w skojarzeniu z lekiem Yervoy®.

6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 4 próby kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej NIVO+IPI u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry w III lub IV stopniu zaawansowania:

- analiza *post-hoc* do badania *CheckMate 069 (Hodi 2016)*;
- badanie *CA 209-004 (Wolchok 2013)*;
- badanie *CheckMate 511 (Lebbe 2019)*;
- badanie *CheckMate 204 (Tawbi 2019)*.

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

6.4.1. Analiza *post-hoc* do badania *CheckMate 069 (Hodi 2016)*

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa zdecydowano się włączyć wyniki badania *CheckMate 069*, którego wyniki po 1-roczej obserwacji (punkt odcięcia: 30 stycznia 2015) przedstawiono w publikacji *Postow 2015* [37], a po 2 letniej medianie obserwacji (punkt odcięcia: 29 lutego 2016) zamieszczono w publikacji *Hodi 2016* [38] oraz w prezentacji *Hodi 2016* przedstawionej w czasie konferencji ASCO w 2016 roku [39].

Badanie *CheckMate 069* jest randomizowaną próbą kliniczną, z podwójnym zaślepieniem (*podtyp IIA*), do której zakwalifikowano 95 pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną NIVO+IPI (finalnie 1 pacjent nie

otrzymał leczenia, ze względu na nie spełnianie kryteriów włączenia w momencie rozpoczęcia terapii przydzielonymi interwencjami) oraz 47 pacjentów, u których zastosowano ipilimumab.

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

Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO+IPI, przedstawione w publikacji *Hodi 2016*, zestawiono poniżej.

Tabela 34. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO+IPI w badaniu *CheckMate 069 (Hodi 2016)*

Zdarzenia niepożądane	NIVO+IPI [N=94] n (%)				
	N	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Ogółem	94	34 (35)	41 (44)	10 (11)	1 (1)*
Zdarzenia niepożądane raportowane u ≤10% pacjentów					
Wysypka	94	36 (38)	4 (4)	0	0
Świąd	94	37 (39)	1 (1)	0	0
Wysypka grudkowo-plamista	94	12 (13)	3 (3)	0	0
Biegunka	94	33 (35)	8 (9)	1 (1)	0
Nudności	94	19 (20)	8 (9)	1 (1)	0
Zapalenie jelita grubego	94	5 (5)	11 (12)	1 (1)	0
Ból brzucha	94	12 (13)	0	0	0
Wymioty	94	11 (12)	1 (1)	0	0
Zmęczenie	94	29 (31)	4 (4)	1 (1)	0
Gorączka	94	14 (15)	2 (2)	1 (1)	0
Dreszcze	94	11 (12)	0	0	0
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	94	19 (20)	7 (7)	0	0
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	94	14 (15)	8 (9)	2 (2)	0
Podwyższony poziom lipazy	94	8 (9)	5 (5)	4 (4)	0
Podwyższony poziom amylazy	94	9 (10)	1 (1)	1 (1)	0
Ból głowy	94	11 (12)	2 (2)	0	0
Niedoczynność tarczycy	94	16 (17)	0	0	0
Zapalenie przysadki	94	10 (11)	2 (2)	0	0

Zdarzenia niepożądane	NIVO+IPI [N=94] n (%)				
	N	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Kaszel	94	10 (11)	0	0	0
Obniżony apetyt	94	11 (12)	0	0	0
Bóle mięśni	94	9 (10)	0	0	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
Ogółem	94	6 (6)	23 (25)	5 (5)	1 (1)

*Zgon z powodu arytmii komorowej wystąpił w okresie raportowania bezpieczeństwa według protokołu, tj. do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku. Dwa inne zgony wystąpiły poza okresem raportowania okna bezpieczeństwa: jeden u pacjenta, który był w trakcie klinicznej poprawy po zapaleniu płuc i miał jatrogenną odma opłucnową (69 dni po ostatnim leczeniu) i jeden u pacjenta z niedoczynnością przysadki z niedoborem kortyzolu i kryzysem nadnerczy (87 dni po ostatnim leczeniu).

Odsetek zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia związanych z leczeniem wynosił 92% (86 z 94 pacjentów) w grupie pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną NIVO+IPI. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w tej grupie pacjentów były (powyżej 35%):

- biegunka: 42/94 pacjentów (45%);
- wysypka: 40/94 (43%);
- świąd: 38/94 (40%);
- zmęczenie: 34/94 (36%).

Zdarzenia niepożądane w 3–4 stopniu nasilenia związane z leczeniem wystąpiły u 51 pacjentów (54%), u których zastosowano terapię skojarzoną NIVO+IPI i doprowadziły do przerwania leczenia u 28 pacjentów (30%). Poważne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem w grupie NIVO+IPI wystąpiły u 34 (36%) pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3–4 stopnia związanymi z leczeniem w grupie NIVO+IPI były (powyżej 8%):

- zapalenie jelita grubego: 12/94 (13%);
- podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej: 10/94 (11%);
- biegunka: 9/94 (10%);
- nudności: 9/94 (10%);
- podwyższona lipaza: 9/94 (10%).

Łącznie 35 (37%) leczonych pacjentów w grupie NIVO+IPI zmarło do ostatniego odcięcia danych, przy czym 25 z 35 pacjentów (71%) zmarło z powodu postępu choroby. Badacze przypisali trzy zgony zdarzeniom niepożądanym związanym z leczeniem w grupie NIVO+IPI. Zgon z powodu arytmii komorowej wystąpił w okresie raportowania bezpieczeństwa według protokołu, tj. do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku. Dwa inne zgony wystąpiły poza okresem raportowania bezpieczeństwa: jeden u pacjenta, który był w trakcie klinicznej poprawy po zapaleniu płuc i miał jatrogenną odma opłucnową (69 dni po ostatnim leczeniu) i jeden u pacjenta z niedoczynnością przysadki z niedoborem kortyzolu i kryzysem nadnerczy (87 dni po ostatnim leczeniu). Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnej przyczynie immunologicznej wystąpiły u 83 [88%] z 94 pacjentów w grupie NIVO+IPI.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów (grupa NIVO+IPI) utraconych z leczenia ogółem oraz w podziale na przyczyny, które zanotowano w trakcie 2-letniego okresu obserwacji w ramach badania *CheckMate 069*.

Tabela 35. Utrata pacjentów z leczenia – *CheckMate 069 (Hodi 2016)*

Parametr	Interwencja	N	n (%)*
Ogółem			74 (78,7)
Zdarzenia niepożądane			44 (46,8)
Progresja choroby			16 (17,0)
AEs niezwiązane z leczeniem			7 (7,4)
Wnioskowanie o wycofanie z leczenia	NIVO+IPI	94	4 (4,3)
Wycofanie zgody			1 (1,1)
Inne			1 (1,1)
Nie raportowano			1 (1,1)

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych

W badaniu *CheckMate 069* z leczenia utracono 78,8% pacjentów z ramienia NIVO+IPI. Najczęstszymi przyczynami utraty pacjentów z leczenia były zdarzenia niepożądane (~47%), progresja choroby (17%) oraz AEs niezwiązane z leczeniem (7%).

W prezentacji *Hodi 2016*, którą przedstawiono podczas konferencji ASCO w 2016 i która została udostępniona przez klienta, została przedstawiona analiza *post-hoc* do badania *CheckMate 069 (Hodi 2016)*, polegająca na ocenie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI, którzy zostali utraceni z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w porównaniu z populacją wszystkich pacjentów losowo zakwalifikowanych do badania, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane podczas dłuższego okresu obserwacji wynoszącego minimum 2 lata (punkt odcięcia: luty 2016r.).

Spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania *CheckMate 069* leczonych NIVO+IPI, częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi 37% (35/95).

Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO+IPI, prowadzących do wycofania z terapii, w porównaniu z odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły niniejsze zdarzenia niepożądane zestawiono poniżej.

Tabela 36. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem NIVO+IPI, prowadzących do wycofania z terapii w porównaniu z odsetkami pacjentów, u których poszczególne zdarzenia wystąpiły w badaniu *CheckMate 069 (Hodi 2016)*

Zdarzenia niepożądane*	Nasilenie zdarzeń niepożądanych	Odsetek pacjentów utraconych z powodu AE związanych z leczeniem, % [N=35]	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE, % [N=94]
Ogółem	Stopień 1-5	86	88
	Stopień 3-4	71	45
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Stopień 1-5	63	49
	Stopień 3-4	46	20
Biegunka	Stopień 1-5	51	45

Zdarzenia niepożądane*	Nasilenie zdarzeń niepożądanych	Odsetek pacjentów utraconych z powodu AE związanych z leczeniem, % [N=35]	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE, % [N=94]
	Stopień 3-4	23	10
Zapalenie jelita grubego	Stopień 1-5	34	18
	Stopień 3-4	29	13
Zaburzenia wątroby	Stopień 1-5	40	32
	Stopień 3-4	20	13
Zwiększenie aktywności ALAT	Stopień 1-5	31	26
	Stopień 3-4	17	11
Zwiększenie aktywności AspAT	Stopień 1-5	31	28
	Stopień 3-4	14	7
Zaburzenia skóry	Stopień 1-5	74	73
	Stopień 3-4	11	9
Wysypka	Stopień 1-5	31	43
	Stopień 3-4	6	4
Świąd	Stopień 1-5	37	40
	Stopień 3-4	0	1
Zaburzenia endokrynologiczne	Stopień 1-5	29	31
	Stopień 3-4	6	5
Niedoczynność tarczycy	Stopień 1-5	17	17
	Stopień 3-4	6	0
Zapalenie przysadki mózgowej	Stopień 1-5	9	13
	Stopień 3-4	0	2
Zaburzenia w zakresie płuc	Stopień 1-5	9	11
	Stopień 3-4	6	2
Zapalenie płuc	Stopień 1-5	9	10
	Stopień 3-4	6	2
Zaburzenia nerek	Stopień 1-5	3	3
	Stopień 3-4	3	1
Zwiększenie stężenia kreatyniny	Stopień 1-5	3	2
	Stopień 3-4	3	1

*Zdarzenia niepożądane analizowano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku

Rodzaj oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych w długim okresie obserwacji jest zbliżony z bezpieczeństwem stosowania NIVO+IPI w krótszym okresie obserwacji przedstawionym w publikacji *Postow 2015* (minimum 11-miesięczny okres obserwacji). Podczas analizy *post-hoc* nie odnotowano żadnych dodatkowych przypadków zgonów związanych z terapią NIVO+IPI, oprócz trzech, które wystąpiły w krótszym okresie obserwacji, uwzględnionych w publikacji *Postow 2015*.

Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (46%), zapalenie jelita grubego (29%) i biegunka (23%).

Dane dotyczące odsetka zdarzeń niepożądanych wyleczonych za pomocą leków modulujących układ odpornościowy (ang. *immune modulating medication*, IMM) oraz czasu do rozwiązania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 37. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO+IPI, które wyleczono za pomocą leków modulujących układ odpornościowy, u pacjentów utraconych z powodu AE, oraz u wszystkich pacjentów u których wystąpiły AE w badaniu *CheckMate 069 (Hodi 2016)*

Zdarzenia niepożądane wyleczone za pomocą IMM	Nasilenie zdarzeń niepożądanych	Odsetek pacjentów utraconych z powodu AE związanych z leczeniem, % [N=35]	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE, % [N=94]
Wyleczone zdarzenia niepożądane			
Zaburzenia skórne	Stopień 1-5	100	78
	Stopień 3-5	100	88
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Stopień 1-5	94	96
	Stopień 3-5	93	94
Zaburzenia wątroby	Stopień 1-5	100	100
	Stopień 3-5	100	100
Zaburzenia endokrynologiczne	Stopień 1-5	0	15
	Stopień 3-5	0	25
Zaburzenia płucne	Stopień 1-5	100	100
	Stopień 3-5	100	100
Czas do wyleczenia zdarzenia niepożądanego w tygodniach, mediana (95% CI)			
Zaburzenia skórne	Stopień 1-5	12 (4;26)	15 (7;31)

Zdarzenia niepożądane wyleczone za pomocą IMM	Nasilenie zdarzeń niepożądanych	Odsetek pacjentów utraconych z powodu AE związanych z leczeniem, % [N=35]	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE, % [N=94]
	Stopień 3-5	8 (1;24)	5 (1; 24)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Stopień 1-5	4 (1;7)	4 (3;7)
	Stopień 3-5	4 (1; 11)	4 (1; 11)
Zaburzenia wątroby	Stopień 1-5	6 (2;16)	8 (3; 12)
	Stopień 3-5	3 (1; 16)	8 (3; 12)
Zaburzenia endokrynologiczne	Stopień 1-5	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto
	Stopień 3-5	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto
Zaburzenia płucne	Stopień 1-5	4 (0;9)	4 (0; 7)
	Stopień 3-5	5 (0;9)	5 (0;9)
Zaburzenia nerkowe	Stopień 1-5	1 (nie osiągnięto)	0,4 (0;1)
	Stopień 3-5	1 (nie osiągnięto)	1 (nie osiągnięto)

Dzięki zastosowaniu czynników modulujących odporność większość (>85%) zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 zostało wyleczonych. Mediana czasu do wyleczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów utraconych z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-5 wynosiła od 1 tygodnia (zaburzenia nerkowe) do 8 tygodni (zaburzenia skórne). Jednak większość zdarzeń endokrynnych nie została uznana przez badaczy za wyleczone, nawet jeśli była dobrze kontrolowana, ze względu na konieczność długoterminowego stosowania hormonów.

6.4.2. Badanie CA 209-004

Celem badania I fazy CA 209-004 [40, 41, 42] była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa niwolumabu oraz ipilimumabu, stosowanych w różnych dawkach w skojarzeniu lub w formie sekwencji (8 kohort). Mając na uwadze cel badania oraz stosowane interwencje, badanie nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT badanie CA 209-004 (Wolchok 2013) określono jako IVC.

Ze względu na fakt, iż interwencję ocenianą stanowi terapia skojarzona NIVO+IPI, ocenę bezpieczeństwa interwencji przeprowadzono z uwzględnieniem pacjentów zakwalifikowanych do terapii skojarzonej NIVO+IPI stosowanych w różnych dawkach (kohorta 1-5) oraz wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego zawierającego niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała łącznie z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg, po którym zastosowano monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała (kohorta 8).

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

Tabela 38. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wśród pacjentów stosujących NIVO+IPI (CA 209-004)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Kohorta 1-3*	Kohorta 8**
Ogółem w stopniu 1-4 (%)	93	90
Ogółem w stopniu 3-4 (%)	53	39
Wysypka w stopniu 1-4 (%)	55	64
Świąd w stopniu 1-4 (%)	47	51
Zmęczenie w stopniu 1-4 (%)	38	bd [^]
Biegunka w stopniu 1-4 (%)	34	39
Nudności w stopniu 1-4 (%)	21	bd [^]
Gorączka w stopniu 1-4 (%)	21	bd [^]
Zwiększona aktywność AspAT w stopniu 1-4 (%)	21	10
Zwiększona aktywność AIAT w stopniu 1-4 (%)	21	11

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

**Kohorta 8 (NIVO 1,0 mg/kg + IPI 3,0 mg/kg), następnie NIVO w dawce 3 mg/kg

[^] brak danych

Zastosowanie NIVO w dawce 1 mg/kg/mc. wraz z IPI w dawce 3mg/kg/mc. związane jest ze znacznie niższą niż grupie kontrolnej (kohorty 1-3) częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w stopniu 3-4 (39% vs 53%), jak również częstością występowania zwiększonej aktywności AspAT oraz AIAT (10-11% vs 21%).

Ponadto, należy podkreślić, iż wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI (kohorta 8) odsetek pacjentów, u których obserwowano 1- roczne przeżycie całkowite jest wysoki i wynosi 75%. Mediany dotyczące przeżycia całkowitego (OS) podczas 2 i 3 letniej obserwacji w ocenianej kohorcie pacjentów nie zostały osiągnięte.

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż stosowanie zalecanego w CHPL dawkowania tj. NIVO w dawce 1 mg/kg/mc. wraz z IPI w dawce 3 mg/kg masy ciała, następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg stanowi optymalną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w 3 lub 4 stopniu zaawansowania.

6.4.3. Badanie CheckMate 511

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]. Pełną charakterystykę badania przedstawiono w rozdziale w załączniku Charakterystyka badań związanych do przeglądu.

Tabela 39. Bezpieczeństwo – badanie CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%) [95% CI]	Różnica, % (95% CI)	Wartość p	
Współczynnik wystąpienia AEs w 3-5 stopniu nasilenia związane z leczeniem	NIVO3+IP1I	180	61 (33,9) [27,0; 41,3]	-14,4 (-24,5; -4,3)	0,006	
	NIVO1+IP1I3	178	86 (48,3) [40,8; 55,9]			
Punkt końcowy	Interwencja	N <th>n (%)</th> <th>OR (95% CI)*</th> <th>NNT (95% CI)*</th> <th>Wartość p*</th>	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	Ogółem	180	154 (85,6)	0,39 (0,19; 0,82)	13 (7; 50)	0,012
AEs związane z leczeniem	NIVO3+IP1I	180	60 (33,3)	0,54 (0,35; 0,82)	7 (5; 21)	0,004
	NIVO1+IP1I3	178	86 (48,3)			
Stopień 5	NIVO3+IP1I	180	1 (0,6)#	Peto 7,31 (0,15; 368,32)	nd	0,320
	NIVO1+IP1I3	178	0 (0)			
Ogółem	NIVO3+IP1I	180	86 (47,8)	0,53 (0,35; 0,80)	7 (4; 19)	0,003
	NIVO1+IP1I3	178	113 (63,5)			
Ciężkie AEs	NIVO3+IP1I	180	61 (33,9)	0,56 (0,37; 0,86)	8 (5; 27)	0,008
	NIVO1+IP1I3	178	85 (47,8)			
Stopień 5	NIVO3+IP1I	180	6 (3,3)	2,01 (0,50; 8,17)	nd	0,328
	NIVO1+IP1I3	178	3 (1,7)			
Zgony	NIVO3+IP1I	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,11)	nd	0,498
	NIVO1+IP1I3	178	1 (0,6)*			

AEs związane z leczeniem prowadzące do utraty pacjentów z leczenia	Ogółem	NIVO3+IP1	180	43 (23,9)	0,63 (0,40; 1,01)	nd	0,053
		NIVO1+IP3	178	59 (33,1)			
Stopień 3-4	Ogółem	NIVO3+IP1	180	30 (16,7)	0,53 (0,32; 0,88)	10 (6; 43)	0,014
		NIVO1+IP3	178	49 (27,5)			
Stopień 5	Ogółem	NIVO3+IP1	180	1 (0,6)	Peto	nd	0,320
		NIVO1+IP3	178	0 (0)	7,31 (0,15; 368,32)		
Biegunka	Ogółem	NIVO3+IP1	180	47 (26,1)	0,79 (0,50; 1,25)	nd	0,316
		NIVO1+IP3	178	55 (30,9)			
Stopień 3-4	Ogółem	NIVO3+IP1	180	5 (2,8)	0,43 (0,15; 1,28)	nd	0,129
		NIVO1+IP3	178	11 (6,2)			
Zmęczenie	Ogółem	NIVO3+IP1	180	44 (24,4)	1,15 (0,71; 1,89)	nd	0,570
		NIVO1+IP3	178	39 (21,9)			
Stopień 3-4	Ogółem	NIVO3+IP1	180	1 (0,6)	0,99 (0,06; 15,93)	nd	0,994
		NIVO1+IP3	178	1 (0,6)			
Świąd	Ogółem	NIVO3+IP1	180	43 (23,9)	0,88 (0,54; 1,41)	nd	0,583
		NIVO1+IP3	178	47 (26,4)			
Stopień 3-4	Ogółem	NIVO3+IP1	180	1 (0,6)	Peto	nd	0,320
		NIVO1+IP3	178	0 (0)	7,31 (0,15; 368,32)		
Wysypka	Ogółem	NIVO3+IP1	180	31 (17,2)	0,58 (0,35; 0,97)	11 (6; 149)	0,036
		NIVO1+IP3	178	47 (26,4)			
Stopień 3-4	Ogółem	NIVO3+IP1	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,11)	nd	0,498
		NIVO1+IP3	178	1 (0,6)			
Astenia	Ogółem	NIVO3+IP1	180	29 (16,1)	0,62 (0,37; 1,05)	nd	0,077
		NIVO1+IP3	178	42 (23,6)			

Stopień 3-4	NIVO3+IP1	180	0 (0)	Peto	0,13 (0,01; 1,28)	nd	0,081
	NIVO1+IP3	178	3 (1,7)				
Ogółem	NIVO3+IP1	180	25 (13,9)		0,64 (0,36; 1,11)	nd	0,113
	NIVO1+IP3	178	36 (20,2)				
Niedoczynn ość tarczycy	NIVO3+IP1	180	0 (0)	Brak zdarzeń – nie ma różnic pomiędzy grupami			
	NIVO1+IP3	178	0 (0)				
Nudności	NIVO3+IP1	180	32 (12,2)		0,95 (0,56; 1,63)	nd	0,852
	NIVO1+IP3	178	33 (18,5)				
Stopień 3-4	NIVO3+IP1	180	0 (0)		0,09 (0,005; 1,59)	nd	0,100
	NIVO1+IP3	178	5 (2,8)				
Ogółem	NIVO3+IP1	180	19 (10,6)		0,56 (0,30; 1,03)	nd	0,064
	NIVO1+IP3	178	31 (17,4)				
Nadczynność tarczycy	NIVO3+IP1	180	0 (0)	Peto	0,13 (0,01; 1,28)	nd	0,081
	NIVO1+IP3	178	3 (1,7)				
Ogółem	NIVO3+IP1	180	19 (10,6)		0,99 (0,50; 1,94)	nd	0,971
	NIVO1+IP3	178	19 (10,7)				
Obniżenie apetytu	NIVO3+IP1	180	0 (0)	Peto	0,13 (0,01; 1,28)	nd	0,081
	NIVO1+IP3	178	3 (1,7)				
Ogółem	NIVO3+IP1	180	19 (10,6)		1,79 (0,83; 3,88)	nd	0,140
	NIVO1+IP3	178	11 (6,2)				
Bielactwo	NIVO3+IP1	180	0 (0)	Brak zdarzeń – nie ma różnic pomiędzy grupami			
	NIVO1+IP3	178	0 (0)				
Stopień 3-4	NIVO3+IP1	180	16 (8,9)		0,45 (0,25; 0,84)	12 (7; 49)	0,013
	NIVO1+IP3	178	32 (18,0)				
Wzrost poziomu ALT	NIVO3+IP1	180	16 (8,9)				
	NIVO1+IP3	178	32 (18,0)				

Stoپیء 3-4	NIVO3+PI1	180	3 (1,7)						
	NIVO1+PI3	178	8 (4,5)						0,36 (0,09; 1,38)
Ogółem	NIVO3+PI1	180	14 (7,8)						
	NIVO1+PI3	178	27 (15,2)						0,47 (0,24; 0,93)
Wzrost poziomu AST									14 (8; 121)
Stoپیء 3-4	NIVO3+PI1	180	1 (0,6)						
	NIVO1+PI3	178	5 (2,8)						0,19 (0,02; 1,67)
Ogółem	NIVO3+PI1	180	14 (7,8)						
	NIVO1+PI3	178	35 (19,7)						0,35 (0,18; 0,67)
Gorączka									9 (6; 21)
Stoپیء 3-4	NIVO3+PI1	180	0 (0)						
	NIVO1+PI3	178	2 (1,1)						0,20 (0,01; 4,10)
Ogółem	NIVO3+PI1	180	13 (7,2)						
	NIVO1+PI3	178	25 (14,0)						0,48 (0,24; 0,96)
Ból głowy									15 (8; 213)
Stoپیء 3-4	NIVO3+PI1	180	0 (0)						
	NIVO1+PI3	178	0 (0)						Brak zdarzeń – nie ma różnic pomiędzy grupami
Ogółem	NIVO3+PI1	180	11 (6,1)						
	NIVO1+PI3	178	21 (11,8)						0,49 (0,23; 1,04)
Suchość w ustach									nd
Stoپیء 3-4	NIVO3+PI1	180	1 (0,6)						
	NIVO1+PI3	178	1 (0,6)						Peto 0,99 (0,06; 15,87)
Ogółem	NIVO3+PI1	180	9 (5,0)						
	NIVO1+PI3	178	22 (12,4)						0,37 (0,17; 0,84)
Wymioty									14 (8; 64)
Stoپیء 3-4	NIVO3+PI1	180	1 (0,6)						
	NIVO1+PI3	178	3 (1,7)						0,33 (0,03; 3,16)
Ogółem	NIVO3+PI1	180	61 (33,9)*						
	NIVO1+PI3	178	78 (43,8)*						0,66 (0,43; 1,01)
Ogółem									nd
									0,054

