

ANALIZA KLINICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TERAPII ADIUWANTOWEJ CZERNIAKA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IIB I IIC

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 kwietnia 2024 roku

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	BŁĄD! NIE ZDEFINIOWANO ZAKŁADKI.
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	11
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	11
2.3. Wyszukiwanie badań.....	12
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	12
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	14
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	14
2.4. Ekstrakcja danych	15
2.5. Analiza statystyczna	15
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	16
4. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA	20
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	23
5.1. Przeżycie wolne od nawrotu choroby	23
5.1.1. Analiza w warstwach.....	24
5.2. Przeżycie wolne od przerzutów odległych	26
5.3. Zaprzeszanie terapii	28
5.4. Nawrót choroby	29
5.5. Kolejna progresja choroby.....	30
5.6. Zdarzenia niepożądane	31
5.7. Jakość życia pacjentów	34
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	38
6.1. Alerty bezpieczeństwa.....	38
6.2. Raportowane działania niepożądane.....	40
7. WNIOSKI	43
8. OGRANICZENIA	45
9. DYSKUSJA	BŁĄD! NIE ZDEFINIOWANO ZAKŁADKI.
10. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	47
11. BIBLIOGRAFIA	51

12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	56
ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ	59
A.1. Strategie wyszukiwania badań	59
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	66
ANEKS B. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	68
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA.....	74
ANEKS D. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	81
D.1. Przeżycie wolne od nawrotu – analiza w warstwach	81
D.2. Zaprzestanie terapii.....	83
D.3. Ekspozycja na leczenie	83
D.4. Terapie stosowane w dalszym leczeniu	84
D.5. Bezpieczeństwo terapii.....	86
ANEKS E. FORMULARZE UŻYTE W ANALIZIE KLINICZNEJ	91
E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT	91

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMFS	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (<i>Distant metastasis-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat</i>)
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich

(Number Needed To Treat)

NR	Nie osiągnięto <i>(Not reached)</i>
OBS	Obserwacja pacjenta
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 <i>(Programmed death-ligand 1)</i>
PFS2	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby <i>(Progression-free survival 2)</i>
PLC	Placebo
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii <i>(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe <i>(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)</i>
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby <i>(Recurrence-free survival)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(relative risk)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(Serious adverse events)</i>
SE	Błąd standardowy <i>(Standard error)</i>
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem <i>(Treatment-related adverse events)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w leczeniu adiuwantowym u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Przeprowadzono trzy odrębne przeszukania źródeł informacji medycznej: pierwsze ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających porównanie interwencji z komparatorem, drugie na identyfikację badań efektywności rzeczywistej oraz trzecie na identyfikację przeglądów systematycznych.

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie III fazy (CheckMate 76K) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu (NIV) z obserwacją pacjenta (grupa otrzymująca placebo w badaniu, OBS/PLC). Nie odnaleziono żadnego badania efektywności rzeczywistej ani przeglądu systematycznego obejmującego ocenę stosowania NIV w analizowanej populacji chorych.

■ Charakterystyka badania klinicznego

Badanie CheckMate 76K stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NIV z OBS/PLC stosowanych w terapii adiuwantowej u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji. Kryteria włączenia do badania spełniło 790 pacjentów przydzielonych do dwóch grup w stosunku 2:1, tj. 526 pacjentów do ramienia NIV oraz 264 pacjentów do ramienia OBS/PLC.

W ramach badania pacjenci w grupie badanej otrzymali NIV w dawce 480 mg co 4 tyg. w infuzji dożylniej trwającej 30 min. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo w identycznej formie i drodze podania. Leczenie kontynuowano do wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii z innego powodu lub do maksimum 12 mies. od przyjęcia pierwszej dawki leku. Po zakończeniu udziału w randomizowanej części badania pacjenci, u których wystąpił pierwszy nawrót choroby mogli wziąć udział w otwartej części badania, w której wszyscy otrzymywali NIV. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*). Badanie pozostaje w toku, dotychczas opublikowano 2 analizy pośrednie, dla których minimalny czas trwania okresu obserwacji wynosił 7,8 mies. (mediana 15,8 mies.) oraz 15,6 mies. (mediana około 24 mies.).