Progresja choroby	NIVO3+IP1	180	21 (11,7)*	0,99 (0,52; 1,88)	nd	0,97
	NIVO1+IP3	178	21 (11,8)*			
Toksyeczność badanych leków	NIVO3+IP1	180	31 (17,2)	0,53 (0,32; 0,88)	10 (6; 45)	0,015
	NIVO1+IP3	178	50 (28,1)			
Utrata pacjentów z leczenia ogółem oraz przyczyny	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z badanym lekiem	180	7 (3,9)*	2,36 (0,60; 9,28)	nd	0,219
	Wzwanie do wycofania z badania	178	3 (1,7)*	0,49 (0,04; 5,47)	nd	0,564
Wycofanie zgody na udział w badaniu	NIVO3+IP1	180	1 (0,6)*	0,49 (0,04; 5,47)	nd	0,564
	NIVO1+IP3	178	2 (1,1)*			
Punkt końcowy	Interwencja	N	Czas do wystąpienia AEs, mediana (zakres), tyg.	n (%) pts z wyleczeniem treatment-related AEs	Czas do wyleczenia AEs, mediana (95% CI), tygodnie	
AEs skórne związane z leczeniem	Ogółem	79	5,1 (0,1; 68,3)	37 (46,8)	NR (14,3; NR)	
	NIVO1+IP3	94	2,4 (0,1; 72,1)	51 (54,3)	24,1 (11,9; NR)	
	NIVO3+IP1	5	28,3 (2,4; 79,3)	1 (20,0)	NR (1,1; NR)	
Stopień 3-5	NIVO1+IP3	1	3,0	1 (100,0)	1,9	
AEs żołądkowo-jelitowe związane z leczeniem	Ogółem	52	6,1 (0,3; 79,9)	51 (98,1)	1,8 (1,0; 2,4)	
	NIVO1+IP3	57	3,9 (0,1; 32,3)	54 (94,7)	3,0 (2,0; 4,0)	
	NIVO3+IP1	11	6,4 (1,3; 10,4)	11 (100)	1,7 (0,6; 2,0)	
Stopień 3-5	NIVO1+IP3	19	7,7 (1,1; 17,9)	18 (94,7)	3,0 (1,4; 3,1)	
AEs endokrynologiczne związane z leczeniem	Ogółem	50	6,1 (0,3; 27,3)	15 (30,0)	NR	
	NIVO1+IP3	85	6,0 (0,1; 71,1)	34 (40,0)	NR (31,3; NR)	
	NIVO3+IP1	5	8,3 (3,9; 19,4)	2 (40,0)	NR (1,3; NR)	
Stopień 3-5	NIVO3+IP1	5	8,3 (3,9; 19,4)	2 (40,0)	NR (1,3; NR)	

AEs wątrobowe związane z leczeniem	Ogółem	NIVO1+IP13	13	9,0 (3,1; 43,6)	6 (46,2)	19,7 (1,9; NR)
		NIVO3+IP11	29	9,0 (2,7; 85,1)	24 (82,8)	8,2 (4,7; 13,0)
		NIVO1+IP13	60	6,1 (1,0; 87,6)	50 (83,3)	6,1 (4,1; 8,4)
	Stopień 3-5	NIVO3+IP11	13	9,0 (2,7; 39,7)	11 (84,6)	8,3 (3,1; 13,4)
		NIVO1+IP13	29	9,0 (1,3; 69,1)	25 (86,2)	4,1 (3,0; 10,7)
AEs płucne związane z leczeniem	Ogółem	NIVO3+IP11	10	15,4 (1,6; 53,3)	10 (100,0)	2,8 (0,7; 14,3)
		NIVO1+IP13	5	9,1 (6,6; 57,0)	4 (80,0)	3,0 (0,3; NR)
	Stopień 3-5	NIVO3+IP11	4	15,4 (6,3; 19,6)	4 (100,0)	1,2 (0,9; 14,3)
		NIVO1+IP13	1	6,9	1 (100,0)	3,0
		NIVO3+IP11	6	15,7 (4,3; 35,3)	5 (83,3)	6,9 (4,6; NR)
AEs w obrębie nerek związane z leczeniem	Ogółem	NIVO1+IP13	10	8,7 (2,3; 83,1)	7 (70,0)	1,3 (0,4; NR)
	Stopień 3-5	NIVO3+IP11	2	15,7 (12,0; 19,4)	2 (100,0)	6,5 (5,7; 7,3)
		NIVO1+IP13	2	5,1 (3,0; 7,1)	2 (100)	1,3 (0,4; 2,1)

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; #rabdomioliza i autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego; NR – nie osiągnięto

W badaniu *CheckMate 511* u ~1/3 pacjentów w grupie NIVO 3 mg/kg+PI1 1 mg/kg oraz u blisko połowy objętych terapią NIVO 1 mg/kg+PI1 3 mg/kg raportowano zdarzenia niepożądane w 3-5 stopniu nasilenia związane z leczeniem. U ok. 48 % chorych w ramieniu NIVO3+IP11 oraz u 63% w grupie NIVO1+IP13 odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. W trakcie badania *CheckMate 511* odnotowano 1 zgon (w grupie NIVO1+IP13). Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia prowadzące do utraty pacjentów z leczenia występowały z częstotścią ~17% w ramieniu NIVO3+IP11 oraz 27% w grupie NIVO1+IP13. Najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem, w 3-4 stopniu nasilenia były: biegunka, wzrost poziomu ALT i AST oraz nudności. Zanotowano wysokie odsetki wyleczeń zdarzeń niepożądanych. Reasumując, wyniki próby klinicznej *CheckMate 511* wskazują na dobry profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab.

6.4.4. Badanie *CheckMate 204 - Tawbi 2019*

Badanie *CheckMate 204* [36] to wielośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2, przeprowadzone w schemacie otwartym (*open label*), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji pacjentów z czerniakiem i nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu.

Główne kryterium włączenia stanowiła potwierdzona histologicznie diagnoza czerniaka i obecność ≥ 1 mierzalnego przerzutu do mózgu, niepoddanego wcześniej napromieniowaniu. Dopuszczalne było przeprowadzenie stereotaktycznej radiochirurgii i wycięcie do 3 zmian, przynajmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia przewidzianego protokołem. Do badania włączono 101 pacjentów. Ocenie poddano 94, których czas obserwacji był dłuższy niż 6 miesięcy (minimalny czas follow-up to 6 miesięcy). Pacjenci otrzymywali dożylnie niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, cztery dawki (faza indukcji), a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza konsolidacji). Leczenie kontynuowane przez maksymalnie 24 miesiące lub do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta. Pacjenci, u których w trakcie fazy indukcji wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkości 3 lub 4 mogli kontynuować leczenie w fazie konsolidacji (monoterapia niwolumabem) w przypadku gdy zdarzenia niepożądane ustąpiły i nie było konieczności dalszego podawania leków immunosupresyjnych.

Charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów oraz punktów końcowych przedstawiono w Załączniku w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa ocenianej interwencji zaczerpnięte z badania *CheckMate 204* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*treatment related adverse events, TRAE*), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, którzy mieli jedno lub więcej zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3 lub 4 (*Tawbi 2018*) [36]

	Częstość występowanie zdarzeń niepożądanych	
	w dowolnym stopniu ciężkości n (%)	w stopniu ciężkości 3 lub 4 n (%)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	90 (96)	52 (55)
Zmęczenie	45 (48)	4 (4)
Podwyższony poziom ALT	35 (37)	15 (16)
Wysypka plamisto-grudkowa	34 (36)	7 (7)
Biegunka	33 (35)	6 (6)
Podwyższony poziom AST	32 (34)	14 (15)
Nudności	26 (28)	2 (2)
Bóle głowy	21 (22)	3 (3)
Niedoczynność tarczycy	20 (21)	1 (1)
Zmniejszenie apetytu	16 (17)	1 (1)
Podwyższony poziom lipaz	14 (15)	8 (9)
Nadczynność tarczycy	12 (13)	3 (3)
Wymioty	12 (13)	2 (2)

Częstość występowanie zdarzeń niepożądanych		
	w dowolnym stopniu ciężkości n (%)	w stopniu ciężkości 3 lub 4 n (%)
Podwyższony poziom amylaz	11 (12)	6 (6)
Zapalenie przysadki	11 (12)	5 (5)
Zapalenie płuc	8 (9)	2 (2)
Wysypka	8 (9)	2 (2)
Anemia	8 (9)	1 (1)
Zapalenie jelita grubego	/ (/)	/ (/)
Ból brzucha	7 (7)	1 (1)
Niewydolność nadnerczy	6 (6)	1 (1)
Zwiększony poziom bilirubiny we krwi	6 (6)	1 (1)
Hiponatremia	5 (5)	1 (1)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	25 (27)	19 (20)

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu ciężkości, które zostały sklasyfikowane przez badacza za mające związek z leczeniem raportowano u 90 pacjentów (96%), natomiast zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkości 3 lub 4, które zostały sklasyfikowane przez badacza za mające związek z leczeniem notowano u 52 pacjentów (55%). Najczęstszym ze zdarzeń w stopniu ciężkości 3 lub 4 był wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (16%) lub aminotransferazy asparaginianowej (15%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia ciężkości doprowadziły do przerwania leczenia 25 pacjentów (27%), natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3 lub 4 doprowadziły do przerwania leczenia 19 pacjentów (20%).

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym, Tawbi 2018 [36]

Częstość występowanie zdarzeń niepożądanych		
	w dowolnym stopniu ciężkości n (%)	w stopniu ciężkości 3 lub 4 n (%)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	34 (36,2)	7 (7,4)
Ból głowy	21 (22,3)	3 (3,2)
Parestezja	4 (4,3)	0
Zaburzenia smaku	3 (3,2)	0
Obrzęk mózgu	2 (2,1)	2 (2,1)
Krwotok wewnątrzczaszkowy	2 (2,1)	1 (1,1)
Afazja	2 (2,1)	0

Częstość występowanie zdarzeń niepożądanych		
	w dowolnym stopniu ciężkości n (%)	w stopniu ciężkości 3 lub 4 n (%)
Drgawki	2 (2,1)	0
Omdlenie	1 (1,1)	1 (1,1)
Zawroty głowy	1 (1,1)	0
Drżenie	1 (1,1)	0

Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które miały wpływ na ośrodkowy układ nerwowy wystąpiły u 34 pacjentów (36%), natomiast niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3 lub 4 wystąpiły u 7 pacjentów (7%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w dowolnym stopniu ciężkości stanowiły bóle głowy (21 pacjentów [22%]), a 3 pacjentów (3%) wystąpił ból głowy w stopniu ciężkości 3 lub 4. Inne związane z leczeniem neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 stanowił obrzęk mózgu (2 pacjentów [2%]), krwotok śródczaszkowy, (1 pacjent [1%]), obwodowa neuropatia ruchowa (1 [1%]) i omdlenie (1 [1%]).

Zgłoszono jeden przypadek nieodwracalnej obwodowej neuropatii. Jeden przypadek zgonu został uznany za zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 5 (zapalenie mięśnia sercowego).

7. WNIOSKI

7.1. Wnioski z analizy głównej

W oparciu o prospektywne randomizowane badanie kliniczne *Check Mate 067* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) z monoterapią niwolumabem (NIVO) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. Okres obserwacji w publikacji *Larkin 2019* wynosił > 5 lat.

Główne punkty końcowe zdefiniowane w badaniu *CheckMate 067* to przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Przeżycie całkowite (*overall survival, OS*)

Mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat nie została osiągnięta NR (95% CI: 38,2; NR) w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI), co wskazuje, iż w trakcie wskazanego czasu ponad połowa pacjentów przeżyła, co stanowi mocny argument potwierdzający skuteczność omawianej interwencji. Mając na uwadze wartości mediany OS uzyskanej w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO), tj. 36,9 miesięcy (95% CI: 28,2; 58,7), wykazano statystycznie znamienne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść NIVO+IPI. Dodatkowo, odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI, u których odnotowano wystąpienie przeżycia całkowitego (OS) podczas obserwacji wynoszącej > 60 miesięcy jest wysoki i wynosi 52%, co oznacza, iż ponad połowa pacjentów przeżyła więcej niż 5 lat. Dodatkowym atutem leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) jest możliwość uzyskania długoletnich przeżyć niezależnie od statusu mutacji BRAF. Przedstawione mediany przeżycia całkowitego wyniosły 39,1 miesiąca (95% CI: 27,5; NR) dla subpopulacji BRAF *wild-type*, natomiast dla subpopulacji BRAF *mutant* nie została ona osiągnięta NR (50,7; NR). Leczenie skojarzone niwolumab z ipilimumabem wykazuje także skuteczność wśród pacjentów z gorszym rokowaniem, w subpopulacji z podwyższonym poziomem LDH, gdzie mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,4 miesiąca (95% CI: 10,7; 42,6).

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż terapia skojarzona NIVO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych jest skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na uzyskanie długoletnich przeżyć u chorych w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIVO.

Przeżycie wolne od progresji choroby (*progression free survival, PFS*)

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone odnotowano niższe niż w grupie otrzymującej NIVO w monoterapii ryzyko wystąpienia progresji choroby w populacji ogółem, jak również w subpopulacjach pacjentów z prawidłowym, podwyższonym poziomem LDH, jak i w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF. Hazard względny wystąpienia progresji choroby w populacji ogółem podczas okresu obserwacji wynoszącego > 5 lat wynosi 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96) co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu z powodu czerniaka o 21% w porównaniu z pacjentami leczonymi niwolumabem. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższa o 4,6 miesiąca w porównaniu do monoterapii NIVO i wynosi 11,5 miesiąca w porównaniu do 6,9 miesiąca w grupie pacjentów stosujących NIVO.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (*objective response rate, ORR*)

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano w sposób statystycznie istotny

wyższą aniżeli w grupie pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii (NIVO) szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie. OR: 1,73 (95% CI: 1,26; 2,38). Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czyli **szansa uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie**, ocenianej wg kryteriów RECIST 1.1 wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) jest niemal **2-krotnie wyższa** od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych niwolumabem.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, w populacji ogółem, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie podczas >5-letniego okresu obserwacji nie została osiągnięta (NR; 95% CI: 50,4; NR). Analiza w podgrupach wykazała, że wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta dla żadnej z analizowanych subpopulacji. Można na tej podstawie wnioskować, że **zastosowanie NIVO+IPI pozwala na uzyskanie długoletniej odpowiedzi na leczenie** i jest ona niezależna od obecności /braku mutacji w obrębie genu BRAF, jak również możliwa do uzyskania u pacjentów z gorszym rokowaniem, np. z podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH>ULN).

Najlepsza ogólna odpowiedź (*best overall response*, BOR)

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) odnotowano **wyższą** niż w grupie niwolumabu w monoterapii (NIVO) **częstość występowania całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie**, jak również stabilizacji choroby, natomiast niższe odsetki pacjentów, u których odnotowano progresję choroby. Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=1,65, 95% CI: 1,1; 2,33), jak również progresji choroby (OR=0,49, 95% CI: 0,35; 0,70) podczas >5-letniego okresu obserwacji są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI.

Czas wolny od terapii (czas do kolejnej linii leczenia, *treatment-free interval*, TFI)

Mediana czasu wolnego od terapii w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (NIVO+IPI) wyniosła 18,1 miesiąca (95% CI: 0,0; 65,1) i była znamienne dłuższa od analogicznej mediany dla grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii wynoszącej 1,8 miesiąca (0,0; 62,5).

Pacjenci leczeni w kolejnych liniach terapii

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) **u niższego odsetka pacjentów wystąpiła konieczność zastosowania kolejnej linii leczenia**. Spośród pacjentów pozostających przy życiu po okresie obserwacji wynoszącym >5 lat kolejną terapię systemową zastosowano u 27 (18%) pacjentów, natomiast w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) u 31 (24%) pacjentów.

Oznacza to, że **74% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI), którzy pozostawali przy życiu po pięciu latach obserwacji, nie wymagało zastosowania kolejnej linii leczenia**.

Zmiana rozmiaru guza (*target lesion*)

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem odnotowano znacznie wyższą niż w grupie lezonej niwolumabem **średnią procentową redukcję rozmiaru guza**. Obliczona różnica średnich zmian w wielkości guza po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosi -17,33 (95% CI: -26,28; -8,38) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów otrzymujących NIVO+IPI.

W badaniu Long 2018, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (stadium IV wg AJCC) i przerzutami do mózgu I-rzędowym punktem końcowym była najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (*best intracranial response*). Mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) **odnotowano wyższą** niż w grupie

niwolumabu **częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie**. Obliczony iloraz szans wystąpienia najlepszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (*best intracranial response*) wynosi 3,37 (95% CI: 1,03; 11,01) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść NIVO+IPI. Bardzo zbliżone wyniki uzyskano w dłuższym, 34-miesięcznym (mediana) okresie obserwacji (51% pacjentów w grupie NIVO+IPI oraz 20% w NIVO uzyskało najlepszą odpowiedź wewnątrzczaszkową). Różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne na korzyść NIVO+IPI, wykazano również kliniczną istotność wyników. Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Long 2019* wskazano, iż w grupie pacjentów przydzielonych do ramienia NIVO+IPI, którzy nie byli wcześniej leczeni (n=27), najlepszą odpowiedź wewnątrzczaszkową uzyskano u 59% osób.

Mediana przeżycia całkowitego dla leczenia skojarzonego nie została osiągnięta NR (95% CI: 8,5; NR), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 18,5 miesiąca (95% CI: 6,9; NR). Mediana przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (*intracranial PFS*) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9; NR) dla NIVO+IPI, natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 2,5 miesiąca (95% CI: 1,7; 2,8).

Mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby (*extracranial PFS*) wyniosła 13,8 miesiąca (95% CI: 4,9; NR) dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI), natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 2,6 miesiąca (95% CI: 1,8; 13,8).

Powyższe dane wskazują na skuteczność leczenia skojarzonego niwolumab z ipilimumabem także w subpopulacji pacjentów z przerzutami do mózgu. **Dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego można uzyskać wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu, co bezpośrednio przekłada się na przedłużenie przeżycia.**

Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

W badaniu *Check Mate 067* bezpieczeństwo porównywanych interwencji analizowano podczas obserwacji wynoszącej >5 lat..

- Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+IPI skutkuje w sposób statystycznie istotny wyższą aniżeli wśród pacjentów leczonych NIVO częstością utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu ciężkości 3-4. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż wśród pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, występujących w jakimkolwiek stopniu ciężkości i w stopniu ciężkości 3-4.
- Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs NIVO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: 1) wysypki, suchości skóry, zmęczenia, zwiększonej aktywności lipaz, spadku wagi w jakimkolwiek stopniu ciężkości; 2) świądu, wysypki grudkowo-plamistej, gorączki, nudności, wymiotów, nadczynności i niedoczynności tarczycy, zapalenia przysadki, spadku apetytu, duszności, zapalenia płuc występujących w stopniu ciężkości 3-4; 3) bielactwa, bólu brzucha, bólu głowy, bólu stawów, bólu mięśni, astenii, zwiększonej aktywności lipaz, kaszlu w jakimkolwiek stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości.
- Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone odnotowano w sposób statystycznie istotny wyższą aniżeli w grupie pacjentów objętych terapią niwolumabem w monoterapii częstość występowania AEs związanych z zastosowanym leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: 1) świąd, wysypka grudkowo-plamista, nadczynność i niedoczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki, zwiększona aktywność gammaglutamylu-transferazy, zaburzeń płucnych ogółem, zapalenia płuc, zaburzeń nerkowych ogółem, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi występujących w jakimkolwiek stopniu ciężkości; 2) wysypki w stopniu ciężkości 3-4; 3) zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zapalenie jelita grubego, zaburzenia endokryne, zwiększona aktywność AspAT, AlAT, aminotransferaz, hepatotoksyczność w jakimkolwiek

stopniu ciężkości jak i 3-4 stopniu ciężkości. W przypadku pozostałych AEs raportowanych w trakcie trwania badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Chociaż w grupie leczenia skojarzonego ok. 30% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego odstawienia leczenia, porównanie wyników długoletniego przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji u tych chorych i u osób kontynuujących terapię sugeruje występowanie zjawiska długotrwałej pamięci immunologicznej po zakończeniu leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem. Można zatem wnioskować, iż **wczesne odstawienie terapii ze względu na zdarzenia niepożądane nie wpływa negatywnie na długoletnie przeżycie tych pacjentów.**

Ponadto, w analizie łączonej danych z badania klinicznego *CheckMate 069* oraz *CheckMate 067* stwierdzono, że **rezultaty dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przedwcześnie odstawili leczenie skojarzone z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, są podobne do uzyskanych u chorych, którzy nie odstawili terapii z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem.**

W badaniu *Long 2018* wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wykazano statystycznie istotną wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w stopniu ciężkości 1-4 i 3-4 aniżeli w grupie NIVO.

Wśród pacjentów otrzymujących NIVO+IPI odnotowano wyższą w porównaniu do ramienia niwolumabu w monoterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*treatment-related adverse events*) w stopniu ciężkości 1-2 oraz 3-4. Istotny statystycznie wynik otrzymano dla szansy wystąpienia wysypki i świądu w stopniu ciężkości 1-2. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zapalenie jelita grubego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby.

W 34-miesięcznym okresie follow-up nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wszystkie zgony były spowodowane progresją choroby. Dziewięciu (26%) pacjentów z grupy otrzymującej leczenie skojarzone i jeden pacjent (4%) z grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii trwale przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Jakość życia

Analiza 5-letnich danych z badania dotyczących jakości życia nie wykazała trwałego pogorszenia w jakości życia związanej ze zdrowiem (podczas lub po zakończeniu leczenia) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii niwolumabem. Należy jednak pamiętać, iż przy tak długim okresie obserwacji klinicznej analizę tego parametru może zakłócać fakt, iż większość pacjentów nie przyjmowała już leczenia badanego i mogła otrzymać co najmniej 1 kolejną terapię.

7.2. Wnioski z analizy efektywności praktycznej

Na drodze systematycznego wyszukiwania badań naukowych nie zidentyfikowano doniesień z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab vs niwolumab w monoterapii w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV. Danych porównawczych nie zidentyfikowano także dla szerszej niż wnioskowania populacja pacjentów.

Wyniki odnalezionych **badania nieporównawczych, z zakresu efektywności praktycznej**, tj. *Parakh 2018* i *CheckMate 218*, wskazują, natomiast iż **terapia skojarzona NIVO+IPI stanowi w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem bardzo cenną opcję terapeutyczną.**

W badaniu *Parakh 2018* w czasie obserwacji (mediana 8,7 miesiący) wskaźnik kontroli choroby (DCR) w populacji ogółem wyniósł 54% (oraz 56% w podgrupie pacjentów uprzednio nieleczonych), natomiast ogólny wskaźnik

odpowiedzi (ORR) wyniósł 29% (24% w przypadku pacjentów *treatment naïve*), przy czym 7% pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), a 21% odpowiedź częściową (PR). Wystąpienie odpowiedzi wewnątrzczaszkowych obserwowano u 18% pacjentów z przerzutami do mózgu, a stan stabilnej choroby osiągnięto u 45% chorych. Mediana PFS w populacji ogółem wyniosła 5,8 miesiąca, 6,2 miesiąca u pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 2,9 miesiąca w grupie z przerzutami do mózgu. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogółem oraz subpopulacji pacjentów *treatment naïve* wyniosła 17,4 miesiąca, a u wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutami do mózgu mediany OS nie osiągnięto. U 88% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przy czym u 54% chorych były to zdarzenia w stopniu ciężkości ≥ 3 . Najczęściej notowanym AEs związanym z leczeniem (w jakimkolwiek stopniu nasilenia) było zmęczenie (56%). 44% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

W powyższym badaniu **wskaźniki odpowiedzi na leczenie były nieznacznie niższe od otrzymanych w badaniach klinicznych, przy czym należy zauważyć, iż populacja ta obejmuje także pacjentów z przerzutami do mózgu jak i innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi**. Warto zaznaczyć, że mediany zarówno PFS jak i OS uzyskane w podgrupie pacjentów nieleczonych były dłuższe aniżeli wśród populacji pacjentów uprzednio leczonych.

W badaniu **Check Mate 218**, pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym czerniakiem nieleczeni wcześniej anty PD-L1 otrzymywali leczenie skojarzone (niwolumab z ipilimumabem) w ramach programu Expanded Access (min. okres obserwacji od ostatniej dawki terapii wynosił 6,7 miesiąca). U 91% pacjentów raportowano ≥ 1 istotne klinicznie AE o podłożu immunologicznym. AEs w 3-4 stopniu nasilenia wystąpiły u ~60% osób. U blisko 3/4 chorych zastosowano ogólnoustrojowe leki sterydowe. 63% pacjentów odbyło przynajmniej 1 wizytę na oddziale ratunkowym a połowa osób biorących udział w badaniu *CheckMate 218* odbyła wizytę w oddziale ratunkowym w związku ze zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym. 48% pacjentów wymagało ≥ 1 przyjęcia do szpitala, natomiast ponad 1/3 pacjentów wymagało przyjęcia do szpitala w związku ze zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym. Podczas 14-miesięcznej obserwacji wystąpiło 27 przypadków niepowodzenia leczenia.

Analiza efektywności praktycznej NIVO+IPI wykazała wysoką skuteczność omawianej terapii w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby a także odpowiedzi na leczenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki dostępnych badań wskazują na porównywalny względem prób klinicznych profil bezpieczeństwa.

7.3. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona **dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła**, że leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, mając na uwadze stan kliniczny ocenianych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (stadium zaawansowania III lub IV), **jest umiarkowanie bezpieczne i tolerowane w sposób akceptowalny**.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Opdivo® do zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej w trakcie terapii skojarzonej z ipilimumabem (Yervoy®) należą: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, jak również nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych np. zwiększenie aktywności AspAT, AlAT oraz amylazy.

Na stronach FDA przedstawiono dane wskazujące, iż do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii NIVO+IPI należą: wysypka, świąd, ból głowy, wymioty, zapalenie jelita grubego. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia nasilenia wyróżnia się natomiast nieprawidłowości

w wynikach badań laboratoryjnych takie jak zwiększenie aktywności AIAT, AspAT, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy, jak również hiponatremia oraz limfopenia.

Do najczęściej występujących AEs związanych z zastosowanym leczeniem NIVO+IPI, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w dokumencie EPAR, należą: zmęczenie, nudności, biegunka, wysypka, świąd oraz zmniejszenie apetytu. Większość AEs miała charakter łagodny do umiarkowanego. Mając na uwadze powyższe, **CHMP uznał, iż korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu ipilimumabem w zakresie przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem przewyższają ryzyko stosowania ocenianych interwencji i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.**

Dodatkowo uwzględniono wyniki 4 badań oceniających bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej NIVO+IPI u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry w III lub IV stopniu zaawansowania, tj. *CheckMate 069*, *CheckMate 511*, *CheckMate 204* oraz *CA 209-004*, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej niniejszego przeglądu.

W badaniu **CheckMate 069** AEs związane z leczeniem raportowano u 92% pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w tej grupie pacjentów były: biegunka, wysypka, świąd oraz zmęczenie. AEs w 3–4 stopniu nasilenia związane z leczeniem wystąpiły u 54% pacjentów, u których zastosowano NIVO+IPI i doprowadziły do przerwania leczenia u 30% pacjentów. Poważne AEs stopnia 3–4 związane z leczeniem w grupie NIVO+IPI wystąpiły u 36% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3–4 stopnia związanymi z leczeniem w grupie NIVO+IPI były: zapalenie jelita grubego, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, biegunka, nudności i podwyższony poziom lipazy. Zgon wystąpił u 37% leczonych pacjentów, z czego w większości przypadków z powodu postępu choroby. Jedynie 3 zgony były efektem przyjętego leczenia. Z leczenia utracono 78,8% pacjentów z ramienia NIVO+IPI. Najczęstszymi przyczynami utraty pacjentów z leczenia były AEs, progresja choroby oraz AEs niezwiązane z leczeniem.

W próbie klinicznej **CA 209-004** zastosowanie NIVO 1 mg/kg w skojarzeniu z IPI 3 mg/kg związane jest ze znacznie niższą niż grupie kontrolnej częstością występowania AEs ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia (39% vs 53%), jak również częstością występowania zwiększonej aktywności AspAT oraz AIAT (10-11% vs 21%).

W ramach badania **CheckMate 511** u ~34% pacjentów w grupie NIVO 3 mg/kg+IPI 1 mg/kg oraz 48,3% w ramieniu NIVO 1 mg/kg+IPI 3 mg/kg raportowano AEs w 3-5 stopniu nasilenia związane z leczeniem, a u ~48 % i ~63 chorych, odpowiednio w analizowanych ramionach odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. W trakcie badania **CheckMate 511** odnotowano 1 zgon (w grupie NIVO1+IPI3). AEs związane z leczeniem prowadzące do utraty pacjentów z leczenia ogółem raportowano u ~24% i ~33% odpowiednio w grupach NIVO3+IPI1 oraz NIVO1+IPI3. W 3-4 stopniu nasilenia zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty pacjentów z leczenia występowały z częstością ok. 17% i ~28%. Najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem ogółem (bez wyszczególnienia stopni nasilenia) były: biegunka, świąd, zmęczenie, wysypka, astenia i niedoczynność tarczycy. AEs związanymi z leczeniem, w 3-4 stopniu nasilenia, które raportowano najczęściej były: biegunka, wzrost poziomu ALT, wzrost poziomu AST oraz nudności. Około 40% chorych w każdej z grup utracono z leczenia ogółem a po ~12% z powodu progresji choroby. Toksyczność badanych leków stanowiła przyczynę utraty z leczenia 17% pacjentów w grupie NIVO3+IPI1 oraz 28% w ramieniu NIVO1+IPI3.

W badaniu **CheckMate 204** AEs w stopniu ciężkości 3 lub 4 mające związek z leczeniem notowano u 55% pacjentów. Najczęstszym ze zdarzeń w stopniu ciężkości 3 lub 4 był wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej. AEs związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3 lub 4 doprowadziły do przerwania leczenia u 20% pacjentów. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w dowolnym stopniu ciężkości związanymi z leczeniem były: bóle głowy. Odnotowano także 1 przypadek zgonu.

Podsumowując, przeprowadzona **dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon**

śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy), jest tolerowana w sposób akceptowalny przez znaczną część pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa uznany jest jako umiarkowanie dobry.

7.4. Wnioski z dodatkowej oceny skuteczności

W ramach dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono wyniki głównych punktów końcowych z badań (*CheckMate 511*, *CheckMate 204*, *CheckMate 069*) niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a poszerzających zakres dowodów naukowych dla ocenianej interwencji.

W badaniu *CheckMate 511* mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 8,9 oraz 9,9 miesięcy odpowiednio w ramionach NIVO1+IPI3 oraz NIVO3+IPI1. W obu grupach nie osiągnięto natomiast mediany przeżycia całkowitego (OS) w analizowanym okresie obserwacji (mediana ~19 miesięcy), co oznacza, iż ponad połowa pacjentów przeżyła w analizowanym okresie *follow-up*. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniósł ~2,8 miesięcy w obu grupach (mediana). Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DoR), co także stanowi pozytywny aspekt oceny efektywności analizowanej interwencji. **Prawdopodobieństwo 6- oraz 12-miesięcznego PFS wśród pacjentów objętych leczeniem niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem wyniosło odpowiednio ok. 58% i 47%, natomiast prawdopodobieństwo 6- oraz 12-miesięcznego OS wyniosło odpowiednio 88% i ~80%.** W trakcie trwania badania zanotowano znaczną redukcję objętości zmiany nowotworowej w obu grupach. U 13,5% pacjentów w grupie NIVO1+IPI3 oraz 15% w NIVO3+IPI1 uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), a współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wyniósł ~50% w obu ramionach. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy obiema formami dawkowania terapii skojarzonej. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-30 utrzymywała się w obu grupach na stałym poziomie w ciągu 40 tyg. obserwacji, przy czym nie odnotowano klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych. Podobnie wyniki kształtują się w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia – wskaźnika użyteczności wg EQ-5D. **Klinicznie istotną poprawę ogólnego stanu zdrowia ocenianego przy pomocy skali analogowej kwestionariusza EQ-5D względem wartości wyjściowych, raportowano w grupie NIVO3+IPI1 od 24 do 40 tygodnia oraz w grupie NIVO1+IPI3 w 28 tygodniu.**

W jednoramiennej próbie klinicznej *CheckMate 204* osiągnięto natomiast następujące wyniki: Wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (*intracranial clinical benefit rate*): Po przeprowadzeniu oceny zmian wewnątrzczaszkowych zmian zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST u 26% pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź, u 30% częściową odpowiedź na leczenie, **Wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej wyniósł 57%.** Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej nie została osiągnięta. Wskaźnik pozaczaszkowej korzyści klinicznej (*extracranial clinical benefit rate*): 7% pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź, natomiast 43% częściową odpowiedź na leczenie. **Wskaźnik pozaczaszkowej korzyści klinicznej wyniósł 56%.** Mediana czasu trwania tej odpowiedzi nie została osiągnięta. Wskaźnik korzyści klinicznej ogółem (*global clinical benefit rate*): U 9% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź, natomiast u 43% częściową odpowiedź na leczenie. **Wskaźnik korzyści klinicznej ogółem wyniósł 56%.** Przeżycie wolne od progresji choroby: W analizowanym okresie obserwacji (mediana 14 miesięcy) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta dla zmian wewnątrzczaszkowych, pozaczaszkowych oraz zmian ogółem. Wskaźniki 6-miesięcznego PFS dla zmian wewnątrzczaszkowych, zewnątrzczaszkowych i zmian ogółem wyniosły odpowiednio: 64,2%, 75,9% i 61,1%, dla 9-miesięcznego PFS odpowiednio 59,5%, 70,4% i 56,6%, natomiast dla 12-miesięcznego PFS odpowiednio 59,5%, 70,4% i 56,6%. Przeżycie całkowite: Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Szacowane wskaźniki **przeżycia całkowitego** wyniosły 92,3% dla 6 m-cy, 82,8% dla 9 m-cy i 81,5% dla 12 m-cy.

Z randomizowanego badania *CheckMate 069* zaczerpnięto dane z ramienia terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab. W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany PFS oraz OS.

Prawdopodobieństwo 1-rocznego PFS wyniosło 53% i utrzymało się na wysokim poziomie także dla okresu 2 lat (~51%). Prawdopodobieństwo 1-rocznego OS wyniosło natomiast 73,4% a p-stwo 2-letniego OS ~64%. U 59% pacjentów objętych terapią NIVO+IPI raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem, u 22% chorych zanotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie zanotowano u około 37% pacjentów. Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto. W czasie trwania badania *CheckMate 069* zanotowano 70% redukcję objętości zmiany nowotworowej.

Dodatkowo, uwzględniono wyniki retrospektywnej analizy *post hoc Schadendorf 2017*, w ramach której oceniano skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii skojarzonej w populacji u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych notowanych podczas fazy indukcyjnej, przed otrzymaniem wszystkich czterech dawek w ramach badań *CheckMate 067* i *CheckMate 069*. Wykazano, iż wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przedwcześnie odstawili leczenie skojarzone z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, są podobne do uzyskanych u chorych, którzy nie odstawili terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Sugeruje to jednoznacznie, że pacjenci nadal odnoszą korzyści z terapii skojarzonej nawet po zakończeniu leczenia z powodu AEs.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności potwierdzono bardzo dobre wyniki w zakresie przeżycia pacjentów objętych terapią skojarzoną NIVO+IPI, uzyskano również wysokie odsetki wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie.

7.5. Wnioski końcowe

Powyższa analizę przeprowadzono w oparciu o dowody o najwyższym stopniu wiarygodności, a mianowicie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepienie badanie bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) obecnym standardem leczenia czyli monoterapią niwolumabem (NIVO) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (*Check Mate 067*).

Najważniejsze wnioski płynące z porównania terapii skojarzonej (NIVO+IPI) vs monoterapia niwolumabem (NIVO) są następujące:

1. Zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć w zaawansowanym czerniaku; mediana przeżycia całkowitego podczas obserwacji wynoszącej >5 lat nie została osiągnięta, co oznacza, iż w trakcie wskazanego czasu obserwacji ponad połowa pacjentów pozostawała przy życiu. Odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIVO+IPI, u których odnotowano wystąpienie przeżycia całkowitego (OS) podczas obserwacji wynoszącej > 60 miesięcy jest wysoki i wynosi 52%, co oznacza, jak wskazano powyżej iż ponad połowa pacjentów przeżyła więcej niż 5 lat.
2. Zastosowanie terapii skojarzonej NIVO+IPI pozwala na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu z powodu czerniaka o 21% w porównaniu z pacjentami leczonymi niwolumabem. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (NIVO+IPI) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższa o 4,6 miesiąca w porównaniu do monoterapii NIVO i wynosi 11,5 miesiąca.
3. 74% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, którzy pozostawali przy życiu po pięciu latach obserwacji, nie wymagało zastosowania kolejnego leczenia.
4. Analiza 5-letnich danych z badania dotyczących jakości życia nie wykazała trwałego pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem (podczas lub po zakończeniu leczenia) w grupie pacjentów objętych terapią skojarzoną.
5. Rezultaty dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie skojarzone z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, są podobne do uzyskanych u chorych, którzy

nie odstawili terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. **Przedwczesne odstawienie terapii ze względu na zdarzenia niepożądane nie wpływa negatywnie na uzyskanie długoletniego przeżycia.**

8. OGRANICZENIA

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono badań typu *head to head*, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego NIVO+IPI z pembrolizumabem w monoterapii. Podjęto próbę przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Zidentyfikowano badanie *Keynote 006*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z ipilimumabem vs ipilimumab w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III lub IV. Jednakże, w związku z faktem, iż w badaniu *Keynote 006* stosowano dawkę pembrolizumabu 10mg/kg mc co 3 tygodnie, zaistniała konieczność kolejnego przejścia pośredniego do dawki 2 mg/kg mc (dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego i stosowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Należy pamiętać, że kolejne przejścia w ramach analizy pośredniej obniżają wiarygodność uzyskanych wyników. Odnaleziono także dokument kanadyjskiej agencji Pan Canadian (pCODR), który stanowi rekomendację refundacyjną stosowania leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem jako pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem. Podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki porównania pośredniego skojarzenia niwolumab z ipilimumabem vs pembrolizumab. Oparto je o wyniki badań *Check Mate 067*, *Keynote 006* i *Keynote 002*. Ze względu na heterogenność populacji i różny wpływ modyfikatorów na końcowy wynik leczenia, rezultat powyższej analizy pośredniej został uznany przez pCODR za niepewny. Jednakże, jak wspomniano wcześniej, nie zaważyło to na podjęciu, w oparciu o dostępne dowody dla NIVO+IPI, pozytywnej decyzji refundacyjnej dla analizowanego leczenia skojarzonego stosowanego u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, nieobjętych wcześniej terapią. W oparciu o wytyczne [REDAKTOWANE] można wnioskować o porównywalnej skuteczności monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem. Potwierdzeniem są wyniki badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym porównywano przeżycie całkowite pacjentów z przerzutowym czerniakiem, leczonym niwolumabem i pembrolizumabem w monoterapii. Dane pacjentów pochodziły z elektronicznego rejestru zdrowia Flatiron Health w USA. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 22,6 miesięcy vs 23,9 miesięcy dla pacjentów leczonych niwolumabem. Przeprowadzona analiza nie wykazała różnicy w przeżyciu całkowitym między pacjentami leczonymi pembrolizumabem i niwolumabem. W oparciu o powyższe dane odstąpiono od przeprowadzenia analizy pośredniej dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab, przyjęto porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu jako monoterapii;
- Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań *CheckMate 067* i *Long 2018* (kryteria włączenia, charakterystyka włączonych pacjentów) wyklucza możliwość przeprowadzenia metaanalizy danych z obu badań, ze względu na ryzyko błędnego wnioskowania z tak przeprowadzonych kalkulacji. Wyniki z obu prób przedstawiono zatem odrębnie;
- Brak porównawczych badań z praktyki klinicznej, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia niwolumab+ipilimumab vs. interwencja alternatywna w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV lub populacji szerszej niż wnioskowana. Uwzględniono natomiast wyniki 2 badań nieporównawczych: *Parakh 2018* i *CheckMate 218*;
- Część danych uwzględnionych w analizach dodatkowych niniejszego opracowania wymagała przeprowadzenia własnych kalkulacji (np. odsetek utraty pacjentów z badania), a w części przypadków nie istniała możliwość przeprowadzenia własnych obliczeń statystycznych lub dane, które przedstawiono oparto o wyniki uzyskane dla jednego ramienia (NIVO+IPI).

9. DYSKUSJA

9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne **nie wprowadzono ograniczeń czy zawężeń dotyczących rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań** (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), **co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej**. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zatem zachować **wysoką czułość wyszukiwania**. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Z uwagi na szeroki zakres wskazań rejestracyjnych analizowanych leków, zastosowano zawężenie strategii wyszukiwania do populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Podczas selekcji badań klinicznych włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano natomiast jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, podwójnie zaślepiene **badanie kliniczne wysokiej wiarygodności – CheckMate 067 (Larkin 2015, Wolchok 2017, Hodi 2018, Larkin 2019)** spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, **porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIVO) w porównaniu do leczenia ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych**. Zidentyfikowane także prospektywne, randomizowane badanie kliniczne **Long 2018** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii **w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i przerzutami do mózgu**.

Ponadto, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa w ramach analiz dodatkowych włączono następujące badania: **CheckMate 069 (Hodi 2016)** – randomizowane badanie oceniające NIVO+IPI vs IPI (na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane jedynie dla ramienia NIVO+IPI), **CheckMate 511 (Lebbe 2019)** – randomizowane badanie porównujące dwa schematy dawkowania NIVO 3mg/kg+IPI 1mg/kg vs NIVO 1mg/kg+IPI 3mg/kg, **CheckMate 204 (Tawbi 2019)** – badanie jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji pacjentów z czerniakiem i nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu oraz **CA 209-004 (Wolchok 2013)** – badanie I fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oraz ipilimumabu, stosowanych w różnych dawkach w skojarzeniu.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, oprócz ww. badań ujęto także zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

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

W oparciu o wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, [REDAKTOWANE], stan finansowania terapii ze środków publicznych, jak również istniejące dowody naukowe o wysokiej wiarygodności oraz koszt terapii alternatywnych w stosunku do ocenianej, **preferowanym komparatorem dla terapii skojarzonej NIVO+IPI w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV jest niwolumab oraz pembrolizumab.**

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

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora dla terapii skojarzonej NIVO+IPI przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego dla ocenianej interwencji, stanowiącej część niniejszego wniosku [4].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumab (Opdivo®) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) wskazany jest do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Rozważana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dotyczy pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy).

W randomizowanym badaniu *CheckMate 067* włączonym do analizy głównej populacja zakwalifikowanych do leczenia chorych obejmowała: wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów (≥ 18 roku życia) z potwierdzonym, zaawansowanym (w stopniu III – nieoperacyjny, lub IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych, ze stanem sprawności wg ECOG 0-1 punktów oraz zmianami mierzalnymi zgodnie z kryteriami RECIST. Z eksperymentu wykluczono pacjentów z przerzutami do mózgu, ECOG >2 , nowotworem tęczówki i chorobami autoimmunologicznymi.

W zidentyfikowanym prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym *Long 2018* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 roku życia) z potwierdzonym histologicznie czerniakiem w stopniu zaawansowania IV (wg

kryteriów AJCC) z obecnością co najmniej jednego przerzutu do mózgu mierzalnego wg kryteriów RECIST (≥ 5 mm and ≤ 40 mm) bez objawów neurologicznych i stanem sprawności ECOG 0-2. Głównymi kryteriami wykluczenia w badaniu *Long 2018* były: przerzuty do mózgu >40 mm, czerniak oka i choroby autoimmunologiczne.

Zatem populacje włączone do eksperymentów (głównego *CheckMate 067* oraz *Long 2018*) w znacznej mierze pokrywają się z populacją wnioskowaną (zgodną z ChPL Opdivo®), a kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych z badań były przedstawione szczegółowo.

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu wraz z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie w drugim etapie leczenia zastosowano monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu, co 2 tygodnie. **Dawkowanie ocenianej interwencji w głównym badaniu *CheckMate 067* oraz próbie *Long 2018* jest zgodne ze zdefiniowanym w ChPL.**

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem cech demograficznych (tj. płeć, wiek), jak i znacznej części parametrów klinicznych z wyłączeniem specyficznych cech wynikających z celu badania – stanowiących podstawę braku agregacji statystycznych wyników obu badań (próba *Long 2018* tyczyła się tylko i wyłącznie pacjentów z rozpoznanymi przerzutami do mózgu, a badanie *CheckMate 067* obejmowało populację ogółem z czerniakiem w stadium zaawansowania III lub IV).

Mediana wieku w obu grupach wynosiła 59 lat (w obu grupach: NIVO+IPI vs NIVO) w badaniu *CheckMate 067* oraz 59 i 63 lat, odpowiednio w grupie NIVO+IPI vs NIVO w próbie *Long 2018*. Większość stanowili mężczyźni (66% i 64% - *CheckMate 067*; 83% i 76% - *Long 2018*). Wszyscy pacjenci w badaniu *CheckMate 067* oraz 98% chorych z eksperymentu *Long 2018* cechowali się stanem sprawności ECOG na poziomie 0 lub 1. W próbie *CheckMate 067* u ~58% pacjentów raportowano w momencie włączenia przerzuty typu M1c, a przerzuty do mózgu u ~3%. Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej notowano u blisko połowy pacjentów w badaniu *CheckMate 067* oraz u ok. 53% chorych w próbie *Long 2018*.

Liczebność prób była duża, 314 i 316 pacjentów, w badaniu *CheckMate 067*, odpowiednio w grupach niwolumab+ipilimumab vs niwolumab oraz stosunkowo niewielka, bo oceniająca efektywność porównywanych terapii w subpopulacji pacjentów z czerniakiem przerzutującym do mózgu, tj. 35 i 25 chorych w grupach NIVO+IPI i NIVO w próbie *Long 2018*.

Zdecydowanie można stwierdzić, że **wyniki uwzględnionych badań klinicznych włączonych do analizy głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem populacja w badaniach ma duże odniesienie do populacji generalnej.**

Analizowane badania randomizowane charakteryzują się **odpowiednio długim okresem obserwacji** (ponad 5 lat w badaniu *CheckMate 067* oraz 17 miesięcy w próbie *Long 2018* – dostępne są też dane dla 34-miesięcznego okresu obserwacji: *Long 2019*), **który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności** badanej interwencji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z próby klinicznej odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- Czas wolny od terapii/czas do kolejnej linii leczenia (TFI, ang. *treatment-free interval*);
- Przeżycie wolne od terapii (TFS, ang. *treatment-free survival*);
- Odsetków pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii;

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response*);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *best overall response*);
- Zmiana rozmiaru guza;

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- Utrata pacjentów z leczenia ogółem;
- Utrata pacjentów z leczenia-inne przyczyny (zgon, progresja, toksyczność leku, zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem);
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
- Zgony.

Punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z parametrami określonymi w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. Mając na uwadze specyfikę choroby oraz zalecenia EMA i FDA, efektywność interwencji w chorobach nowotworowych w przypadku badań randomizowanych powinna być oceniana w oparciu o parametry takie jak całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*), czas do progresji (TTP) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS).

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe zawierające, długości okresów leczenia/obserwacji oraz liczebności i charakterystyka badanych populacji można uznać, iż **wyniki uzyskane na podstawie badań *CheckMate 067* oraz *Long 2018* włączonych do analizy mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.**

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla terapii skojarzonej niwolumab (Opdivo®) + ipilimumab (Yervoy®) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 067* (Larkin 2015, Larkin 2019) reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (podtyp IIA)). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych – ekspresja genu PD-L1, obecność/brak mutacji w genie BRAF oraz obecność przerzutów. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania. Próba *CheckMate 067* oceniona została wg narzędzia Cochrane Collaboration jako badanie wysokiej wiarygodności, a ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Zgodnie z kryteriami wiarygodności zastosowana metodyka badania pozwala bowiem na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (*selection bias*) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędu przeprowadzenia (*performance bias*), błędu pomiaru (*detection bias*) oraz błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*).

W opinii autorów przeglądu – w ramach omawianej próby klinicznej testowano hipotezę *superiority* dla porównania NIVO+IPI lub NIVO względem IPI (ramię ipilimumabu nie zostało wzięte pod uwagę) w przypadku głównego, złożonego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od objawów choroby (PFS).

Ocenę pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w pełnej populacji chorych włączonych do badania, zgodnie z regułą ITT. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono, u wszystkich

pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Przyczyny przerwania udziału w badaniu *CheckMate 067* zostały dokładnie opisane.

Włączone do analizy głównej badanie *Long 2018*, jest badaniem randomizowanym (**poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją** – podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT)) o średniej wiarygodności i umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego co jest głównie efektem braku zaślepienia pacjentów oraz badaczy (próba typu *open-label*) a także nieznanego ryzyka błędu wynikającego z wybiórczego raportowania wyników badania. Badanie to przeprowadzono wg poprawnie zaprojektowanej randomizacji (właściwa metoda wygenerowania kodu randomizacji oraz ukrycia reguły alokacji pacjentów do grup). Natomiast ryzyko błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania uznano za niskie. Mimo iż hipotezy badawczej nie sprecyzowano bezpośrednio, cel eksperymentu był jasno sprecyzowany.