Wyniki analizy skuteczności

Stosowanie terapii adiuwantowej NIV wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad OBS/PLC w odniesieniu do:

- 47-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu choroby (HR = 0,53 [0,40; 0,71]),
- 38-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia przerzutów odległych (HR = 0,62 [0,43; 0,89]).

Przy około 24-miesięcznej medianie okresu obserwacji mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w ramieniu NIV, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła około 36 mies.

W grupie NIV w porównaniu z grupą OBS/PLC odsetek pacjentów doświadczających:

- nawrotu choroby (obejmującego nawroty lokalne lub regionalne, odległe przerzuty lub przerzuty *in-transit*, pierwotne ogniska czerniaka lub zgon) był dwukrotnie mniejszy (13% vs 26%),
- przerzutów odległych był ponad dwukrotnie mniejszy (5% vs 12%).

Leczenie w ramach dalszego przebiegu choroby otrzymało 15% pacjentów z grupy NIV i 29% z grupy kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od kolejnej progresji choroby nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup (Tabela 15), a wynik dotyczący 37-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania NIV z obserwacją pacjenta jest na granicy istotności statystycznej (HR = 0,64 [95%CI: 0,40; 1,01]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosowanie terapii adiuwantowej NIV w porównaniu z OBS/PLC wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia m.i n. zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia (22% vs 12%, RR = 1,81 [1,26; 2,60], NNH = 10 [6; 22]), zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem 3–4. stopnia (10% vs 2%, RR = 4,53 [1,98; 10,40], NNH = 12 [8; 20]), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii 3–4. stopnia (7% vs 1%, RR = 9,32 [2,26; 38,37], NNH = 15 [11; 25]), zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zaprzestania terapii 3–4. stopnia (6% vs 1%, RR = 7,31 [1,76; 30,38], NNH = 20 [14; 39]), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3–4. stopnia (8% vs 1%, RR = 6,89 [2,15; 22,03], NNH = 14 [10; 24]), ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem 3–4. stopnia (4% vs 1%, RR = 5,79 [1,38; 24,39], NNH = 27 [17; 62]). W grupie NIV w porównaniu z grupą istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem: świądu, biegunki oraz nudności, niedoczynności oraz nadczynności tarczycy, bólu stawów, suchości w ustach, zwiększenia stężenia AST oraz reakcji związanych z infuzją.

Zgodnie z oceną EMA, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu CheckMate 76K nie różnił się od profilu poznanego we wcześniejszych badaniach i wskazaniach rejestracyjnych niwolumabu.

Wyniki analizy jakości życia

Jakość życia pacjentów w badaniu analizowano w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L. W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, zmiany w jej obrębie nie były duże i nie przekroczyły minimalnej istotnej różnicy w żadnym z wykorzystanych kwestionariuszy oraz ich poszczególnych podskalach. Pomiędzy grupami NIV oraz obserwacją pacjenta nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ C30 i przy użyciu wskaźnika użyteczności EQ 5D 3L.

Wnioski końcowe

Stosowanie NIV u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych bez istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia. W grupie leczonej NIV znamiennie częściej obserwowano zdarzenia niepożądane, zwłaszcza o podłożu immunologicznym, przy czym zgodnie z opinią EMA profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu CheckMate 76K nie różnił się od profilu poznanego we wcześniejszych badaniach i wskazaniach rejestracyjnych niwolumabu. Wysokie znaczenie terapeutyczne niwolumabu w omawianym wskazaniu potwierdzają również wyniki przeprowadzonej przez ESMO oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem oceny w skali ESMO-MCBS, w ramach w skali ESMO-MCBS uzyskał on maksymalną ocenę A (w trzystopniowej skali A–C), co przemawia za wysoką zasadnością jego refundacji.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w leczeniu adiuwantowym po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej, kwalifikujący się do terapii adiuwantowej i spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w monoterapii w leczeniu adiuwantowym, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4].
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja pacjenta (odpowiadająca stosowaniu placebo w badaniu klinicznym).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji porównywanych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono 3 oddzielne przeszukania, ukierunkowane na odnalezienie:

- randomizowanych badań klinicznych (przeszukanie 1.),
- badań efektywności rzeczywistej (przeszukanie 2.),
- przeglądów systematycznych (przeszukanie 3.).