Podsumowując, **siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o uwzględnione w przeglądzie badania kliniczne stanowiące podstawę niniejszej analizy jest wysoka.**

9.5. Dodatkowa ocena skuteczności

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji, zdecydowano również o ujęciu w ramach niniejszej analizy dodatkowych wyników dla głównych punktów końcowych z badań *CheckMate 511*, *CheckMate 204*, *CheckMate 069*. Pełne charakterystyki badań dodatkowych przedstawiono w rozdziale w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

9.5.1. Badanie *CheckMate 511*

Wyniki zaczerpnięte z randomizowanego badania *CheckMate 511* [35] zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Skuteczność – badanie *CheckMate 511* (Lebbe 2019) [35]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana [mies.]	HR (95% CI)*
Mediana obserwacji: 18,8 miesięcy dla NIVO3+IPI1 oraz 18,6 miesięcy dla NIVO1+IPI3				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	NIVO3+IPI1	180	9,92	1,06 (0,79; 1,42)
	NIVO1+IPI3	178	8,94	
Przeżycie całkowite (OS)	NIVO3+IPI1	180	NR	1,09 (0,73; 1,62)
	NIVO1+IPI3	178	NR	
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)	NIVO3+IPI1	180	2,83 (zakres: 2,0; 17,9)	bd
	NIVO1+IPI3	178	2,79 (zakres: 2,3; 10,5)	
Czas trwania odpowiedzi (DoR)	NIVO3+IPI1	180	NR	bd
	NIVO1+IPI3	178	NR	
Punkt końcowy	Interwencja	N	Prawdopodobieństwo, %	
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS	NIVO3+IPI1	180	58,5%	
	NIVO1+IPI3	178	57,9%	
Prawdopodobieństwo 12-	NIVO3+IPI1	180	47,2%	

miesięcznego PFS	NIVO1+IPI3	178	46,4%			
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	NIVO3+IPI1	180	88,2%			
	NIVO1+IPI3	178	88,0%			
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS	NIVO3+IPI1	180	79,7%			
	NIVO1+IPI3	178	81,0%			
Punkt końcowy	Interwencja	N	%			
Procentowa redukcja objętości zmiany nowotworowej	NIVO3+IPI1	180	-41,3%			
	NIVO1+IPI3	178	-55,9%			
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT (95% CI)**	Wartość p**
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	NIVO3+IPI1	180	27 (15,0)	1,13 (0,63; 2,05)	nd	0,682
	NIVO1+IPI3	178	24 (13,5)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	NIVO3+IPI1	180	55 (30,6)	0,75 (0,48; 1,16)	nd	0,193
	NIVO1+IPI3	178	66 (37,1)			
Stabilizacja choroby (SD)	NIVO3+IPI1	180	21 (11,7)	0,99 (0,52; 1,88)	nd	0,969
	NIVO1+IPI3	178	21 (11,8)			
Progresja choroby (PD)	NIVO3+IPI1	180	62 (34,4)	1,46 (0,93; 2,31)	nd	0,099
	NIVO1+IPI3	178	47 (26,4)			
Brak danych o odpowiedzi	NIVO3+IPI1	180	15 (8,3)	0,72 (0,36; 1,45)	nd	0,357
	NIVO1+IPI3	178	20 (11,2)			
Odpowiedź na leczenie ogółem	NIVO3+IPI1	180	45,6% (95% CI: 38,1; 53,1)	Różnica w ORR -4,9 (95% CI: -15,2; 5,3)		0,35
	NIVO1+IPI3	178	50,6% (95% CI: 43,0; 58,1)			

*wyniki przedstawione przez autorów publikacji; NR - nie osiągnięto; **oszacowano na podstawie dostępnych danych

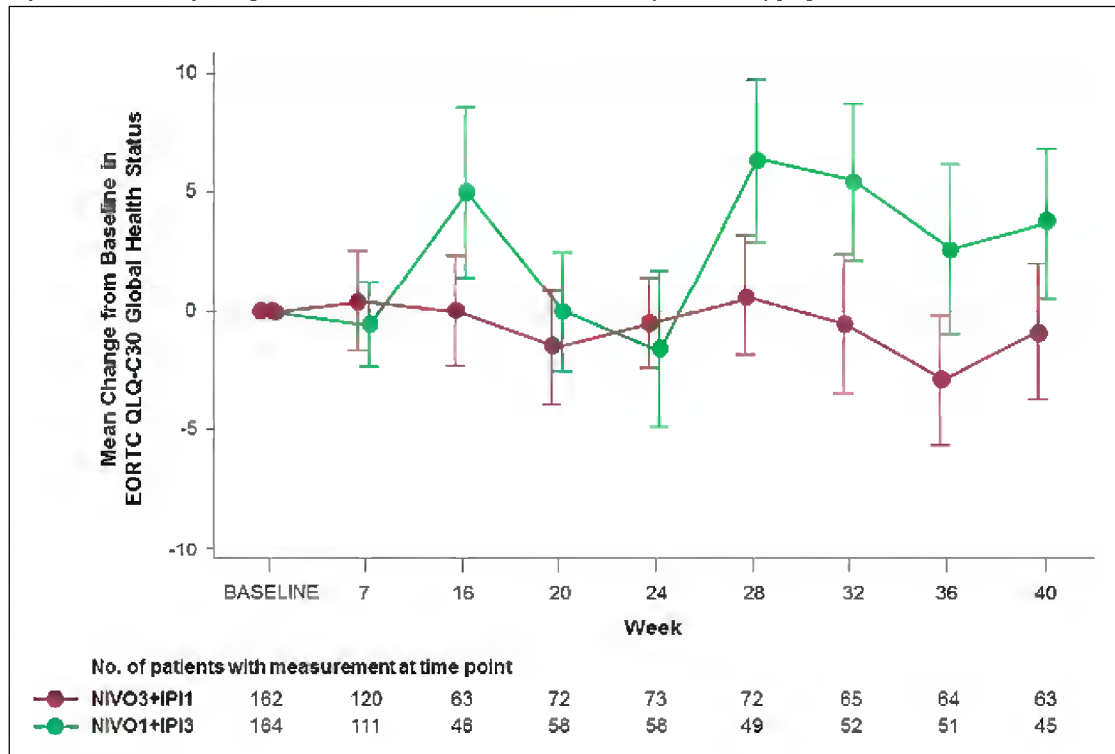
W badaniu *CheckMate 511* mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 8,9 oraz 9,9 miesięcy odpowiednio w ramionach NIVO1+IPI3 oraz NIVO3+IPI1. W obu grupach nie osiągnięto natomiast mediany przeżycia całkowitego (OS) w analizowanym okresie obserwacji (mediana ~19 miesięcy), co oznacza, iż ponad połowa pacjentów przeżyła w analizowanym okresie *follow-up*. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniósł ~2,8 miesięcy w obu grupach (mediana). Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DoR), co także stanowi pozytywny aspekt oceny efektywności analizowanej interwencji. **Prawdopodobieństwo 6- oraz 12-miesięcznego PFS** wśród pacjentów objętych leczeniem niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem **wynosiło odpowiednio ok. 58% i 47%**, natomiast **prawdopodobieństwo 6- oraz 12-miesięcznego OS wynosiło odpowiednio 88% i ~80%**. W trakcie trwania badania zanotowano znaczną redukcję objętości zmiany nowotworowej w obu grupach.

U **13,5%** pacjentów w grupie **NIVO1+IPI3** oraz **15%** w **NIVO3+IPI1** uzyskano **całkowitą odpowiedź na leczenie (CR)**. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) wystąpiła u **37%** pacjentów leczonych **NIVO1+IPI3** oraz u **~31%** w grupie **NIVO3+IPI1**, a **współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wyniósł ~50%** w obu ramionach.

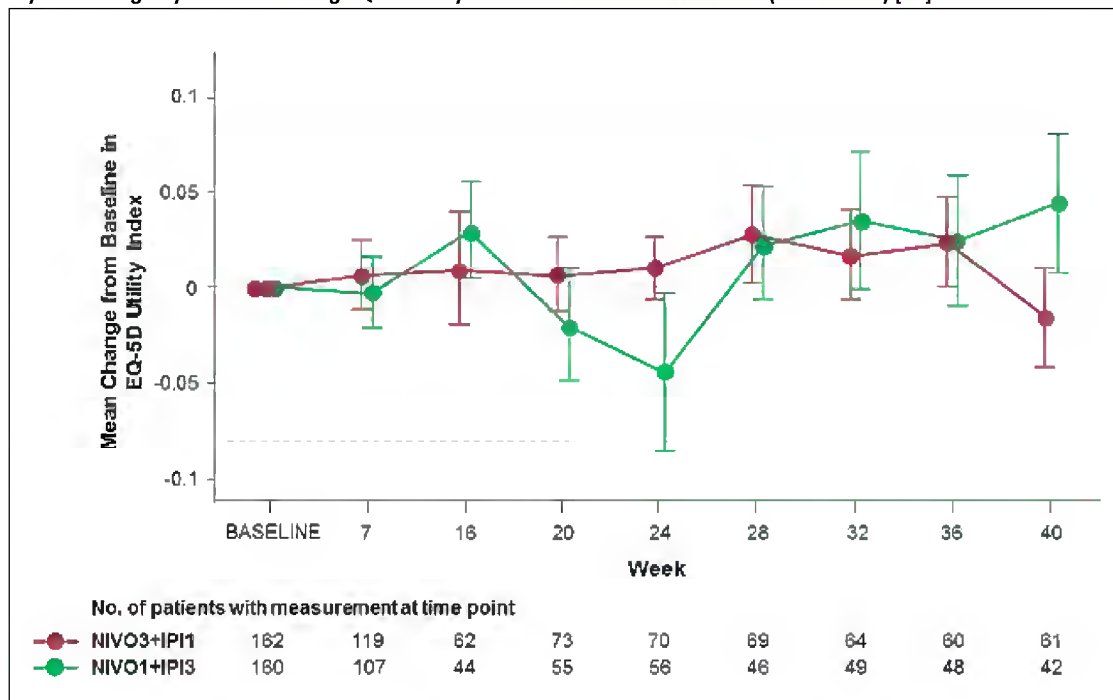
W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy obiema formami dawkowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab.

Dodatkowo, na wykresach poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny jakości życia zaczerpnięte z badania *CheckMate 511*.

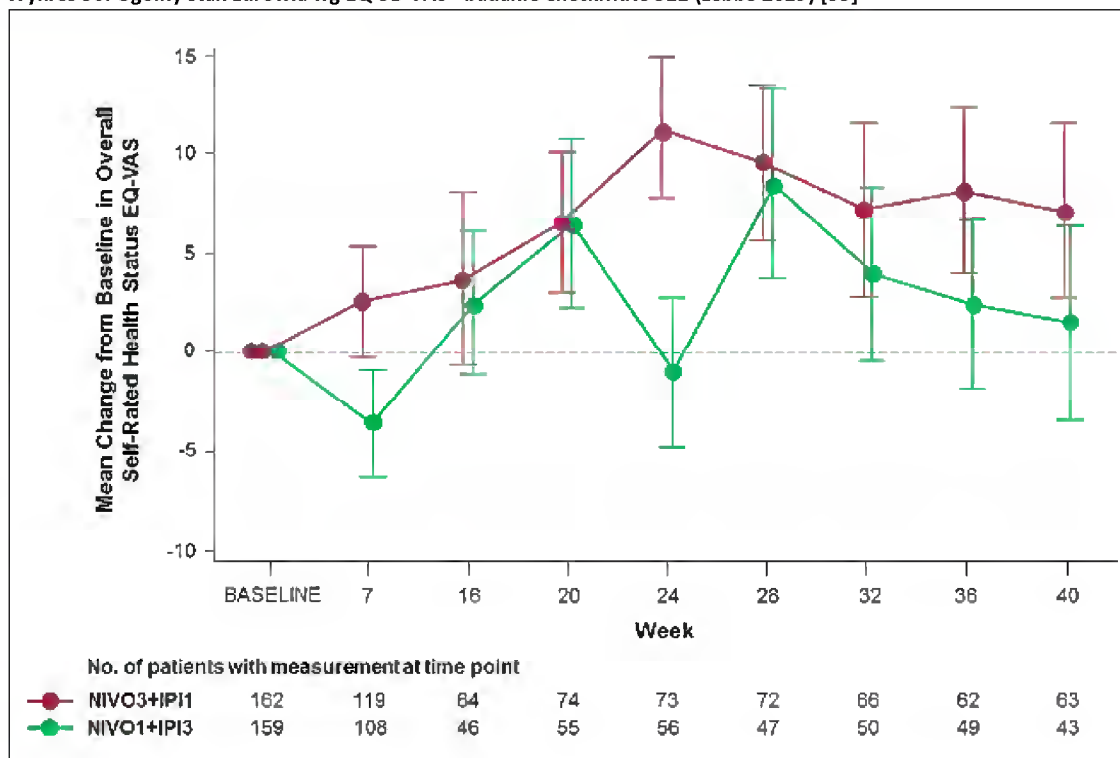
Wykres 34. Jakość życia wg EORTC QLQ-30 - badanie *CheckMate 511* (Lebbe 2019) [35]



Wykres 35. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D utility index - badanie CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]



Wykres 36. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D VAS - badanie CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]



Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*) przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-30) oraz trzypoziomowej wersji kwestionariusza *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D). Analizę wyników HRQoL przeprowadzono na wszystkich pacjentach poddanych leczeniu,

u których przeprowadzono ocenę wyjściową (tj. przed rozpoczęciem udziału w badaniu) oraz co najmniej jedną kolejną ocenę w trakcie trwania badania. Klinicznie istotna zmiana względem wartości wyjściowych została zdefiniowana jako: 10 pkt wg EORTC QLQ-30 (*Global Health Status*), 0,08 dla wskaźnika użyteczności EQ-5D i 7 dla EQ-5D Visual Analog Scale. We wszystkich przypadkach wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-30 utrzymywała się w obu grupach na stałym poziomie w ciągu 40 tygodni obserwacji, przy czym nie odnotowano klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w dowolnym punkcie czasowym w obu badanych ramionach (NIVO3+IPI1 oraz NIVO1+IPI3). Podobnie wyniki kształtują się w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia – wskaźnika użyteczności wg EQ-5D, który pozostawał stabilny przez 40 tygodni w obu grupach. W każdej z tych grup nie osiągnięto zmiany na poziomie minimalnej klinicznie istotnej różnicy we wszystkich analizowanych punktach czasowych względem wartości *baseline*. Klinicznie istotną poprawę ogólnego stanu zdrowia ocenianego przy pomocy skali analogowej kwestionariusza EQ-5D względem wartości wyjściowych, raportowano w grupie NIVO3+IPI1 od 24 do 40 tygodnia oraz w grupie NIVO1+IPI3 w 28 tygodniu.

9.5.2. Badanie *CheckMate 204*

Badanie *CheckMate 204* (Tawbi 2019) [36] to wielośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2, przeprowadzone jako otwarte (*open-label*), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji pacjentów z czerniakiem i nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu.

Główne kryterium włączenia stanowiła potwierdzona histologicznie diagnoza czerniaka i obecność ≥ 1 mierzalnego przerzutu do mózgu, niepoddanego wcześniej napromieniowaniu. Dopuszczalne było przeprowadzenie stereotaktycznej radiochirurgii i wycięcie do 3 zmian, przynajmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia przewidzianego protokołem. Do badania włączono 101 pacjentów. Ocenie poddano 94, w czasie obserwacji dłuższym niż 6 miesięcy (minimalny *follow-up*). Pacjenci otrzymywali dożylnie niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie plus ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, cztery dawki (faza indukcji), a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza konsolidacji). Leczenie kontynuowane przez maksymalnie 24 miesiące lub do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta. Pacjenci, u których w trakcie fazy indukcji wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkości 3 lub 4 mogli kontynuować leczenie w fazie konsolidacji (monoterapia niwolumabem) w przypadku gdy zdarzenia niepożądane ustąpiły i nie było konieczności dalszego podawania leków immunosupresyjnych.

Charakterystykę badania i charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w Załączniku.

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (*intracranial clinical benefit rate*) - I-rzędowy punkt końcowy,
- współczynnik systemowej (pozaczaszkowa) korzyści klinicznej i współczynnik korzyści klinicznej ogółem,
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS): *intracranial*, *extracranial* (*systemic*), and *global*,
- wskaźnik ogólnej odpowiedzi (*overall response rate*, ORR),
- przeżycie całkowite (*overall survival*, OS),
- bezpieczeństwo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*treatment-related adverse event*, TRAE) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do rezygnacji z leczenia.

Charakterystykę punktów końcowych przedstawiono w Załączniku w Rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Odpowiedź na leczenie była oceniana w przerzutach do mózgu i zmianach pozaczaszkowych. Ocenę przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni, przez okres do 24 miesięcy. Wszystkie zmiany w mózgu (*intracranial*) oceniono na podstawie skanów MRI, natomiast zmiany pozaczaszkowe

(*extracranial*) na podstawie skanów CT. Oceny były dokonywane przez badacza na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (zmodyfikowane przy ocenie zmian wewnątrzczaszkowych, aby umożliwić ocenę do 5 zmian – *targeted lesions*). Odpowiedzi global obejmowały ocenę wszystkich zmian – wewnątrzczaszkowych (*intracranial*) i pozaczaszkowych (*extracranial*) i były oceniane za pomocą kombinacji zmodyfikowanych kryteriów RECIST dla zmian w mózgu i RECIST 1.1 dla choroby ogólnoustrojowej. Zdarzenia niepożądane oceniano za pomocą National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

Wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (*intracranial clinical benefit rate*).

Tabela 43. Odpowiedź na leczenie (Tawbi 2018) [36]

Odpowiedź na leczenie				
		wewnątrzczaszkowa (<i>intracranial</i>)	pozaczaszkowa (<i>extracranial</i>)	ogółem (<i>global</i>)
BOR, n(%)	CR	24 (26)	7 (7)	8 (9)
	PR	28 (30)	40 (43)	40 (43)
	SD ≥6 mcy	2 (2)	6 (6)	5 (5)
Korzyść kliniczna (<i>clinical benefit</i>)	n	54	53	53
	% (95% CI)	57 (47–68)	56 (46–67)	56 (46–67)

Po przeprowadzeniu oceny wewnątrzczaszkowych (*intracranial*) zmian zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST wersja 1.1, 24 pacjentów (26%) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), natomiast 28 (30%) częściową odpowiedź (PR), co przekłada się na **wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na poziomie 55%** (95% CI | : 45; 66). Dodatkowo u 2 pacjentów (2%) stan stabilnej choroby utrzymywał się ≥6 miesięcy.

W związku z powyższym wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (*intracranial clinical benefit rate*) wyniósł 57% (95% CI, 47; 68).

Otrzymane współczynniki obiektywnej odpowiedzi (*objective response rate, ORR*) dla zmian wewnątrzczaszkowych, wykazały zbieżność (z wyjątkiem 3 zmian) niezależnie od liczby zmian oznaczonych *baseline* i wyniosły: 53,1% dla pojedynczej zmiany, 69,6% dla 2 zmian, 25,0% dla 3 zmian, 66,7% dla 4 zmian i 57,1% dla ≥5 zmian.

Tabela 44. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie w zależności od liczby zmian względem *baseline* (Tawbi 2018) [36]

Liczba zmian	Liczba pacjentów N=94	BOR - n			ORR, % (n/N)
		CR	PR	SD≥6 mcy	
0	1*	0	0	0	0
1	49	15	11	2	53,1 (26/49)
2	23	6	10	0	69,6 (16/23)
3	8	1	1	0	25,0 (2/8)
4	6	1	3	0	66,7 (4/6)
≥5	7	1	3	0	57,1 (4/7)

* włączenie tego pacjenta stanowiło odstępstwo od protokołu (*protocol deviation*)

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej wyniosła 2,3 miesiąca (zakres 1,1; 10,8). Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej nie została osiągnięta.

Wskaźnik pozaczaszkowej korzyści klinicznej (*extracranial clinical benefit rate*) wskaźnik korzyści klinicznej ogółem (*global clinical benefit rate*)

7 pacjentów (7%) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), natomiast 40 (43%) częściową odpowiedź (PR), co przekłada się na wskaźnik obiektywnej odpowiedzi pozaczaszkowej na poziomie 50% (95% CI: 40; 60). Dodatkowo u 6 pacjentów (6%) stan stabilnej choroby utrzymywał się ≥ 6 miesięcy.

W związku z powyższym wskaźnik pozaczaszkowej korzyści klinicznej (*extracranial clinical benefit rate*) wyniósł 56% (95% CI, 46; 68).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi zewnątrzczaszkowej wyniosła 2,1 miesiąca (zakres 1,1; 15,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi zewnątrzczaszkowej nie została osiągnięta.

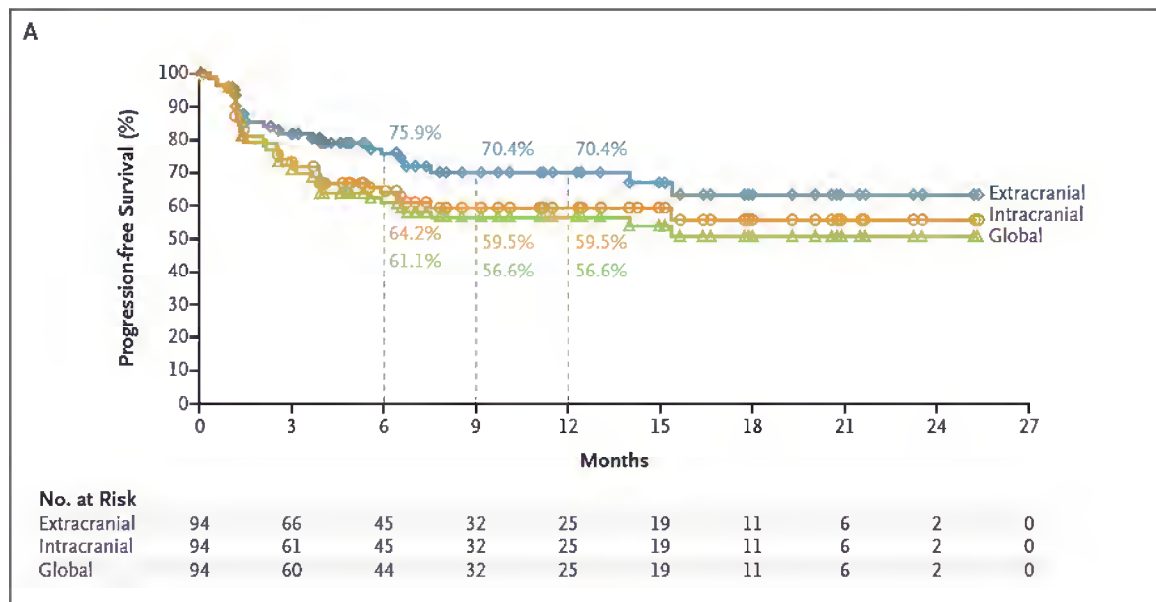
Wskaźnik korzyści klinicznej ogółem (*global clinical benefit rate*)

8 pacjentów (9%) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), natomiast 40 (43%) częściową odpowiedź (PR), co przekłada się na wskaźnik obiektywnej odpowiedzi ogółem (global) na poziomie 51% (95% CI: 40; 62). Dodatkowo u 5 pacjentów (5%) stan stabilnej choroby utrzymywał się ≥ 6 miesięcy.

W związku z powyższym wskaźnik korzyści klinicznej ogółem (*global clinical benefit rate*) wyniósł 56% (95% CI, 46; 67).

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*), PFS

Wykres 37. Wewnątrzczaszkowy (*intracranial*), zewnątrzczaszkowy (*extracranial*) i czas przeżycia wolny od progresji choroby ogółem (*global*) (Tawbi 2018) [36]

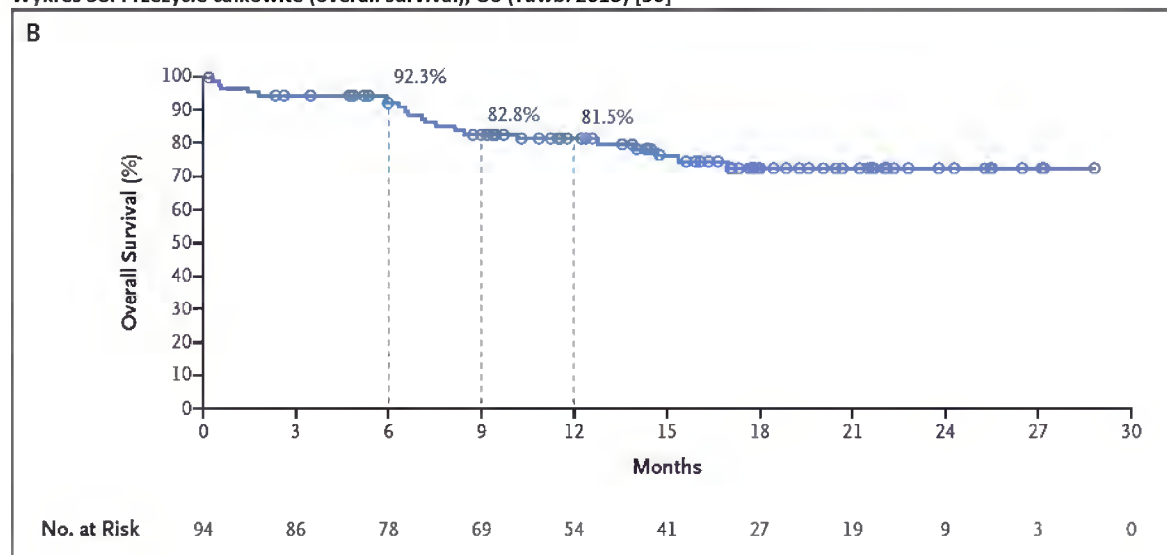


Minimalny czas obserwacji wyniósł 6 miesięcy (mediana 14 miesięcy). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta dla zmian wewnątrzczaszkowych (intracranial), zewnątrzczaszkowych (extracranial) i zmian ogółem (global).

Wskaźniki przeżycia 6-miesięcznego dla zmian wewnątrzczaszkowych (intracranial), zewnątrzczaszkowych (extracranial) i zmian ogółem (global) wyniosły odpowiednio: 64,2% (95% CI: 53,0; 73,4), 75,9% (95% CI: 65,0; 83,9) i 61,1% (95% CI: 50,0; 70,5), dla przeżycia 9-miesięcznego odpowiednio 59,5% (95% CI: 47,9; 69,3), 70,4%

(95% CI: 58,4; 79,6) i 56,6% (95% CI: 45,2; 66,5), natomiast dla przeżycia 12-miesięcznego odpowiednio 59,5% (95% CI: 47,9; 69,3), 70,4% (95% CI: 58,4; 79,6) i 56,6% (95% CI: 45,2; 66,5).

Wykres 38. Przeżycie całkowite (overall survival), OS (Tawbi 2018) [36]



Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Szacowane na podstawie krzywych Kaplana–Meiera wskaźniki przeżycia po 6 miesiącach wyniosły 92,3% (95% CI: 84,5; 96,3), po 9 miesiącach 82,8% (95% CI: 73,1; 89,3). Szacowany wskaźnik ogólnego przeżycia po 12 miesiącach wynosił 81,5% (95% CI: 71,5; 88,2).

9.5.3. Badanie *CheckMate 069*

Badanie *CheckMate 069*, jak wspomniano wcześniej jest randomizowaną próbą kliniczną, z podwójnym zaślepieniem, do której zakwalifikowano pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną NIVO+IPI lub ipilimumab. Niniejsze badanie nie zostało włączone do analizy głównej przeglądu ze względu na fakt, iż monoterapia IPI, nie stanowi właściwego komparatora dla leczenia skojarzonego NIVO+IPI. Grupa pacjentów poddana leczeniu IPI, nie stanowi przedmiotu analizy. Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności leczenia NIVO+IPI zestawiono poniżej [38].

Tabela 45. Skuteczność – badanie *CheckMate 069* (Hodi 2016) [38]

Punkt końcowy/populacja		Interwencja	N	Mediana (95% CI), miesiące
Mediana obserwacji: 24,6 miesięcy dla NIVO+IPI				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Ogółem		95	NR (7,36; NR)
	Wiek	<65 lat	48	NR (7,36; NR)
		≥65 lat	47	8,87 (4,14; NR)
	Płeć	męska	63	NR (7,03; NR)
		żeńska	32	9,86 (4,11; NR)
	ECOG	0	79	NR (7,36; NR)
		1	14	NR (1,35; NR)
	BRAF	mutant	22	8,61 (2,79; NR)

	<i>wild-type</i>		73	NR (7,23; NR)
Ekspresja PD-L1	<5%		56	15,05 (5,36; NR)
	≥5%		24	9,86 (4,11; NR)
Obecność przerzutów oceniana przed rozpoczęciem udziału w badaniu	M0		8	2,71 (1,35; NR)
	M1a		15	NR (7,36; NR)
	M1b		27	NR (6,93; NR)
	M1c		44	10,15 (4,14; NR)
LDH <i>baseline</i>	≤ górnej granicy normy		70	NR (8,51; NR)
	> górnej granicy normy		24	8,30 (1,58; NR)
	Ogółem		95	NR
Wiek	<65 lat		48	NR (23,2; NR)
	≥65 lat		47	NR (22,0; NR)
Płeć	męska		63	NR
	żeńska		32	25,7 (16,2; NR)
ECOG	0		79	NR
	1		14	NR (1,4; NR)
BRAF	<i>mutant</i>		22	NR (7,1; NR)
	<i>wild-type</i>		73	NR
Ekspresja PD-L1	<5%		56	NR (22,0; NR)
	≥5%		24	NR (9,9; NR)
Obecność przerzutów oceniana przed rozpoczęciem udziału w badaniu	M0		8	NR (1,4; NR))
	M1a		15	NR (23,2; NR)
	M1b		27	NR (13,8; NR)
	M1c		44	NR (13,3; NR)
LDH <i>baseline</i>	≤ górnej granicy normy		70	NR
	> górnej granicy normy		24	13,7 (2,4; NR)
Czas trwania odpowiedzi (DoR)			95	NR
Punkt końcowy		Interwencja	N	Prawdopodobieństwo, %
Prawdopodobieństwo 1-letniego PFS		NIVO+IPI	95	53%
Prawdopodobieństwo 2-letniego PFS			95	51,3%
Prawdopodobieństwo 1-letniego OS			95	73,4%
Prawdopodobieństwo 2-letniego OS			95	63,8%
Punkt końcowy		Interwencja	N	Mediana, %
Procentowa redukcja objętości zmiany nowotworowej		NIVO+IPI	95	-70%
Punkt końcowy		Interwencja	N	n (% [95% CI]) lub n (%)
Odpowiedź na leczenie ogółem		NIVO+IPI	95	56 (59% [48-69])

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	95	21 (22,1)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	95	35 (36,8)
Stabilizacja choroby (SD)	95	12 (12,6)
Progresja choroby (PD)	95	15 (15,8)
Brak danych o odpowiedzi	95	12 (12,6)

*NR – nie osiągnięto

W analizowanym okresie obserwacji (~25 miesięcy) w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem **nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany przeżycia całkowitego**, co wskazuje na to, iż **ponad połowa pacjentów przeżyła analizowanych okres *follow-up***.

Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały także osiągnięte w analizie podgrup ze względu na status sprawności ECOG (0 lub 1). Dodatkowo mediany PFS nie osiągnięto w następujących subpopulacjach: <65 lat, pacjenci płci męskiej, BRAF *wild-type*, obecność przerzutów oceniana przed rozpoczęciem udziału w badaniu (M1a, M1b), LDH *baseline* ≤ górnej granicy normy.

Mediany przeżycia całkowitego nie zostały także osiągnięte w analizie podgrup ze względu na: wiek, status sprawności ECOG (0 lub 1), status mutacji BRAF/brak mutacji, ekspresję PD-L1 (<5% lub ≥5%), obecność przerzutów oceniana przed rozpoczęciem udziału w badaniu (M0, M1a, M1b, M1c). Dodatkowo mediany OS nie osiągnięto w następujących subpopulacjach: pacjenci płci męskiej, LDH *baseline* ≤ górnej granicy normy.

Prawdopodobieństwo 1-rocznego PFS wyniosło 53% i utrzymało się na wysokim poziomie także dla okresu 2 lat (51,3%). Prawdopodobieństwo 1-rocznego OS wyniosło natomiast 73,4% a prawdopodobieństwo 2-letniego OS 63,8%.

Wystąpienie **odpowiedzi na leczenie ogółem raportowano u 59%** pacjentów objętych terapią NIVO+IPI, **całkowitą odpowiedź na leczenie zanotowano u ~22%** chorych, natomiast częściową odpowiedź na leczenie u około 37% pacjentów. Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto w grupie NIVO+IPI. W czasie trwania badania *CheckMate 069* zanotowano 70% redukcję objętości zmiany nowotworowej.

9.5.4. Analiza post-hoc do badań *CheckMate 067* i *CheckMate 069* (*Schadendorf 2017*)

W tej retrospektywnej analizie *post hoc* (*Schadendorf 2017*) [43] oceniano wyniki skuteczności u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii skojarzonej, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych notowanych podczas fazy indukcyjnej, przed otrzymaniem wszystkich czterech dawek.

Zebrano dane z dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań: *CheckMate 069* (badanie II fazy) i *CheckMate 067* (badanie III fazy). W obu badaniach wcześniej nieleczeni pacjenci w stadium III (nieresekcyjnym) lub IV czerniaka otrzymało co najmniej jedną dawkę niwolumabu 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek (faza indukcji), a następnie sam niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza *maintenance*). W przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego dopuszczalne było opóźnienie dawki (po ustąpieniu zdarzenia niepożądanego lub zdarzenie niepożądane występowało w 1 stopniu ciężkości). Pacjenci, którzy przerwali leczenie w trakcie fazy indukcji nie mogli kontynuować leczenia niwolumabem w fazie *maintenance*.

Ogółem 409 pacjentów zostało randomowo przydzielonych do ramienia otrzymującego leczenie skojarzone (niwolumab plus ipilimumab) w badaniach *CheckMate 069* i *CheckMate 067*. Wśród 407 pacjentów którzy otrzymali leczenie skojarzone, 176 (43%) zaprzestało leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, z których 96

(24%) przerwało z powodu AE podczas fazy indukcyjnej. 231 pacjentów nie przerwało leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; ta grupa uwzględnia osoby, które przerwały leczenie z innych powodów (np. 97 [42%] z powodu progresji choroby).

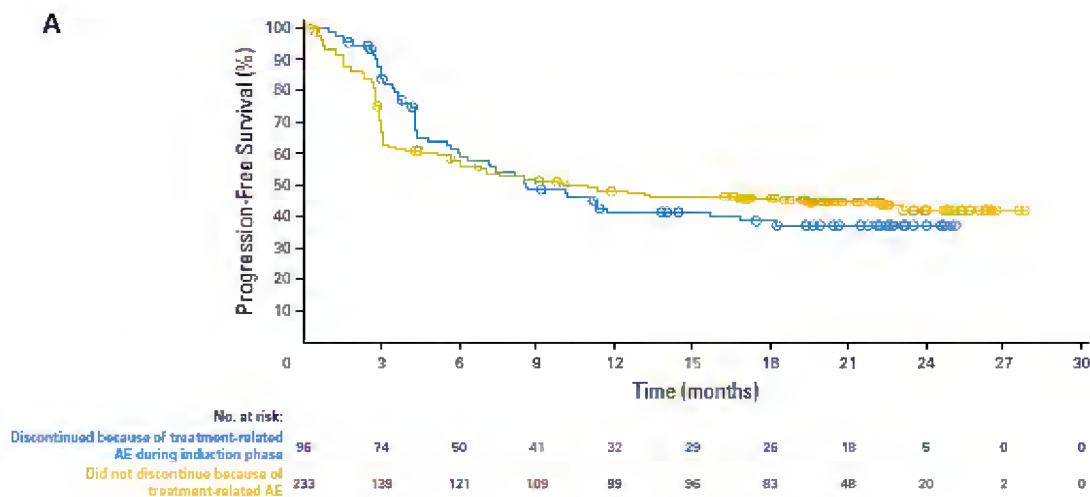
W analizie skuteczności oceniane były następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – *progression-free survival*);
- Przeżycie całkowite (OS - *overall survival*);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response*);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR – *best overall response*);
- Czas wolny od terapii (czas do kolejnej terapii), (TFI – *treatment free interval*);
- Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach terapii.

Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych otrzymali medianę trzech dawek niwolumabu (zakres od jednej do 45) i ipilimumabu (zakres od 1 do 4). U pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas fazy indukcji mediana liczby dawki niwolumabu i ipilimumabu wynosiły po trzy dawki (zakres od 1 do 4). Pacjenci, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych otrzymali medianę 14 dawek niwolumabu (zakres od 1 do 58) oraz cztery dawki ipilimumabu (zakres od 1 do 4). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła odpowiednio 1,5 miesiąca (95% CI: 1,4; 2,1), 1,4 miesiąca (95% CI: 1,2; 1,6) i 9,4 miesiąca (95% CI: 5,1; 14,8) u pacjentów, odpowiednio u tych którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych w dowolnym momencie, przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcji i którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcji wynosiła 8,4 miesiąca (95% CI: 5,8; 16,7) vs 10,8 miesiąca (95% CI: 5,9; 23,0) dla pacjentów, którzy nie przerwali leczenia z powodu działań niepożądanych. Hazard względny dla porównania wyniósł 0,99 (95% CI: 0,72; 1,37), wartość p=0,966).

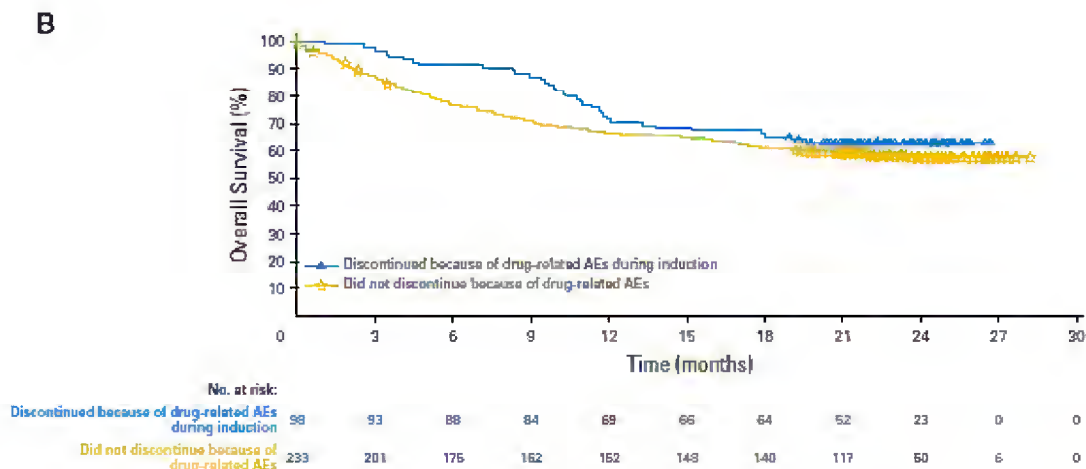
Wykres 39. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów, którzy zaprzestali leczenia podczas fazy indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs kontynuujących leczenie, Schadendorf 2017 [43]



Wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby po 18 miesiącach wyniosły odpowiednio 38% i 49% dla pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych podczas fazy indukcji i pacjentów którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta zarówno w grupie która zaprzestała leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcji jak i w grupie, która nie przerwała leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Hazard względny dla porównania wyniósł 0,79 (95% CI: 0,54; 1,17), wartość p=0,2344.

Wykres 40. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów którzy zaprzestali leczenia podczas fazy indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs kontynuujących leczenie, Schadendorf 2017 [43]



Wskaźniki OS po 18 miesiącach wyniosły 67% wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych podczas fazy indukcji i 62% dla tych, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 46. Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów którzy zaprzestali leczenia podczas fazy indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs kontynuujących leczenie, Schadendorf 2017 [43]

Odpowiedź	Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcji	Pacjenci, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcji
	N=96	N=233
Objektywna odpowiedź (ORR), n (%), (95% CI)	56 (58,3) (47,8; 68,3)	117 (50,2) (43,6; 56,8)
Najlepsza objektywna odpowiedź (BOR)	<i>Całkowita, n (%)</i>	11 (11,5)
	<i>Częściowa, n (%)</i>	45 (46,9)
	<i>Stabilizacja choroby, n (%)</i>	18 (18,8)
	<i>Progresja choroby, n (%)</i>	19 (19,8)
	<i>Niemożliwa ocena, n (%)</i>	3 (3,1)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, miesiące (zakres)	2,7 (1,9-10,3)	2,8 (1,4-17,1)
Mediana czasu trwania odpowiedzi miesiące (zakres)	NR (8,6-NR)	NR (NR-NR)

NR-not reached, nie osiągnięto

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na leczenie ocenioną przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1 wyniósł 58,3% (95% CI: 47,8%; 68,3%) dla pacjentów, którzy przerwali leczenie w fazie indukcji vs 50,2% (95% CI: 43,6%; 56,8%) dla pacjentów, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Odsetki pacjentów z całkowitą (CR) i częściową (PR) odpowiedzią na leczenie były porównywalne w obu grupach i wyniosły odpowiednio dla grupy, która przerwała leczenie w fazie indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs grupy która nie przerwała leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: CR 11,5% vs 12,0%, PR: 46,9% vs 38,2%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była porównywalna między grupami i wyniosła 2,7 (95% CI: 1,9-10,3) miesiąca w grupie, która przerwała leczenie w fazie indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs 2,8 (95% CI: 1,4-17,1) miesiąca w grupie która nie przerwała leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w obu grupach.

Kolejne leczenie ogólnoustrojowe otrzymało 37 pacjentów (39%), z grupy która przerwała leczenie w fazie indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 55 pacjentów (24%) spośród tych, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Mediana czasu do następnej terapii ogólnoustrojowej wyniosła 25,3 miesiąca dla pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcji oraz 59 z 96 (61%) pacjentów było wolnych od leczenia ogólnoustrojowego po 12 miesiącach. W grupie pacjentów, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych mediana czasu wolnego od terapii nie została osiągnięta i 178 spośród 233 pacjentów (76%) było wolnych od leczenia ogólnoustrojowego po 12 miesiącach.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że **skuteczność leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie w fazie indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych jest zbliżona do skuteczności jaką osiągnęli pacjenci, którzy nie przerwali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**. Sugeruje to, że pacjenci nadal **odnoszą korzyści z terapii skojarzonej nawet po zakończeniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**.

9.6. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 47. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	nivolumab	4439
2.	"Nivolumab"[Mesh]	2038
3.	(MDX 1106) OR (MDX-1106) OR (MDX1106) OR (ONO-4538) OR (ONO 4538) OR (ONO4538) OR (BMS-936558) OR (BMS 936558) OR (BMS936558) OR (cmab 819) OR (cmab819)	4446
4.	Search Opdivo	4441
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4448
6.	ipilimumab	3312
7.	"Ipilimumab"[Mesh]	1721
8.	(MDX-CTLA-4) OR (MDX CTLA 4) OR (MDX 010) OR (MDX010) OR (MDX-010) OR (BMS 734016) OR (BMS734016) OR (MDX 101) OR (MDX101) OR strentarga	9515
9.	(Anti-CTLA-4 MAb ipilimumab)	3312
10.	(Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab)	3312
11.	(Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb)	3312
12.	Yervoy	3314
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9517
14.	"Melanoma" [Mesh]	93321
15.	Melanoma	131448
16.	mucosal melanoma	2079
17.	#14 OR #15 OR #16	1314480
18.	#5 AND #13	1427
19.	#18 AND #17	815

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2020 r.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(melanoma):ti,ab,kw	55794
2.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1757
3.	(mucosal melanoma):ti,ab,kw	117
4.	#1 OR #2 OR #3	5581
5.	nivolumab	1525
6.	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	363
7.	(mdx AND 1106):ti,ab,kw	16
8.	((mdx 1106)):ti,ab,kw	16
9.	(ono 4538 OR (ono and 4538) OR ono4538 OR (bms 936558) OR (bms and 936558) OR bms936558 OR (cmab and 819) OR cmab819	134
10.	(opdivo):ti,ab,kw	68
11.	#5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10	1535
12.	(ipilimumab):ti,ab,kw	1077
13.	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	138
14.	((mdx ctla 4) OR (mdx and ctla and 4) OR (mdx and 010) OR mdx010 OR (mdx 010) OR (bms and 734016) OR bms734016 OR (mdx and 101) OR mdx101 OR strentarga):ti,ab,kw	82
15.	(anti ctla 4 AND mab AND ipilimumab):ti,ab,kw	15
16.	(ipilimumab, AND anti ctla 4 AND mab):ti,ab,kw	15
17.	(yervoy):ti,ab,kw	47
18.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1090
19.	#11 AND #18	611
21.	#19 AND #4	271

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2020

Tabela 49. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'melanoma'/exp	160758
2.	melanoma	204890
3.	'mucosal melanoma'/exp	803
4.	'mucosal melanoma'	1416
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2052945
6.	'nivolumab'/exp	15285
7.	nivolumab	15984
8.	mdx AND 1106	316
9.	'mdx 1106'	316
10.	mdx1106 OR 'ono 4538' OR 'ono and 4538' OR ono4538 OR 'bms 936558' OR 'bms and 936558' OR bms936558 OR 'cmab and 819' OR cmab819	532
11.	opdivo	632
12.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	160174
13.	'ipilimumab'/exp	12856
14.	ipilimumab	13324
15.	'mdx ctla 4' OR 'mdx and ctla and 4' OR 'mdx and 010' OR mdx010 OR 'mdx 010' OR 'bms and 734016' OR bms734016 OR 'mdx and 101' OR mdx101 OR strentarga	352
16.	'anti ctla 4' AND mab AND ipilimumab	85
17.	anti AND ctla AND 4 AND mab AND ipilimumab	115
18.	ipilimumab, AND 'anti ctla 4' AND mab	85
19.	yervoy	773
20.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	13345
21.	#12 AND #20	6792
22.	#5 AND #21	3845

Data ostatniego wyszukiwania:19.02.2020.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania dla pembrolizumabu w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pembrolizumab	3398
2.	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	1397
3.	lambrolizumab OR Keytruda OR (MK-3475) OR (mk 3475) OR (mk3475) OR (sch 900475) OR (sch900475)	3420
4.	#1 OR #2 OR #3	3420
5.	melanoma	131448
6.	Melanoma"[Mesh]	93321
7.	mucosal melanoma	2079
8.	#5 OR #6 OR #7	131448
9.	#4 AND #9	1121
10.	Search (random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR single blind method OR double blind method)	1313606
11.	#9 AND #10	93

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2020

Tabela 51. Strategia wyszukiwania dla pembrolizumabu w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	1281
2.	(lambrolizumab OR keytruda OR (mk 3475) OR mk3475 OR sch900475):ti,ab,kw	265
3.	(sch and 900475):ti,ab,kw	2
4.	(mk and 3475):ti,ab,kw	237
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1288
6.	(melanoma):ti,ab,kw	5579
7.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1757
8.	(mucosal melanoma):ti,ab,kw	118
9.	#6 OR #7 OR #8	5581
10.	#5 AND #9	289

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2020

Tabela 52. Strategia wyszukiwania dla pembrolizumabu w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'pembrolizumab'/exp	13109
2.	pembrolizumab	13708
3.	lambrolizumab OR keytruda OR 'mk 3475' OR mk3475 OR sch900475	1334
4.	'sch and 900475'	0
5.	'mk and 3475'	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	13749
7.	'melanoma'/exp	160758
8.	melanoma	204890
9.	'mucosal melanoma'	1416
10.	'mucosal melanoma'/exp	803
12.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	205294
12.	#6 AND #12	4834
13	#12 AND AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	514