Kryteria włączenia dla poszczególnych przeszukań różniły się w zakresie metodyki (co opisano w tabeli niżej), natomiast były wspólne we wszystkich pozostałych obszarach (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej*	x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Interwencja	Niwolumab (NIV) w monoterapii w leczeniu adiuwantowym zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4].	x	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja pacjenta (placebo w badaniach klinicznych). 	x	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	x	
Metodyka	Przeszukanie 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • opisy pojedynczych przypadków, • przeglądy systematyczne, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
	Przeszukanie 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • przeglądy systematyczne, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
	Przeszukanie 3.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
	Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	x

* W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do docelowej (Tabela 1.).

2.3. Wyszukiwanie badań

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań

do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi. W ramach przeglądu przeprowadzono trzy odrębne przeszukania ukierunkowane na odnalezienie randomizowanych badań klinicznych, badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających odpowiedniej metodyce badań, które następnie połączono operatorami logicznymi ze słowami kluczowymi dla interwencji i populacji. W ten sposób uzyskano trzy odrębne strategie wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z :

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych, m.in.:
 - ASCO (American Society of Clinical Oncology),

- ESMO (The European Society for Medical Oncology),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w grudniu 2023 roku i zaktualizowano w kwietniu 2024 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja: 6.3) przez *The Cochrane Collaboration* [5]. Ocena Cochrane pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [6, 7] (Aneks A).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,

- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów,
- metodyki (typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa, metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, utrata z badania).

2.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków (DS, AWi). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (PN).

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównej¹ do badania i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie umieszczano odnośnika do tekstu źródłowego. W uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badania oraz raportów, i w takich przypadkach każdorazowo w tabelach umieszczano odnośnik do dokumentu źródłowego.

2.5. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI]. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i błędu standardowego (SE, ang. *standard error*) oraz różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z przedziałem ufności [95%CI]. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

¹ Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej ukierunkowanego na wyszukanie:

- randomizowanych badań klinicznych:
 - odnaleziono łącznie 3067 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia);
 - po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2800 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 13 pozycji bibliograficznych (Rysunek 1);
- badań efektywności rzeczywistej:
 - odnaleziono łącznie 3163 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia);
 - po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2825 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 13 pozycji bibliograficznych (Rysunek 2);
- przeglądów systematycznych:
 - odnaleziono łącznie 1132 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia);
 - po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1107 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 18 pozycji bibliograficznych (Rysunek 3).