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2020

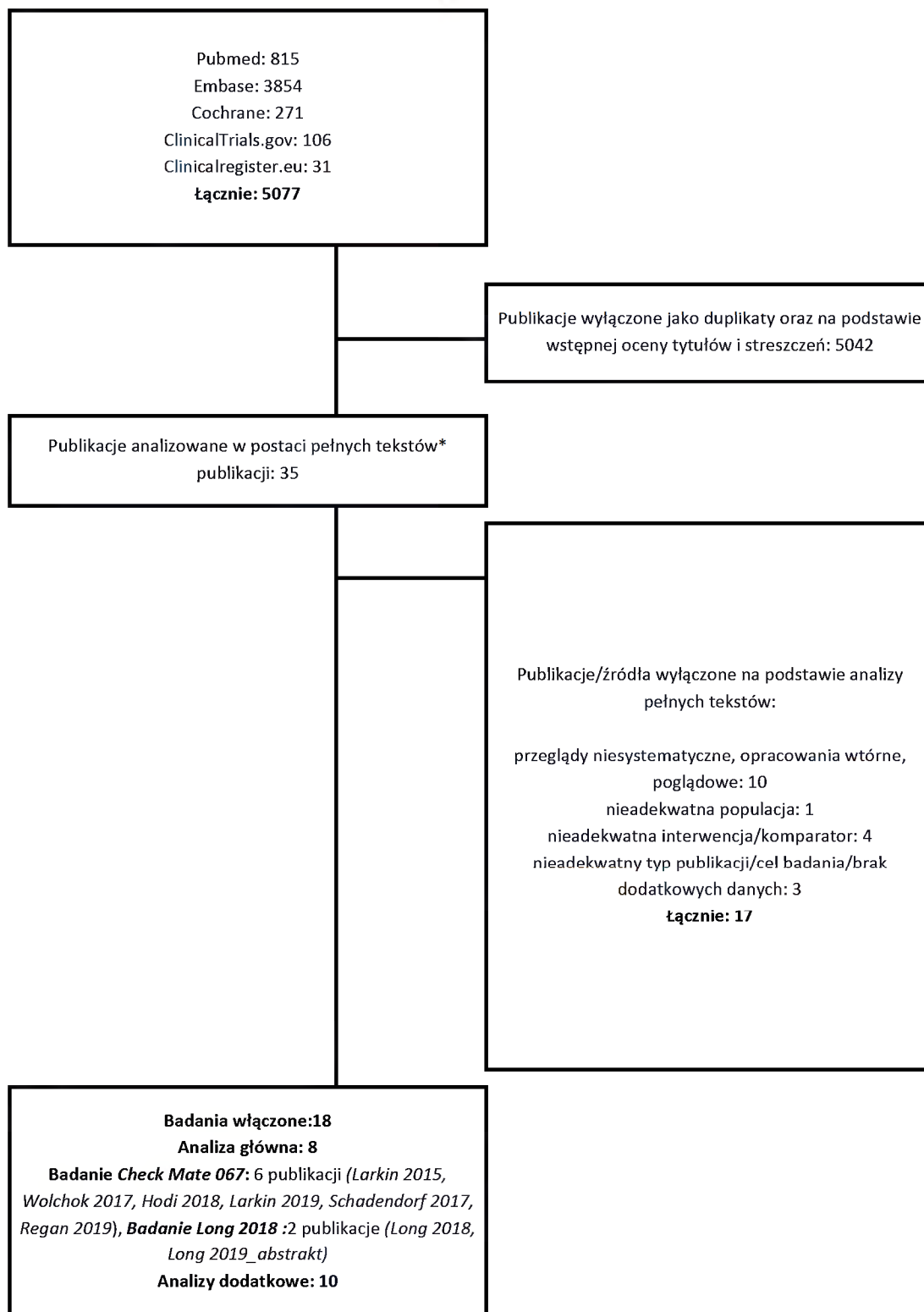
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Opdivo®+Yervoy®

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	„nivolumab and ipilimumab and melanoma”	106
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	„nivolumab and ipilimumab and melanoma”	31

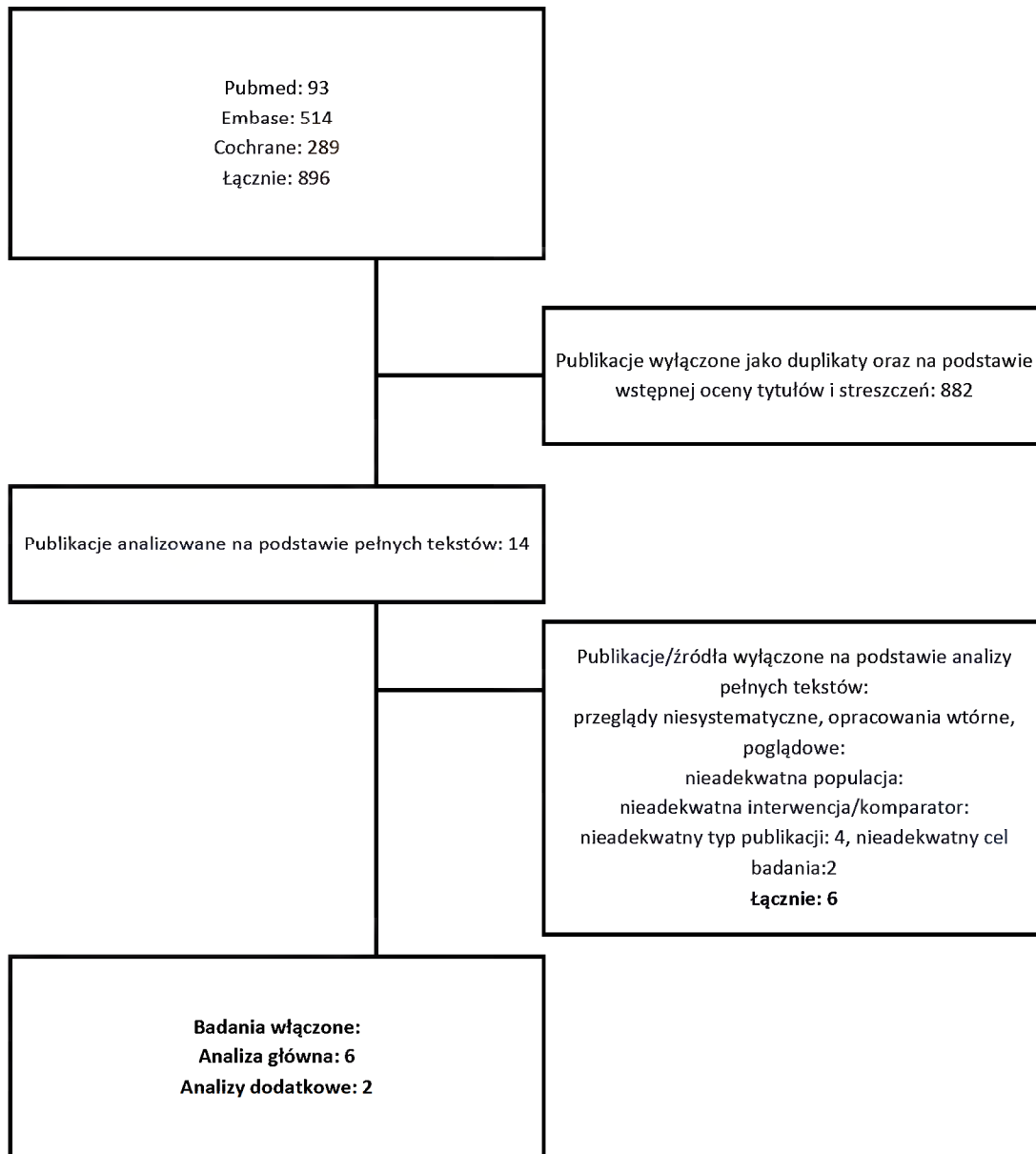
Data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2020 r.

10.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 41. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji



Wykres 42 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla pembrolizumabu



10.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badania główne

Tabela 54. Charakterystyka badania *CheckMate 067*

Parametr	<i>Larkin 2015, Larkin 2019/CheckMate 067 (IIA)</i>
Podtyp wg AOTMIT	IIA
Ocena wiarygodności wg <i>Cochrane Collaboration</i>	Zastosowana metodyka badania pozwala na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (<i>selection bias</i>) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędu przeprowadzenia (<i>performance bias</i>), błędu pomiaru (<i>detection bias</i>) oraz błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (<i>attrition bias</i>). Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 137 ośrodków
Typ badania	RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych
Randomizacja	TAK: <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja blokowa w proporcji 1: 1: 1, • Stratyfikacja pacjentów według następujących czynników: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obecność mutacji w genie BRAF; ✓ Antygen PD-L1 (+/-); ✓ Obecność przerzutów: M0, M1a lub M1b vs M1c
Metodyka	TAK: <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowano podwójne zaślepienie (<i>double blind</i>) Zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, osób oceniających wyniki oraz sponsora badania. Przedwczesne odkodowanie leczenia mogło nastąpić jedynie w określonych protokołem sytuacjach takich jak progresja choroby oraz rezygnacja pacjentów z terapii. Odkodowanie leczenia przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IVRS. W celu zapewnienia zaślepienia, sposób oraz dawkowanie <i>placebo</i> w przypadku pacjentów losowo zakwalifikowanych do monoterapii: PL NIVO oraz PL IPI było identyczne jak w przypadku terapii skojarzonej NIVO + IPI. [^]
Zaślepienie	W opinii autorów przeglądu - testowano hipotezę <i>superiority</i> dla porównania NIVO+IPI lub NIVO względem IPI w przypadku głównego, złożonego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od objawów choroby (PFS). [^]
Hipoteza badawcza	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • Główny, złożony punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS- <i>overall survival</i>)[^] oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>); • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- <i>objective response</i>); • Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; • Zmiana rozmiaru guza (<i>target lesion</i>); • Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>, BOR); • Czas wolny od terapii (czas do kolejnej linii leczenia), (ang. <i>treatment-free interval</i>, TFI). Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do wycofania z badania (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości); • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości); • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości); • Zgony.
Oceniane punkty końcowe	

	<i>^Założony w protokole badania CheckMate 067 okres obserwacji pozwalający na ocenę przeżycia całkowitego (OS) w analizowanej populacji pacjentów wynosi 28 miesięcy. Minimalny, założony w protokole okres obserwacji niezbędny do przedstawienia wyników w zakresie parametru OS wynosi 22 miesiące.</i>
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> W analizie skuteczności – zachowana reguła ITT; W analizie bezpieczeństwa - nie zachowano reguły ITT; Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> W grupie NIVO+IPI utracono z badania 301 pacjentów W grupie NIVO utracono z badania 289 pacjentów
Inne identyfikatory badania	NCT018445052, <i>CheckMate 067</i>
Źródła finansowania	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Źródła danych	<ul style="list-style-type: none"> <i>Larkin 2015</i> [14] <i>Wolchok 2017</i> [16] <i>Hodi 2018</i> [17] <i>Larkin 2019</i> [18] <i>Schadendorf 2017</i> [19] <i>Regan 2019</i> [20]
Dodatkowe informacje	Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których zastosowano jedną z 3 opcji terapeutycznych: NIVO + IPI vs NIVO vs IPI. Ze względu na cel analizy, w ocenie wyników nie uwzględniono danych w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii, gdyż interwencja ta nie stanowi właściwego komparatora dla terapii skojarzonej.

Kryteria włączenia

- Pacjenci ≥ 18 roku życia;
- Potwierdzony, wcześniej nieleczony czerniak w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV;
- Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta;
- Zmiana mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.;
- Dostęp do wyników biopsji poszczególnych pacjentów w celu określenia ekspresji PD-L1;
- Znany status mutacji BRAF V600;
- Choroba mierzalna w oparciu o wynik TK, MRI, zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.

Kryteria wykluczenia

- Stan sprawności wg ECOG >2 ;
- Przerzuty do mózgu;
- Nowotwór tęczywkki;
- Choroby autoimmunologiczne.

Cecha	<i>Larkin 2015/CheckMate 067 (IIA)</i>	
	NIVO+IPI	NIVO
Liczebność, N	314	316
Mediana wieku pacjentów (zakres)	59 (18; 88)	59 (25;90)

Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	206 (65,6)	202 (63,9)
	kobiety	108 (34,4)	114 (36,1)
Wiek pacjentów, n (%)	< 65 lat	185 (58,9)	198 (62,7)
	≥ 65 <75 lat	94 (29,9)	79 (25,0)
	≥ 75 lat	35 (11,1)	39 (12,3)
Stan sprawności wg ECOG	0	230 (73,2)	238 (75,3)
	1	83 (26,4)	77 (24,4)
Występowanie przerzutów, n (%)	M1c	181 (57,6)	184 (58,2)
	M0, M1a lub M1b	133 (42,4)	132 (41,8)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	199 (63,4)	196 (62,0)
	> górnej granicy normy	114 (36,3)	112 (35,4)
	≤ 2 × górnej granicy normy	276 (87,9)	271 (85,8)
	>2 × górnej granicy normy	37 (11,8)	37 (11,7)
	nie określono	1 (0,3)	8 (2,5)
Przerzuty do mózgu, n (%)	tak	11 (3,5)	8 (2,5)
	nie	303 (96,5)	308 (97,5)
Status PD-L1, n (%)	pozytywny	68 (21,7)	80 (25,3)
	negatywny	210 (66,9)	208 (65,8)
	nieokreślony	36 (11,5)	28 (8,9)
Mutacja w genie BRAF	tak (+)	101 (32,2)	100 (31,6)
	nie (-)	213 (67,8)	216 (68,4)
Charakterystyka interwencji			
Interwencja	Dawkowanie	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
NIVO+IPI	Niwolumab w dawce 1 mg/kg + ipilimumab w dawce 3 mg/kg, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie NIVO	NIVO podawano dożylnie, w postaci 60 minutowej infuzji.	

	w monoterapii w dawce 3 mg/kg, co 2 tygodnie przez co najmniej 3 cykle.	IPI podawano dożylnie w postaci 90 minutowej infuzji. Pełny cykl obejmuje 4 dawki. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu.
NIVO+PL_{IPI}	Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie + placebo imitujące ipilimumab (PL _{IPI})	Dożylnie w postaci infuzji. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.
Charakterystyka punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.	Mediana (95% CI), HR
Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., potwierdzonej przez badającego lub zgonu bez względu na przyczynę (w zależności, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze).	Mediana (95% CI), HR
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR)	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita (CR) lub częściowa (PR) odpowiedź na leczenie (odpowiedź ogółem) zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.	OR (95% CI)
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie	Czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono w postaci mediany czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem 95% przedziału ufności.
Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. best overall response, BOR),	Określona jako najlepsza odpowiedź uzyskana przez pacjenta w okresie od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby (ocena przez badacza wg kryteriów RECIST1.1) lub kolejnej terapii, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Odsetek pacjentów, w których wystąpiła najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie zdefiniowana zgodnie z kryteriami RESIST 1.1. jako całkowita (CR), częściowa (PR) odpowiedź na leczenie, stabilizacja (SD), progresja choroby (PD).	OR (95% CI)
Zmiana rozmiaru guza	Średnia procentowa zmiana rozmiaru guza (ang. target lesion) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej. Jako parametr oceny odpowiedzi stosuje się sumę najdłuższych wymiarów wybranych do oceny ognisk.	Wyniki przedstawiono w postaci średniej procentowej zmiany wraz z podaniem 95% przedziału ufności.

Czas wolny od terapii (czas do kolejnej linii leczenia), (ang. <i>treatment-free interval, TFI</i>),	Definiowano jako czas od ostatniej dawki badanego leku do kolejnej terapii ogólnoustrojowej.	Mediana (95% CI), HR
Bezpieczeństwo	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do wycofania z badania (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości); • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3-4 stopniu ciężkości); • Utrata pacjentów z badania/ z leczenia; • Zgony. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych zostało ocenione zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0.</p>	OR (95% CI), NNT/NNH

Tabela 55. Charakterystyka badania *Long 2018*

Badanie		<i>Long 2018</i>
Metodologia badania		
Ocena wg AOTMiT	II A	
Ocena wg Collaboration Cochrane	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (4 ośrodki w Australii)	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, otwarte (<i>open-label</i>), faza 2
	Randomizacja	Ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, w stosunku 30:24 do ramienia: - A, otrzymującego Niwolumab +Ipilimumab - B, otrzymującego Niwolumab
	Zaślepienie	Brak (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Hipoteza badawcza nie została zdefiniowana, natomiast celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z aktywnymi przerzutami czerniaka do mózgu.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowy: najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (best intracranial response)</p> <p>II-rzędowy: najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (best extracranial response), najlepsza odpowiedź ogółem (best overall response), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS): intracranial, extracranial, overall, przeżycie całkowite, (overall survival, OS)</p>	

	Bezpieczeństwo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>treatment-related adverse event</i> , TRAE) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
Analiza ITT	Ocena pierwszorzędnego punktu końcowego i analiza bezpieczeństwa zostały przeprowadzone w populacji pacjentów <i>intention-to-treat</i> , którzy otrzymali min. 1 dawkę badanego leku.
Utrata z badania pacjentów	W trakcie badania utracono 38 pacjentów (po 19 w każdej z grup). W ramieniu NIVO+IPI: 5 z powodu progresji choroby, 13 z powodu zgonu (czerniak), 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu. W ramieniu niwolumabu: 6 z powodu progresji choroby, 12 z powodu zgonu (czerniak), 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu. Ponadto, podano informację o utracie pacjentów z leczenia: 9 pacjentów w grupie NIVO+IPI i 1 pacjent w grupie NIVO w z powodu zdarzeń niepożądanych (zapalenie płuc: u 5 pacjentów w NIVO+IPI oraz u 1 w NIVO).
Źródła finansowania	<i>Melanoma Institute Australia i Bristol-Myers Squibb</i>
Inne akronimy badania	<i>NCT02374242</i>
Publikacje do badania	<i>Long 2018 [21], Long 2019_abstrakt [22]</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci (≥18 lat), - potwierdzony histologicznie czerniak w stopniu zaawansowania IV (wg kryteriów AJCC)*, - stan sprawności ECOG 0-2, a przewidywana długość życia>30 dni, - obecność co najmniej jednego mierzalnego wg kryteriów RECIST 1.1 przerzutu do mózgu (≥ 5mm and ≤40mm), - brak wcześniejszego leczenia miejscowego przerzutów do mózgu (leczenie chirurgiczne, stereotaktyczna radiochirurgia lub radioterapia), - brak objawów neurologicznych, - u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF potwierdzona progresja śródczaszkowa (RECIST > 20% lub nowe mierzalne przerzuty do mózgu) w porównaniu z odpowiedzią śródczaszkową podczas leczenia inhibitorem BRAF i potwierdzone drugim skanem mózgu MRI po okresie wypłukiwania leku (+/- 3 dni; okresy wypłukiwania: dabrafenib = 5 dni, trametynib = 20 dni). - możliwość wykonania rezonansu magnetycznego z gadolinem jako środkiem kontrastowym. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> - przerzuty do mózgu> 40 mm, - potwierdzony wywiad w kierunku czerniaka oka lub aktualny czerniak oka, - wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na współstymulację limfocytów T lub mające punkt uchwytu w szlakach punktów kontrolnych, - pacjenci z aktywną, znaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną; (pacjenci z bielactwem, cukrzycą typu I, resztkową niedoczynnością tarczycy z powodu choroby autoimmunologicznej wymagającej jedynie podawania hormonów, łuszczycy nie wymagającej leczenia ogólnoustrojowego mogli zostać włączeni do badania), - obecne leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami, z wyjątkiem prednizonu w dawkach nieimmunosupresyjnych ≤ 10 mg / dzień (lub równoważny). Wcześniejsze leczenie objawów nieneurologicznych było dozwolone, jeśli zostało przerwane na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badanego leczenia. Pacjenci mogli kontynuować kortykosteroidy wziewne lub donosowe, jeśli przyjmowali stałą dawkę, - dowolny lek badany lub terapia dotycząca leczenia czerniaka przyjęta w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania lub czasu równoważnego 5-ciu okresów półtrwania danej substancji, 	

- pozytywny wynik w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV),
- pozytywny wynik testu lub aktywna choroba wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C,
- współistniejący inny nowotwór złośliwy (także potwierdzony wywiad w kierunku innego nowotworu, o ile czas wolny od choroby był krótszy niż 3 lata)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		Nivo+Ipi	Nivo
Liczebność		35	25
Wiek w momencie randomizacji, (zakres), lata		59 (53–68)	63 (52–74)
Płeć, n (%)	Męska	29 (83%)	19 (76%)
	Żeńska	6 (17%)	6 (24%)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0-1	34 (97%)	25 (100%)
	2	1 (3%)	0
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)		18 (51%)	14 (56%)
Liczba śródczaszkowych przerzutów (<i>targeted</i> i <i>non-targeted</i>), n (%)	1	11 (31%)	6 (24%)
	2-4	10 (29%)	14 (56%)
	>4	14 (40%)	5 (20%)
Suma średnic targetowych (<i>targeted lesions</i>) zmian śródczaszkowych (<i>intracranial</i>) wg RECIST, mm		19 (13–37)	17 (12–29)
Obecność przerzutów pozaczaszkowych (<i>extracranial metastases</i>)		30 (86%)	21 (84%)
Suma średnic targetowych (<i>targeted lesions</i>) zmian pozaczaszkowych (<i>extracranial metastases</i>) wg RECIST, mm		90 (47–120)	46 (28–89)
Brak wcześniejszego leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK, n (%)		27 (77%)	19 (76%)
Wcześniejsze leczenie skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK, n (%)		8 (23%)	6 (24%)
Mutacja BRAF V 600, n (%)	BRAFV600E	14 (40%)	11 (44%)
	BRAFV600K	4 (11%)	2 (8%)
	BRAFV600R	1 (3%)	1 (4%)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Ramię A		

	Niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie plus ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała dożylnie co 3 tygodnie, cztery dawki (faza indukcji), a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza konsolidacji).	
	Ramię B Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie.	
Sposób podawania leku	dożylnie	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta, lub w przypadku rekomendacji lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia.	
Okres obserwacji	mediana 17 miesięcy, mediana 34 miesięcy (dane długoterminowe)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (best intracranial response)	Uzyskana po ≥ 12 tygodniach, definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią zmian śródczaszkowych. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.	n (%), (95% CI)
Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (best extracranial response)	Definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią zmian pozaczaszkowych. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.	n (%), (95% CI)
Najlepsza odpowiedź (best overall response), BOR	Definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną pełną (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią, zarówno śródczaszkową (intracranial) jak i zewnątrzczaszkową (extracranial). Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.	n (%)
Czas przeżycia wolnego od śródczaszkowej progresji choroby (ang. intracranial progression-free survival), intracranial PFS	Definiowany jako czas od pierwszej dawki badanego leku do wystąpienia śródczaszkowej progresji choroby lub zgonu, w zależności od zdarzenia, które miało miejsce jako pierwsze. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.	Mediana (95% CI)
Czas przeżycia wolnego od zewnątrzczaszkowej progresji choroby (ang. extracranial progression-	Definiowany jako czas od pierwszej dawki badanego leku do wystąpienia pozaczaszkowej progresji choroby lub zgonu, w zależności od zdarzenia, które miało miejsce jako pierwsze. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.	Mediana (95% CI)

free survival), extracranial PFS		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival), PFS	Definiowany jako czas od pierwszej dawki badanego leku do wystąpienia progresji choroby (śródczaszkowej lub pozaczaskowej) lub zgonu, w zależności od zdarzenia, które miało miejsce jako pierwsze. Ocena dokonywana przez badacza (brak centralnej oceny), wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite, (ang. overall survival), OS	Czas od pierwszej dawki badanego leku do zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI)
Zdarzenia niepożądane, AEs, utrata pacjentów z badania/z leczenia	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>treatment-related adverse event</i> , TRAE) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Ciężkość oceniano za pomocą National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Zdarzenia raportowano w przedziale czasowym od otrzymania 1-szej dawki badanego leku do 100 dni od zakończenia udziału w badaniu. Częstość występowania utraty pacjentów z badania/z leczenia.	n (%)

Badania dodatkowe (analiza efektywności praktycznej, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, dodatkowa ocena skuteczności, dane długoterminowe)

Tabela 56. Charakterystyka badania *Parakh 2018* (NIVO+IPI)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie typu <i>real-world data</i> (RWD) oceniające efektywność praktyczną terapii NIVO+IPI (dane zbierano retrospektywnie z 3 ośrodków w Australii) <u>Źródło finansowania</u> : brak danych	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem w stadium przerzutowym wcześniej objęci immunoterapią lub pacjenci nieleczeni	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci; Czerniak w stadium przerzutującym; Pacjenci leczeni inhibitorami PD-1 lub nieobjęci wcześniejszą terapią; 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano.
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wiarygodności
Niwolumab (1 mg / kg) i ipilimumab (3 mg / kg) dożylnie co trzy tygodnie przez cztery cykle, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co dwa tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) - odsetek pacjentów o których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR) i stabilna choroba (SD); Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) - odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> <i>Follow-up</i>: mediana 8,7 miesięcy</p> <p>Do badania włączono 45 pacjentów, u których stosowano NIVO+IPI</p>	Nie oceniono (badanie RWD)

(CR) i częściowa odpowiedź (PR);

- Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) - czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu;
- Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) - czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr	Parakh 2018	
	NIVO+IPI	
Liczebność, N	45	
Mediana wieku pacjentów (zakres)	63 (20; 82)	
Płeć męska, n (%)	30 (67)	
Występowanie przerzutów, status AJCC, n (%)	M1b	1 (2)
	M1c	44 (46)
Obecność przerzutów w mózgu, n (%)	nie	14 (69)
	tak	31 (31)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	39 (87)
	≥2	6 (13)
Stosowanie onkorkosteroidów, n (%)	tak	13 (29)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	21 (47)
	> górnej granicy normy	23 (51)
	brak danych	1 (2)
Wcześniejsze systemowe leczenie przerzutów, n (%)	brak leczenia	18 (40)
	dabrafenib i trametynib	15 (33)
	pembrolizumab	13 (29)
	ipilimumab	4 (9)
	niwolumab	4 (9)
Wcześniejsze leczenia przerzutów do mózgu, n (%)	tylko resekcja	5 (35)
	radioterapia całego mózgowia	4 (29)
	resekcja i radioterapia	4 (29)
	brak leczenia	1 (7)

Tabela 57. Charakterystyka badania *CheckMate 218* (NIVO+IPI)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie typu *real-world data* (RWD) oceniające efektywność praktyczną terapii NIVO+IPI w ramach Expanded Access Program (dane z jednego ośrodka)

Źródło finansowania:
Bristol-Myers Squibb

Pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem nieoperacyjnym

- dorośli pacjenci;
- zaawansowany lub nieoperacyjny czerniak;
- Pacjenci nieleczeni wcześniej anty PD-L1;
- Nie zdefiniowano.

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wiarygodności
Niwolumab (1 mg/kg) i ipilimumab (3 mg/kg) co 3 tygodnie do 4 dawek, a następnie niwolumab (3 mg/kg) co 2 tygodnie (lub pembrolizumab poza protokołem (2 mg/kg) co 3 tygodnie).	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>, TTF) - odstęp pomiędzy pierwszym wlewem leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) do wystąpienia progresji choroby, zastosowania leczenia miejscowego lub leczenia innego niż inhibitory anty PD-L1 lud zgonu; • Niepowodzenie leczenia; • Parametry oceny profilu bezpieczeństwa (AEs ogółem, AEs o podłożu immunologicznym, AEs w stopniu 3-4, wizyty na oddziale ratunkowym itp.). 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Follow-up: minimum 6,7 miesięcy Do badania włączono 64 pacjentów</p>	Nie oceniono (badanie RWD)

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu

Parametr	CheckMate218	
	NIVO+IPI	
Liczebność, N	64	
Mediana wieku pacjentów (zakres)	56 (22; 82)	
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	32* (50)*
	kobiety	32* (50)*
Skórna postać czerniaka, n (%)	47 (73)	
Stan sprawności wg ECOG 0-1, n (%)	64 (100)	
Występowanie przerzutów, n (%)	M1c	32* (50)*
	inne	32* (50)*
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	20 (31)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 58. Charakterystyka badania *CheckMate069* (NIVO+IPI)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Wieloośrodkowe (19 ośrodków w 2 krajach), randomizowane, badanie fazy II, typu *double-blind*; cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIVO+IPI vs IPI+PL

Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb

Pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem: nieoperacyjny w stadium III lub przerzutowym (stadium IV)

- Dorośli pacjenci;
- Histopatologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, wcześniej nieleczony czerniak skóry i błon śluzowych w III i IV stopniu zaawansowania;
- Pacjenci z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF;
- Przerzuty do mózgu;
- Nowotwór tęczyki;
- Choroby autoimmunologiczne.

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
Niwolumab w dawce 1 mg/kg + ipilimumab w dawce 3 mg/kg, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie NIVO w monoterapii w dawce 3 mg/kg, co 2 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Przeżycie całkowite (OS); • Czas trwania odpowiedzi (DoR); • Prawdopodobieństwo 1- i 2-letniego PFS; • Prawdopodobieństwo 1- i 2-letniego OS; • Odpowiedź na leczenie ogółem; • Całkowita odpowiedź na leczenie (CR); • Częściowa odpowiedź na leczenie (PR); • Stabilizacja choroby (SD); • Progresja choroby (PD); • Parametry oceny profilu bezpieczeństwa (AEs, utrata pacjentów z leczenia i z badania, zgony). 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u></p> <p><i>Follow-up:</i> mediana 24,6 miesięcy w grupie NIVO+IPI oraz 23 miesięcy w grupie IPI+PL</p> <p>Do badania włączono 142 pacjentów (95 w grupie NIVO+IPI oraz 47 w ramieniu IPI+PL ; po 1 pacjencie w obu grupach nie otrzymało leczenia.</p>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu

Parametr	CheckMate 069	
	NIVO+IPI	
Liczebność, N	95	
Mediana wieku pacjentów (zakres)	64 (27; 87)	
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	63 (66)
	kobiety	32 (34)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	III	10 (11)
	IV	85 (89)
Stan sprawności wg ECOG	0	79 (83)
	1	14 (15)
	≥2	2 (2)
Występowanie przerzutów, n (%)	M0	8 (8)

Parametr	CheckMate 069	
		NIVO+IPI
	M1a	15 (16)
	M1b	27 (28)
	M1c	44 (46)
	Brak danych	1 (1)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	70 (74)
	> górnej granicy normy	24 (25)
	≤ 2 × górnej granicy normy	88 (93)
	>2 × górnej granicy normy	6 (6)
Przerzuty do mózgu, n (%)	tak	4 (4)
	nie	90 (95)
Ekspresja PD-L1 ≥5%		24 (25)
Mutacja V600 w genie BRAF		22 (23)

Tabela 59. Charakterystyka badania CA 209-004

Kryteria włączenia		CA 209-004 (IV C)
Kryteria włączenia (najważniejsze cechy)		<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci; Histopatologicznie potwierdzony, wcześniej nieleczony czerniak skóry i błon śluzowych w III i IV stopniu zaawansowania; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktów; Oczekiwana długość życia co najmniej 4 miesiące;
Kryteria wykluczenia (najważniejsze cechy)		<ul style="list-style-type: none"> Przerzuty do mózgu; Nowotwór tęczówki; Choroby autoimmunologiczne.
Najważniejsze cechy		CA 209-004 NIVO+IPI (kohorty 1-5)
Liczebność, N		53
Mediana wieku pacjentów (zakres)		58 (22;79)
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	32 (60)
	kobiety	21 (40)
Stan sprawności wg ECOG	0	44 (83)
	1	8 (15)
Występowanie przerzutów, n (%)	M1a	8 (15)
	M1b	11 (21)
	M1c	30 (57)
Wcześniejsza terapia, n (%)	chirurgia	51 (96)
	radioterapia	11 (21)
	terapia systemowa	20 (38)

Kryteria włączenia		CA 209-004 (IV C)	
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	0		33 (62)
	1		14 (26)
	2		5 (9)
	≥3		1 (2)
Lokalizacja przerzutów, n(%)	kości		5 (9)
	centralny układ nerwowy		0 (0)
	wątroba		16 (30)
	płuca		25 (47)
	węzły chłonne		26 (49)
	Tkani miękkie lub inne organy		34 (64)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy		33 (62)
	> górnej granicy normy		20 (38)
Kohorta		NIVO	IPI
Leczenie skojarzone (concurrent regimen) [N=53]			
1	0,3 mg/kg		3,0 mg/kg
2	1,0 mg/kg		3,0 mg/kg
2a	3,0 mg/kg		1,0 mg/kg
3	3,0 mg/kg		3,0 mg/kg
4	10,0 mg/kg		3,0 mg/kg
5	10,0 mg/kg		10,0 mg/kg
Leczenie sekwencyjne (sequenced regimen) [N=33]			
6	1,0 mg/kg		Stosowany wcześniej
7	3,0 mg/kg		Stosowany wcześniej
Leczenie skojarzone (concurrent regimen) [N=41]			
8	NIVO w dawce 1mg/kg + IPI w dawce 3 mg/kg, następnie NIVO w dawce 3 mg/kg		

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

U pacjentów zakwalifikowanych do kohorty numer 8 zastosowano niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, następnie monoterapię NIVO w dawce 3 mg/kg masy ciała.

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

Tabela 60. Charakterystyka badania *CheckMate 511 (Lebbe 2019)*

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Wieloośrodkowe (57 ośrodków w 13 krajach), randomizowane, badanie fazy IIIb/IV, typu <i>double-blind</i>; cel: ocena bezpieczeństwa NIVO 3mg/kg+IPI 1mg/kg vs NIVO 1mg/kg+IPI 3mg/kg</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem: nieoperacyjny w stadium III lub przerzutowym (stadium IV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat; • Nieoperacyjny czerniak w stadium III lub przerzutowym w stadium IV (wg <i>American Joint Committee on Cancer staging system 7th edition</i>); • ECOG 0-1; • Brak wcześniejszej terapii w czerniaku przerzutowym (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa była dozwolona, jeśli została zakończona ≥6 tyg. przez randomizacją); • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v1.1.; • Tkanka nowotworowa dostępna do analizy biomarkerów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne przerzuty do mózgu; • Czerniak oka; • Choroba autoimmunologiczna, która wymagała systemowego leczenia kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
<p>Niwolumab 1mg/kg m.c. + ipilimumab 3mg/kg m.c. vs niwolumab 3mg/kg m.c. + ipilimumab 1mg/kg m.c. podawane w postaci infuzji co 3 tygodnie, w sumie 4 dawki, jako pierwsza linia leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane w 3-5 stopniu nasilenia związane z leczeniem – pierwszorzędowy punkt końcowy; • ORR (objective response rate), OS (overall survival), PFS (progression-free survival); • Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); • Czas trwania odpowiedzi; • Czas do wystąpienia odpowiedzi; • Pozostałe parametry oceny profilu bezpieczeństwa (AEs, przerwanie leczenia, zgony) 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> <i>Follow-up:</i> min. 12 miesięcy, mediana 18,8 miesięcy w grupie NIVO 3mg/kg + IPI 1mg/kg oraz 18,6 miesięcy w grupie NIVO 1mg/kg + IPI 3mg/kg</p> <p>Do badania włączono 360 pacjentów (po 180 w każdej z grup; w grupie NIVO 1mg/kg + IPI 3mg/kg 2 pacjentów nie otrzymało leczenia).</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)</p>

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr	NIVO 3mg/kg+IPI 1mg/kg	NIVO 1mg/kg+IPI 3mg/kg
Liczba pacjentów, N	180	180
Wiek, lata	mediana (zakres)	58,5 (19; 85)
	<65 r.ż., n (%)	115 (63,9)
		120 (67,4)

	≥65 do <75 r.ż.	48 (26,7)	43 (24,2)
	≥75 r.ż.	17 (9,4)	15 (8,4)
Płeć, n (%)	męska	105 (58,3)	101 (56,7)
	żeńską	75 (41,7)	77 (43,3)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0	129 (71,7)	133 (74,7)
	1	51 (28,3)	43 (24,2)
	≥2	0 (0)	2 (1,1)
M-status na początku badania, n (%)	M0/M1a/M1b	77 (42,8)	76 (42,7)
	M1c	103 (57,2)	102 (57,3)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH), n (%)	≤ULN (górną granicę normy)	102 (56,7)	114 (64,0)
	>ULN	77 (42,8)	64 (36,0)
	≤2xULN	156 (86,7)	164 (92,1)
	>2xULN	23 (12,8)	14 (7,9)
	nie raportowano	1 (0,6)	0 (0)
Przerzuty do mózgu w historii choroby, n (%)	tak	4 (2,2)	5 (2,8)
	nie	176 (97,8)	173 (97,2)
Status PD-L1, n (%)	≥5	59 (32,8)	60 (33,7)
	<5	120 (66,7)	117 (65,7)
	nie raportowano	1 (0,6)	1 (0,6)
Status BRAF, n (%)	typ dziki	86 (47,8)	90 (50,6)
	mutacja	77 (42,8)	73 (41,0)
	nie raportowano	17 (9,4)	15 (8,4)
	wcześniejsza terapia adjuwantowa	23 (12,8)	27 (15,2)

Tabela 61. Charakterystyka badania *CheckMate 204*

Badanie	<i>CheckMate 204</i>
Metodologia badania	
Ocena wg AOTMIIT	II D
Ocena wg skali NICE	7 (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (28 ośrodków w Stanach Zjednoczonych)
Typ badania	Jednoramienne, otwarte (<i>open-label</i>), faza 2
Randomizacja	Nie dotyczy

Metodyka	Zaslepienie	Brak (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Leczenie niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem, a następnie monoterapią niwolumabem przyniesie korzyści kliniczne osobom z czerniakiem przerzutowym do mózgu.
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowy: wskaźnik wewnątrzczaszkowej odpowiedzi (<i>intracranial clinical benefit</i>) II-rzędowy: współczynnik systemowej (pozaszaskowa) korzyści klinicznej i współczynnik korzyści klinicznej ogółem, przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS): intracranial, extracranial (systemic), and global, wskaźnik ogólnej odpowiedzi (overall response rate, ORR), przeżycie całkowite (overall survival, OS), Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment-related adverse event, TRAE</i>) i zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia (<i>treatment-related adverse event leading to discontinuation of treatment</i>)
	Analiza ITT	Nie dotyczy
	Utrata pacjentów z badania	bd
	Źródła finansowania	<i>Bristol-Myers Squibb and a grant from the National Cancer Institute (Cancer Center Support Grant P30 CA008748)</i>
	Inne akronimy badania	<i>NCT02320058</i>
	Publikacje do badania	<i>Tawbi 2018 [36]</i>
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci (≥ 18 lat), - potwierdzony histologicznie czerniak złośliwy z mierzalnymi przerzutami do mózgu, - stan sprawności ECOG 0 lub 1, - obecność co najmniej jednego mierzalnego przerzutu do mózgu (dłuższy wymiar od 0,5 do 3 cm, według oceny za pomocą rezonansu magnetycznego obrazowanie [MRI]), które nie było wcześniej napromieniowane, nie zostało uznane za wymagające natychmiastowej interwencji lokalnej (operacja lub radiochirurgia), bez objawów neurologicznych, - brak leczenia ogólnoustrojowym glukokortykoidem w ciągu 10 dni przed włączeniem do badania, - radiochirurgia stereotaktyczna i wycięcie były dozwolone dla maksymalnie trzech przerzutów do mózgu przynajmniej 3 tygodnie przed podaniem badanego leku, pod warunkiem braku następstw neurologicznych, - terapie adjuwantowe były dozwolone (w tym ipilimumab, gdy ostatnia dawka > 6 miesięcy przed rekrutacją); inhibitory MEK lub BRAF były dozwolone przy zachowaniu 4-tygodniowego okresu <i>washout period</i>, 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> - zajęcie leptomeningealne, - radiochirurgia stereotaktyczna > 3 zmian, - choroba autoimmunologiczna, - układowe leczenie glukokortykoidami lub lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed otrzymaniem badanego leku, - współistniejące nowotwory inne niż nieczerniakowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ. W przypadku wcześniejszych inwazyjnych nowotworów złośliwych ≥ 5 lat terapii i brak następstw wcześniejszej terapii, - pozytywny test w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, 		

- pozytywny wywiad w kierunku dodatnich wyników testów na obecność wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV) lub znanego zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS), nawet jeśli jest w pełni immunokompetentna wobec ART.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (NIVO+IPI)*		
Liczebność		94
Wiek w latach, mediana (zakres)		59 (22–81)
Płeć, n (%)	Męska	65 (69)
	Żeńska	29 (31)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	Na górnej granicy prawidłowego zakresu lub poniżej	55 (59)
	Powyżej górnej granicy normalnego zakresu	39 (41)
Ekspresja PD-L1, n (%)	≥1%	41 (44)
	<1%	34 (36)
	Ocena niemożliwa do przeprowadzenia	19 (20)
Radioterapia stereotaktyczna przed wejściem do badania, n (%)	Tak	8 (9)
	Nie	86 (91)
Liczba zmian określonych jako „targeted lesions” przed włączeniem do badania, n (%)	Brak	1 (1)†
	1 zmiana	49 (52)
	2 zmiany	23 (24)
	≥ 3 zmiany	21 (22)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie plus ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała dożylnie co 3 tygodnie, cztery dawki (faza indukcji), a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza konsolidacji).	
Sposób podawania leku	dożylnie	
Leczenie dodatkowe	bd	

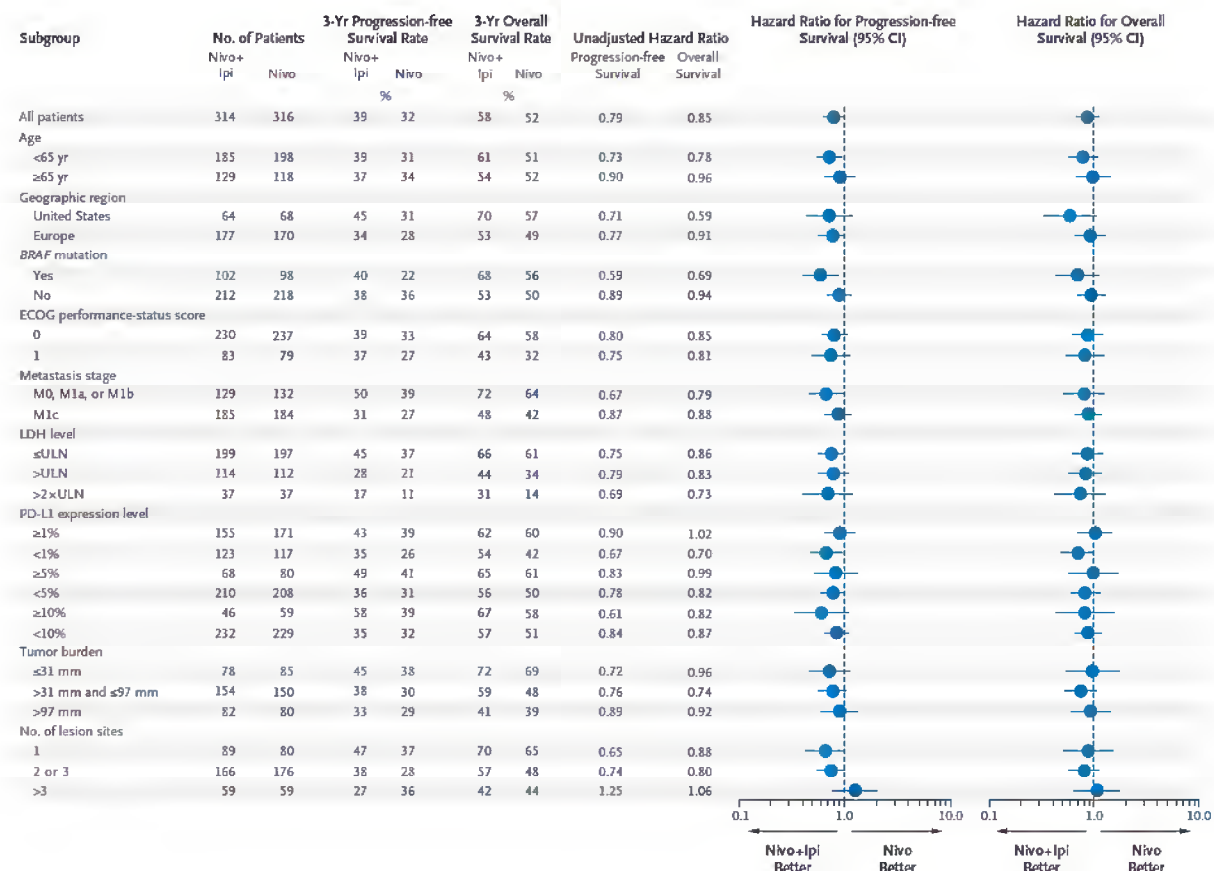
Okres leczenia	<p>maksymalnie 24 miesiące;</p> <p>Leczenie kontynuowane przez maksymalnie 24 miesiące lub do progresji choroby, wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>Pacjenci, u których w trakcie fazy indukcji wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkości 3 lub 4 mogli kontynuować leczenie w fazie konsolidacji (monoterapia niwolumabem) w przypadku gdy zdarzenia niepożądane ustąpiły i nie było konieczności dalszego podawania leków immunosupresyjnych.</p>	
Okres obserwacji	min. 6 miesięcy (mediana 14 miesięcy)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (intracranial clinical benefit rate)	Definiowany jako odsetek wszystkich leczonych pacjentów, którzy jako najlepszą odpowiedź (<i>best overall response</i> , BOR) osiągnęli pełną (<i>complete response</i> , CR) lub częściową (<i>partial response</i> , PR) odpowiedź, lub u których której najlepszą ogólną odpowiedzią był stan stabilnej choroby (<i>stable disease</i> , SD) trwający > 6 miesięcy, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1 dla zmian wewnątrzczaszkowych, ocenianych przez badacza.	n (%); 95% CI
Najlepsza ogólna odpowiedź (best overall response), BOR	Definiowana jako najlepsza odpowiedź, ustalona przez badacza, zarejestrowana między datą pierwszej dawki badanego leku i datą udokumentowanej progresji choroby lub datą kolejnej terapii, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. BOR jest określony dla zmian wewnątrzczaszkowych, zewnątrzczaszkowych i globalnych poprzez (1) zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 (wewnątrzczaszkowe), (2) kryteriów RECIST 1.1 (pozaczaszkowych), (3) połączenie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 i RECIST 1.1 (globalne).	n (%)
Pozaczaszkowa (systemowa) korzyść kliniczna (extracranial clinical benefit rate)	Definiowany jako odsetek pacjentów, u których przez co najmniej 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia utrzymywał się stan stabilnej choroby (<i>stable disease</i> , SD) lub wystąpiła pełna (<i>complete response</i> , CR) lub częściowa (<i>partial response</i> , PR) odpowiedź, oceniana przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1.	n (%)
Wskaźnik korzyści klinicznej ogółem (global clinical benefit)	Definiowany jako odsetek wszystkich leczonych pacjentów, którzy jako najlepszą odpowiedź (<i>best overall response</i> , BOR) osiągnęli pełną (<i>complete response</i> , CR) lub częściową (<i>partial response</i> , PR) odpowiedź, lub u których najlepszą ogólną odpowiedzią był stan stabilnej choroby (<i>stable disease</i> , SD) trwający > 6 miesięcy, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1 dla zmian wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych, ocenianych przez badacza.	n (%)
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	Definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby w obrębie zmian wewnątrzczaszkowych	Mediana (95% CI)

(ang. <i>progression-free survival</i>), intracranial PFS	(potwierdzonych przez badacza) lub zgonu, w zależności od zdarzenia, które miało miejsce jako pierwsze.	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>), extracranial PFS	Definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby w obrębie zmian pozaczaszkowych (potwierdzonych przez badacza) lub zgonu, w zależności od zdarzenia, które miało miejsce jako pierwsze.	Mediana (95% CI)
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>), PFS	Definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby (potwierdzonej przez badacza) lub zgonu, w zależności od zdarzenia, które miało miejsce jako pierwsze.	Mediana (95% CI)
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (<i>overall response rate</i>), ORR	Definiowany jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli pełną (CR) lub częściową odpowiedź (PR) podzieloną przez liczbę leczonych pacjentów.	n (%); 95% CI
Przeżycie całkowite, (ang. <i>overall survival</i>), OS	Czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI)
Zdarzenia niepożądane, AEs	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>treatment-related adverse event</i> , TRAE) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do rezygnacji z leczenia. Ciężkość oceniano za pomocą National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.	n (%)

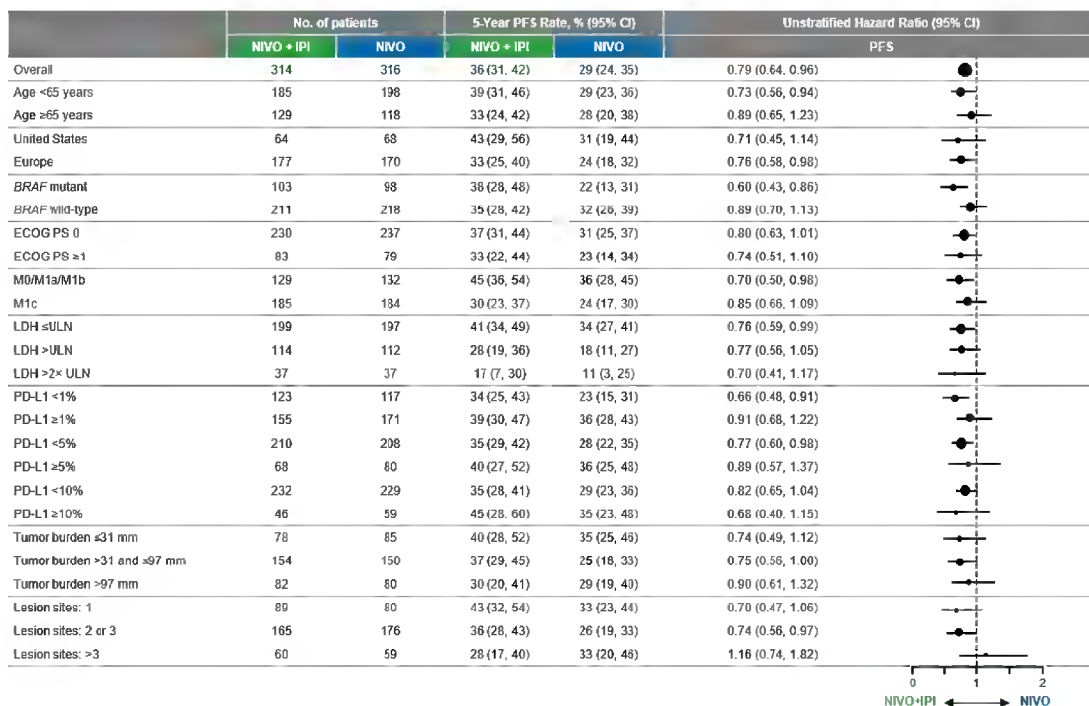
* wartości procentowe mogą nie wynieść 100 ze względu na zaokrąglenie; † włączenie tego pacjenta stanowiło odstępstwo od protokołu (protocol deviation)

10.4. Skuteczność leczenia skojarzonego niwolumab z ipilimumabem (NIVO+IPI) – analiza w podgrupach

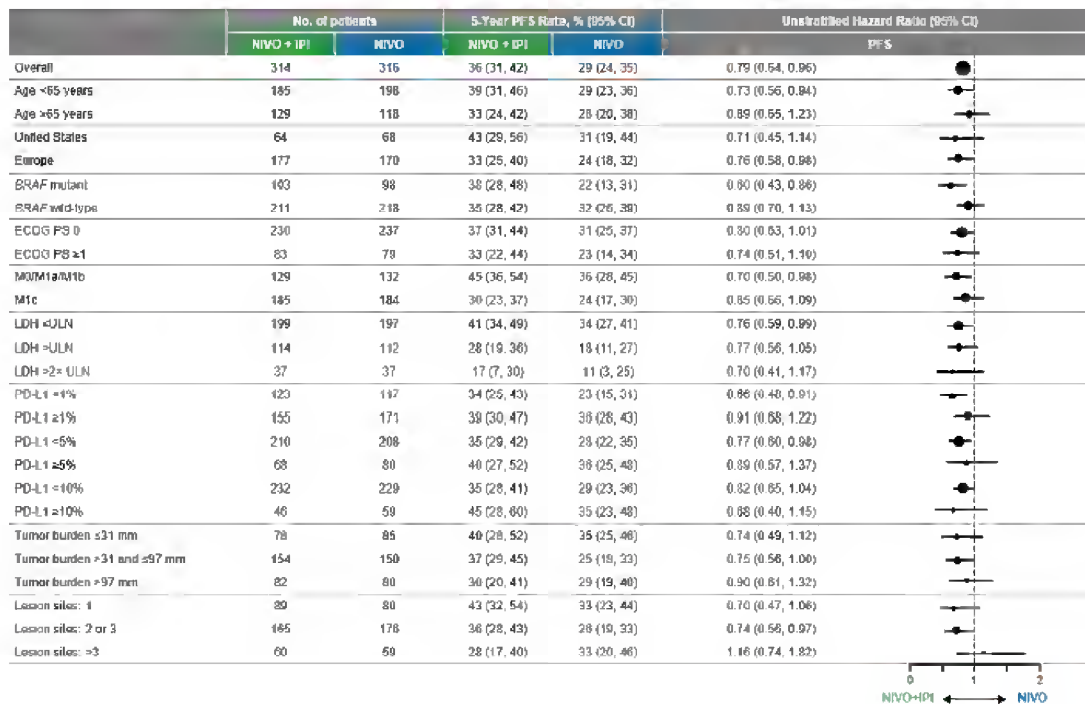
Wykres 43. Analiza w podgrupach – Wolchok 2017 [16]



Wykres 44. Analiza w podgrupach – PFS, Larkin 2019 [18]



Wykres 45. Analiza w podgrupach – OS, Larkin 2019 [18]



10.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

10.5.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: *CheckMate 067, Long 2018, CheckMate 511* oraz *CheckMate 069* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badanie	<i>CheckMate 067</i>	<i>Long 2018</i>	<i>CheckMate 511</i>	<i>CheckMate 069</i>	
Domena	Źródło błędu		Ryzyko błędu		
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nieuwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Wysokie	Nieznane	Niskie	Niskie
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane

10.5.2. Ocena badań wg skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?

4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

5. Czy badanie było prospektywne?

6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?