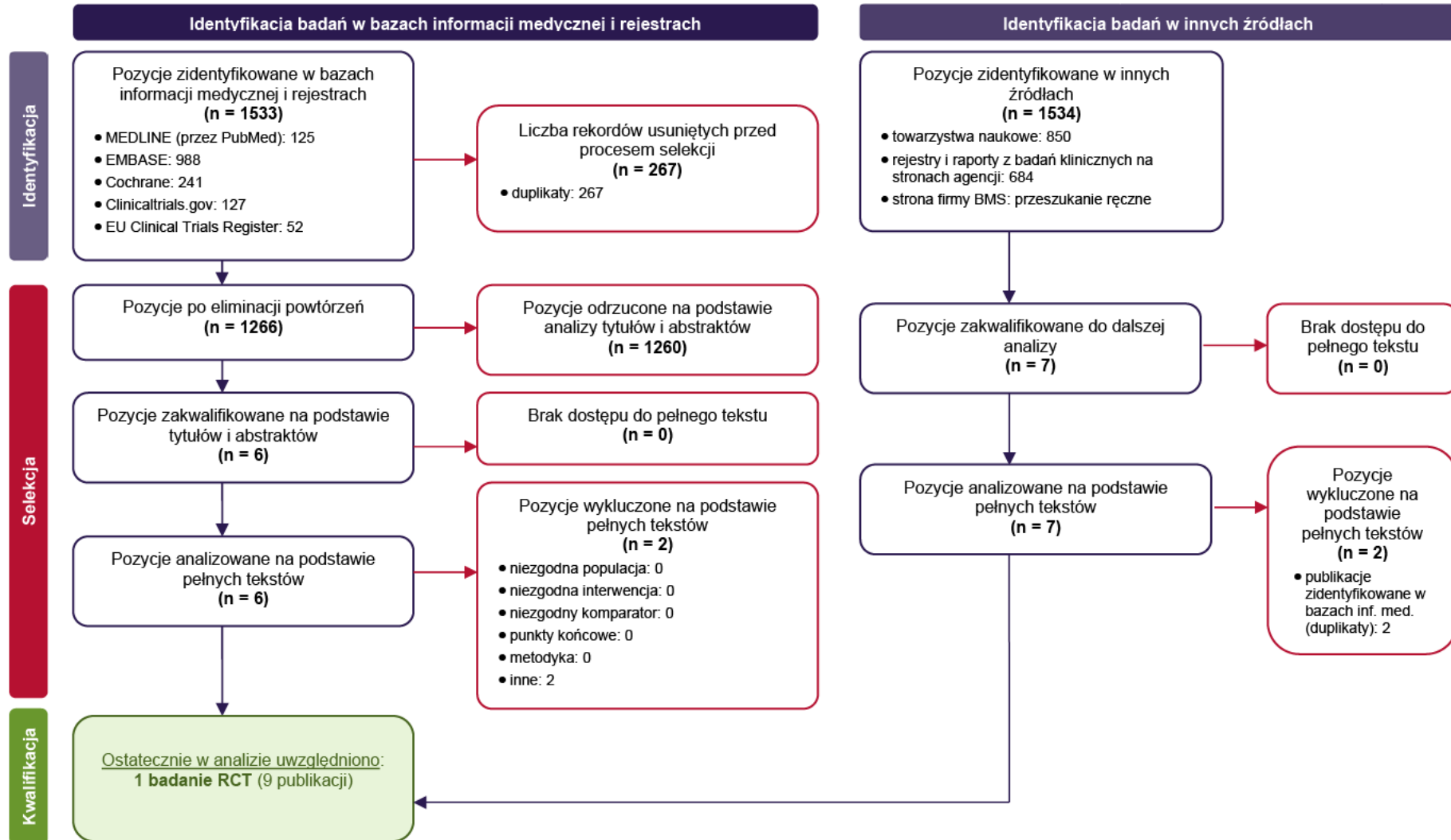
Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane o akronimie CheckMate 76K porównujące niwolumab (NIV) z obserwacją pacjenta (pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo) opisane w 9 publikacjach (Tabela 3, Rysunek 1). W ramach przeprowadzonych przeszukań nie zidentyfikowano badań rzeczywistej praktyki klinicznej ani przeglądów systematycznych spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej (Rysunek 2, Rysunek 3).

Tabela 3.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – badanie CheckMate 76K