7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?

8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 64. Ocena badań w skali NICE (*CheckMate 204 – Tawbi 2018*)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	CheckMate 204
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Wynik	7

10.5.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 65. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
<p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie) 				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:</p> <p>Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego <p>Jeśli TAK:</p> <p>Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu 				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
<p>Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT 				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) <p>Jeśli TAK:</p> <p>Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu 				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
<p>Jeśli TAK, jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej 				

<input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	
Jeśli TAK, jedno z poniższych:	
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych	
<input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:	Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:
<input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	<input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):	Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):
<input type="checkbox"/> opis populacji	<input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji
<input type="checkbox"/> opis interwencji	<input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
<input type="checkbox"/> opis komparatorów	<input type="checkbox"/> opis ośrodków badania
<input type="checkbox"/> opis punktów końcowych	<input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji
<input type="checkbox"/> opis metodyki badań	
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i>, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	
RCTs	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):
<input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i>	<input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i>
<input type="checkbox"/> z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)	<input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):
<input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i>	<input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i>
<input type="checkbox"/> z błędu selekcji	<input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	
Jeśli TAK:	
<input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	
RCTs	nRCTs

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

*Nie przeprowadzono metaanalizy

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

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

Tabela 66. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

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

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

11. PIŚMIENNICTWO

11.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. 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.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
4. [REDACTED]
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
6. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*).
7. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375.
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
12. Charakterystyka Produktu leczniczego Opdivo®.
13. Charakterystyka Produktu leczniczego Yervoy®.

11.2. Analiza główna

14. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015
15. [REDACTED]
16. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. et al: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. Published online at NEJM.org, on September 11, 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
17. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. et al: Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1480–92.
18. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. Article was published on September 28, 2019, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
19. Schadendorf D., Larkin J., Wolchok J. et. al.: Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *European Journal of Cancer* 82 (2017), 80-91.
20. Regan MM., Wermer L., Rao S. et al.: Treatment-Free Survival: A Novel Outcome Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition—A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 37:3350-3358.
21. Long G., Atkinson V., Lo S. et al.: Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomised phase 2 study. Published Online, March 27, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30139-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6)

22. Long G., Atkinson V., Lo S et al.: Long-term outcomes from the randomized ph 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC), *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v533-v563.

11.3. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.

11.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa i skuteczności

23. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
24. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
25. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
26. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
27. FDA, Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations, 2019 <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations>
28. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Opdivo®.
29. EMA, EPAR, EMA/852560/2018
30. EMA, EPAR, EMA/852557/2018
31. <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm465274.htm>
32. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003985/WC500189768.pdf
33. EPAR for publication. OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab.1 April 2016, EMA/CHMP/7215704/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
34. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
35. Lebbe C., Meyer N., Mortier L. et al., Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. Published at *jco.org* on February 27, 2019: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01998>
36. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A. et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018;379:722-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.
37. Postow M. et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.
38. Hodi FS et al., Two-year overall survival rates from a randomised phase 2 trials evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma, *Lancet Oncol*, 2016, 17 (11): 1558-1568.
39. Hodi FS, Opdivo (nivolumab) in melanoma. Global Value Dossier_version 5.0_post-ASCO_04 July 2016.
40. Nivolumab QA Study CA209-069_Melanoma_18 APR 2016
41. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., i wsp. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*; 2013 Jul 11;369; 2; 122-133.
42. Sznol M., Callahan MK, Kluger H, Postow MA, Gordon RA, et al. Updated Survival, Response and Safety Data in a Phase 1 Dose-Finding Study (CA209-004) of Concurrent Nivolumab (NIVO) and Ipilimumab (IPI) in Advanced Melanoma. Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress; November 18-21; San Francisco, CA, USA.
43. Schadendorf D., Wolchok J.D., Hodi F.S. et al.: Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* 35:3807-3814, 2017.
44. Shoushtari A.N., Friedman C.F., Navid-Azarbaijani P. et al.: Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2391. Published online August 17, 2017.
45. Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, et al. Real world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2018;1–5. <https://doi.org/10.1111/ajco.13100>

11.5. Badania wyłączone z analizy badania dla interwencji

46. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., i wsp. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.*; 2013 Jul 11;369; 2; 122-133 (**nieadekwatny cel badania**).
47. Postow M. et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017 (**nieadekwatny komparator**).
48. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X. The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *Onco Targets Ther.* 2016 Mar 16;9:1571-8 (**opracowanie wtórne**).
49. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother.* 2015 Aug;49(8):907-37 (**opracowanie wtórne**).
50. Spain L, Larkin J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab in the management of advanced melanoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):389-96 (**opracowanie wtórne**).
51. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep 9 (**nieadekwatny komparator**).
52. Grob, J. J., Schadendorf, D., Wagstaff, J., Márquez-Rodas, I., Lebbé, C., Ascierto, P. A., Hodi, F. S., Grossmann, K., Hassel, J. C., Walker, D., Bhole, R., Larkin, J. and Wolchok, J. D. Regional differences in overall survival (OS) in patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) or NIVO alone in a phase 3 trial (CheckMate 067). *Annals of Oncology.* 2017. 28(v432-v433) (**nieadekwatny cel badania**).
53. Joseph, R. W., Liu, F. X., Shillington, A. C., Macahilig, C., Diede, S. J., Dave, V., Harshaw, Q., Saretsky, T. L. and Pickard, A. S. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with advanced melanoma receiving immunotherapies across real-world clinical practice settings. *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 37 (**nieadekwatny komparator**).
54. Menshawy, A., Eltonob, A. A., Barkat, S. A., Ghanem, A., Mniesy, M. M., Mohamed, I., Abdel-Maboud, M., Mattar, O. M., Elfil, M., Bahbah, E. I. and Elgebaly, A. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res.* 2018. 28(5):371-379. (**nieadekwatny komparator**).
55. Namikawa, K., Kiyohara, Y., Takenouchi, T., Uhara, H., Uchi, H., Yoshikawa, S., Takatsuka, S., Koga, H., Wada, N., Minami, H., Hatsumichi, M., Asada, S., Namba, Y. and Yamazaki, N. Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study. *Eur J Cancer.* 2018. 105(114-126). (**nieadekwatna populacja**).
56. Wan, M. T. and Ming, M. E. Nivolumab versus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma: a critical appraisal: ORIGINAL ARTICLE: Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1345-56. *Br J Dermatol.* 2018. 179(2):296-300. (**artykuł poglądowy**).
57. Regan, M. M., Werner, L., Rao, S., Gupte-Singh, K., Hodi, F. S., Kirkwood, J. M., Kluger, H. M., Larkin, J., Postow, M. A., Ritchings, C., Sznol, M., Tarhini, A. A., Wolchok, J. D., Atkins, M. B. and McDermott, D. F. Treatment-Free Survival: A Novel Outcome Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition-A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2019.Jco1900345 (**niepełne dane**).
58. Carreau, N. A. and Pavlick, A. C. Nivolumab and ipilimumab: immunotherapy for treatment of malignant melanoma. *Future Oncol.* 2019. 15(4):349-358. (**opracowanie wtórne**).
59. Ryu, H. and Lee, H. J. Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017. 377(25):2503. (**artykuł poglądowy**).
60. Mansouri, A., Moraes, F. Y. and Zadeh, G. Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018. 379(22):2177-8. (**artykuł poglądowy**).
61. Turajlic, S., Gore, M. and Larkin, J. First report of overall survival for ipilimumab plus nivolumab from the phase III Checkmate 067 study in advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2018. 29(3):542-543. (**opracowanie wtórne**).
62. Tawbi H. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* (2020) 18:1 (28-31). Date of Publication: 1 Jan 2020. (**artykuł poglądowy**).

11.6. Badania wyłączone z analizy – badania dla pembrolizumabu

63. Carlino, M. S., Long, G. V., Schadendorf, D., Robert, C., Ribas, A., Richtig, E., Nyakas, M., Caglevic, C., Tarhini, A., Blank, C. and et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: a randomised clinical trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018. 101(236-243).**(nieadekwatny cel badania)**.
64. Carlino, M., Emancipator, K., Ibrahim, N., Zhou, H., Schadendorf, D., Ribas, A., Gonzalez, R., Hoeller, C., Bar-Sela, G., Barrow, C. and et al. PD-L1 expression and efficacy in patients treated with pembrolizumab vs ipilimumab for advanced melanoma In KEYNOTE-006. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2016. 12(44-). **(nieadekwatny cel badania)**
65. Blank, C., Ma, J., Grob, J. J., Larkin, J., Neyns, B., McNeil, C., Lotem, M., Richtig, E., Masucci, G., Petrella, T. and et al. Estimating the percentage of patients with advanced melanoma achieving long-term survival with pembrolizumab (pembro) treatment in KEYNOTE-006. *Annals of oncology*. 2016. 27(<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01296235/full>) **(abstract)**
66. Joseph, R. W., Liu, F. X., Shillington, A. C., Macahilig, C., Diede, S. J., Dave, V., Harshaw, Q., Saretsky, T. L. and Pickard, A. S. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with advanced melanoma receiving immunotherapies across real-world clinical practice settings. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37(<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L629362998>) **(abstract)**
67. Robert, C., Long, G. V., Schachter, J., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C. M., Lotem, M. and et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *Journal of clinical oncology*. 2017. 35(15)<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01765922/full> **(abstract)**
68. Stevinson, K., Zhou, W., Hille, D. and Wang, J. Patient-reported utility on pembrolizumab (PEMBRO) and ipilimumab (IPI) among ipi naive patients with advanced melanoma. *Value in health. Conference: ISPOR 21st annual international meeting research*. Washington, DC united states. Conference start: 20160521. Conference end: 20160525. Conference publication: (var.pagings). 2016. 19(3):A157-A158.**(abstract konferencyjny)**

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	18
Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrials.gov</i> dla NIVO+IPI	21
Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> dla NIVO+IPI	25
Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS), <i>CheckMate 067 [16,17,18]</i>	36
Tabela 5. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1, <i>CheckMate 067 [16,18]</i>	39
Tabela 6. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF, <i>CheckMate 067 [16, 18]</i> ...	40
Tabela 7. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od poziomu LDH, <i>CheckMate 067 [16, 18]</i>	43
Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, <i>CheckMate 067 [14, 16, 17, 18]</i>	45
Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od ekspresji PD-L1, <i>CheckMate 067 [16, 18]</i>	48
Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od obecności/braku mutacji w genie BRAF, <i>CheckMate 067 [16, 18]</i>	49
Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od poziomu LDH, <i>CheckMate 067 [16, 18]</i>	51
Tabela 12. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), <i>Larkin 2019 [18]</i>	53
Tabela 13. Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; NIVO+IPI vs NIVO, <i>Larkin 2019 [18]</i>	53
Tabela 14. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (BOR), <i>Larkin 2019 [18]</i>	54
Tabela 15. Zmiana rozmiaru guza, <i>Larkin 2015 [14]</i>	56
Tabela 16. Czas wolny od terapii (TFI), <i>Larkin 2019 [18]</i>	56
Tabela 17. Odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejne linie leczenia, <i>Larkin 2019 [18]</i>	58
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do wycofania z badania, <i>Larkin 2019 [18]</i> 65	
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej, <i>Larkin 2019 [18]</i>	66
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii, występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; NIVO+IPI vs NIVO, <i>Larkin 2019 [18]</i>	71
Tabela 21. Zgony zaraportowane podczas trwania badania <i>CheckMate 067</i> , <i>Larkin 2019 [18]</i>	77
Tabela 22. Utrata pacjentów z badania/leczenia, <i>Larkin 2019 [18]</i>	78
Tabela 23. Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (best intracranial response): <i>Long 2018 [21], Long 2019 [22]</i>	80
Tabela 24. Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (best extracranial response): <i>Long 2018 [21], Long 2019 [22]</i>	81
Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), <i>Long 2018 [21]</i>	82
Tabela 26. Przeżycie całkowite <i>Long 2018 [21]</i>	83
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events) ogółem <i>Long 2018 [21]</i> ..	84
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events) które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów i wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3-4 [21]	85
Tabela 29. Utrata pacjentów z badania, utrata pacjentów z leczenia <i>Long 2018 [21]</i>	90
Tabela 30. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) i ogólny wskaźnik odpowiedzi ORR), <i>Parakh 2018 [45]</i>	91
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo [®] w skojarzeniu z Yervoy [®] w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [28]	96
Tabela 32. Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo [®] lub Opdivo [®] w skojarzeniu z Yervoy [®] w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [28].....	98
Tabela 33. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo [®] w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy [®]	105

Tabela 34. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO+IPI w badaniu <i>CheckMate 069 (Hodi 2016)</i>	107
Tabela 35. Utrata pacjentów z leczenia – <i>CheckMate 069 (Hodi 2016)</i>	109
Tabela 36. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem NIVO+IPI, prowadzących do wycofania z terapii w porównaniu z odsetkami pacjentów, u których poszczególne zdarzenia wystąpiły w badaniu <i>CheckMate 069 (Hodi 2016)</i>	109
Tabela 37. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO+IPI, które wyleczono za pomocą leków modulujących układ odpornościowy, u pacjentów utraconych z powodu AE, oraz u wszystkich pacjentów u których wystąpiły AE w badaniu <i>CheckMate 069 (Hodi 2016)</i>	111
Tabela 38. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wśród pacjentów stosujących NIVO+IPI (CA 209-004)	113
Tabela 39. Bezpieczeństwo – badanie <i>CheckMate 511 (Lebbe 2019)</i> [35]	114
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment related adverse events, TRAE</i>), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, którzy mieli jedno lub więcej zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w stopniu ciężkości 3 lub 4 (<i>Tawbi 2018</i>) [36]	120
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym, <i>Tawbi 2018</i> [36]	121
Tabela 42. Skuteczność – badanie <i>CheckMate 511 (Lebbe 2019)</i> [35]	137
Tabela 43. Odpowiedź na leczenie (<i>Tawbi 2018</i>) [36]	142
Tabela 44. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie w zależności od liczby zmian względem <i>baseline</i> (<i>Tawbi 2018</i>) [36].....	142
Tabela 45. Skuteczność – badanie <i>CheckMate 069 (Hodi 2016)</i> [38]	144
Tabela 46. Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów którzy zaprzestali leczenia podczas fazy indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs kontynuujących leczenie, <i>Schadendorf 2017</i> [43].....	148
Tabela 47. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w bazie <i>PubMed</i>	150
Tabela 48. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w bazie <i>Cochrane</i>	151
Tabela 49. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w bazie <i>Embase</i>	152
Tabela 50. Strategia wyszukiwania dla pembrolizumabu w bazie <i>Pubmed</i>	153
Tabela 51. Strategia wyszukiwania dla pembrolizumabu w bazie <i>Cochrane</i>	153
Tabela 52. Strategia wyszukiwania dla pembrolizumabu w bazie <i>Embase</i>	154
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – <i>Opdivo®+Yervoy®</i>	154
Tabela 54. Charakterystyka badania <i>CheckMate 067</i>	157
Tabela 55. Charakterystyka badania <i>Long 2018</i>	161
Tabela 56. Charakterystyka badania <i>Parakh 2018 (NIVO+IPI)</i>	165
Tabela 57. Charakterystyka badania <i>CheckMate 218 (NIVO+IPI)</i>	166
Tabela 58. Charakterystyka badania <i>CheckMate069 (NIVO+IPI)</i>	167
Tabela 59. Charakterystyka badania <i>CA 209-004</i>	169
Tabela 60. Charakterystyka badania <i>CheckMate 511 (Lebbe 2019)</i>	171
Tabela 61. Charakterystyka badania <i>CheckMate 204</i>	172
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: <i>CheckMate 067, Long 2018, CheckMate 511</i> oraz <i>CheckMate 069</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	179
Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali <i>NICE</i>	179
Tabela 64. Ocena badań w skali <i>NICE</i> (<i>CheckMate 204 – Tawbi 2018</i>)	180
Tabela 65. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę <i>AMSTAR 2</i> [8]	181

Tabela 66. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 184

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS), <i>Wolchok 2017 [16]</i>	37
Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS), <i>Hodi 2018 [17]</i>	37
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS), <i>Larkin 2019 [18]</i>	38
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z mutacją BRAF, <i>Wolchok 2017 [16]</i>	41
Wykres 5. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów bez mutacji BRAF, <i>Wolchok 2017 [16]</i>	41
Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z mutacją BRAF, <i>Larkin 2019 [18]</i>	42
Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów bez mutacji BRAF, <i>Larkin 2019 [18]</i>	42
Wykres 8. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z prawidłowym poziomem LDH, <i>Larkin 2019 [18]</i>	44
Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z poziomem LDH powyżej granicy normy, <i>Larkin 2019 [18]</i>	44
Wykres 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, <i>Larkin 2015 [14]</i>	46
Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, <i>Wolchok 2017 [16]</i>	46
Wykres 12. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, <i>Hodi 2018 [17]</i>	47
Wykres 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ogółem, <i>Larkin 2019 [18]</i>	47
Wykres 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF (BRAF mutant), <i>Larkin 2019 [18]</i>	50
Wykres 15. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów bez mutacji w genie BRAF (BRAF <i>wild-type</i>), <i>Larkin 2019 [18]</i>	50
Wykres 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem LDH, <i>Larkin 2019 [18]</i>	52
Wykres 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów z wyjściowo podwyższonym powyżej granicy normy poziomem LDH, <i>Larkin 2019 [18]</i>	52
Wykres 18. Czas wolny od terapii, <i>Larkin 2019 [18]</i>	56
Wykres 19. Przeżycie wolne od leczenia (TFS) z toksycznością i bez w okresie 36 miesięcy od randomizacji, <i>Regan 2019 [20]</i>	57
Wykres 20. Odsetki pacjentów otrzymujących badany lek, wymagających zastosowania kolejnej linii leczenia i wolnych od terapii wśród pacjentów pozostających przy życiu po 5 latach, <i>Larkin 2019 [18]</i>	58
Wykres 21. Zmiany w jakości życia w odnienieniu do <i>baseline</i> mierzone wg formularza EQ-5D-3L badanie <i>CheckMate 067</i> , <i>Larkin 2019 [18]</i>	59
Wykres 22. Zmiany w jakości życia w odnienieniu do <i>baseline</i> mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L podczas obserwacji po zakończeniu leczenia, <i>Larkin 2019 [18]</i>	60
Wykres 23. Zmiany w jakości życia mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L od ostatniej wizyty podczas leczenia u pacjentów w okresie przerwy w leczeniu (<i>treatment free interval</i>), <i>Larkin 2019 [18]</i>	60
Wykres 24. Jakość życia wg EORTC QLQ-30 - badanie <i>CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]</i>	61
Wykres 25. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D utility index - badanie <i>CheckMate 067, (Schadendorf 2017) [19]</i>	62
Wykres 26. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D VAS - badanie <i>CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]</i>	62
Wykres 27. Jakość życia wg EORTC QLQ-30 dla subpopulacji, która doświadczyła AE w stopniu ciężkości 3 i 4, badanie <i>CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]</i>	63
Wykres 28. Jakość życia wg EQ-5D dla subpopulacji, która doświadczyła AE w stopniu ciężkości 3 i 4, badanie <i>CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]</i>	64
Wykres 29. Jakość życia wg EQ-5D_VAS dla subpopulacji, która doświadczyła AE w stopniu ciężkości 3 i 4, badanie <i>CheckMate 067 (Schadendorf 2017) [19]</i>	64
Wykres 30. Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (<i>intracranial PFS</i>) (<i>Long 2018) [21]</i>	82

Wykres 31. Przeżycie całkowite Long 2018 [21].....	83
Wykres 32. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – A; przeżycie całkowite (OS) –B, w grupie <i>treatment naive</i> vs uprzednio leczonych inhibitorami anty PD-L1, <i>Parakh 2018 [45]</i>	92
Wykres 33. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) u pacjentów, u których zmodyfikowano vs nie modyfikowano terapii z powodu wystąpienia efektów toksycznych, <i>Shoushtari 2017 [44]</i>	94
Wykres 34. Jakość życia wg EORTC QLQ-30 - badanie <i>CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]</i>	139
Wykres 35. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D utility index - badanie <i>CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]</i>	140
Wykres 36. Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D VAS - badanie <i>CheckMate 511 (Lebbe 2019) [35]</i>	140
Wykres 37. Wewnątrzczaszkowy (<i>intracranial</i>), zewnątrzczaszkowy (<i>extracranial</i>) i czas przeżycia wolny od progresji choroby ogółem (<i>global</i>) (<i>Tawbi 2018</i>) [36].....	143
Wykres 38. Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>), OS (<i>Tawbi 2018</i>) [36].....	144
Wykres 39. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów, którzy zaprzestali leczenia podczas fazy indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs kontynuujących leczenie, <i>Schadendorf 2017 [43]</i>	147
Wykres 40. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów którzy zaprzestali leczenia podczas fazy indukcji z powodu zdarzeń niepożądanych vs kontynuujących leczenie, <i>Schadendorf 2017 [43]</i>	148
Wykres 41. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji.....	155
Wykres 42 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla pembrolizumabu.....	156
Wykres 43. Analiza w podgrupach – Wolchok 2017 [16].....	177
Wykres 44. Analiza w podgrupach – PFS, <i>Larkin 2019 [18]</i>	178
Wykres 45. Analiza w podgrupach – OS, <i>Larkin 2019 [18]</i>	178