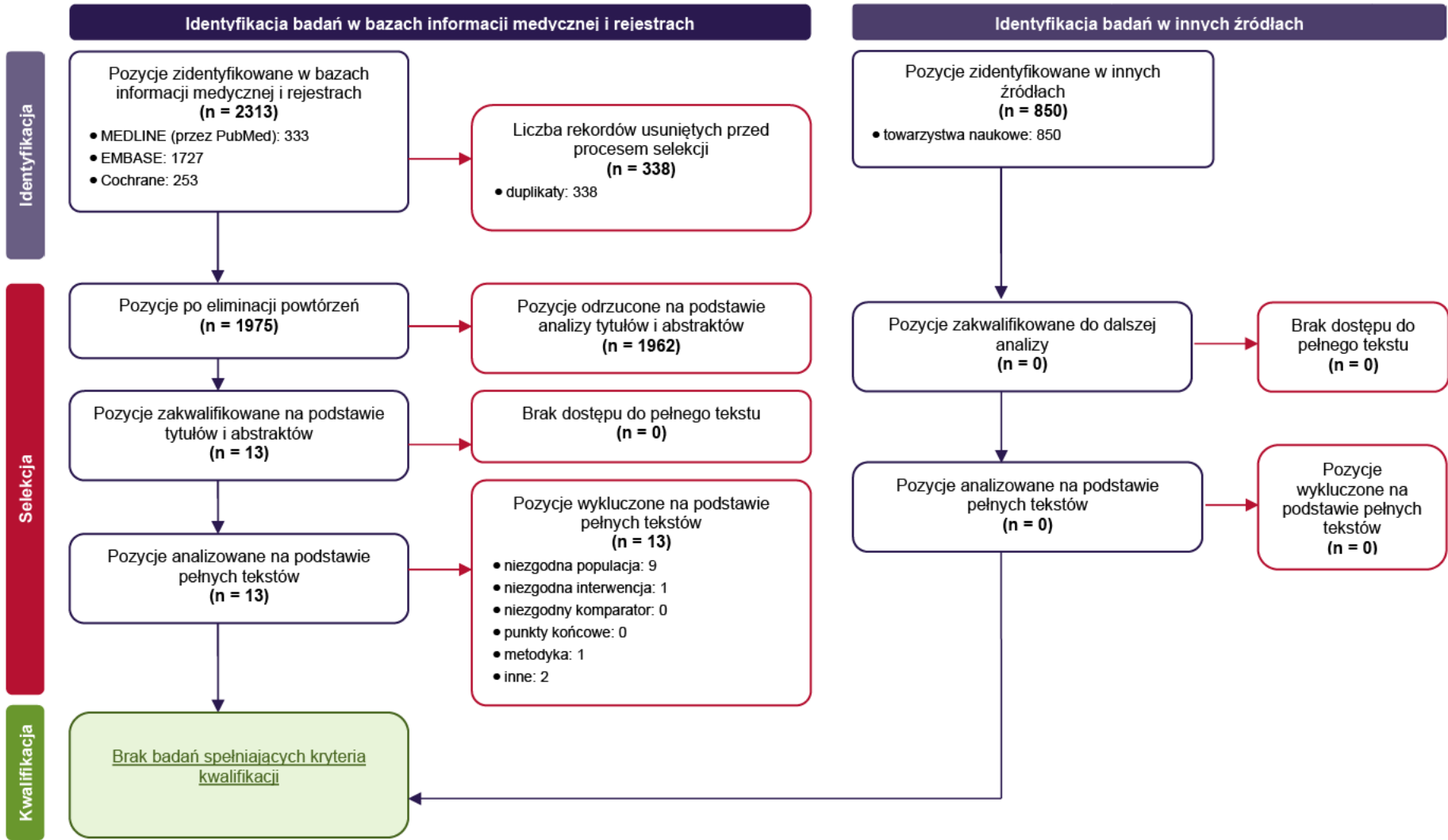
Lp.	Publikacja	Opis	Ref.
1.	Gastman 2023	Abstrakt konferencyjny	[8]
2.	Kirkwood 2023	Publikacja pełnotekstowa*	[9]
3.	Long 2023a	Abstrakt i poster konferencyjny	[10]
4.	Long 2023b	Abstrakt konferencyjny	[11]
5.	Vecchio 2023	Abstrakt konferencyjny	[12]
6.	NCT04099251	Raport z clinicaltrials.gov	[13]
7.	EUCTR2019-001230-34	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[14]
8.	EMA 2023	Raport EMA	[15]
9.	FDA 2023	Raport FDA	[16]

* Publikacja główna.

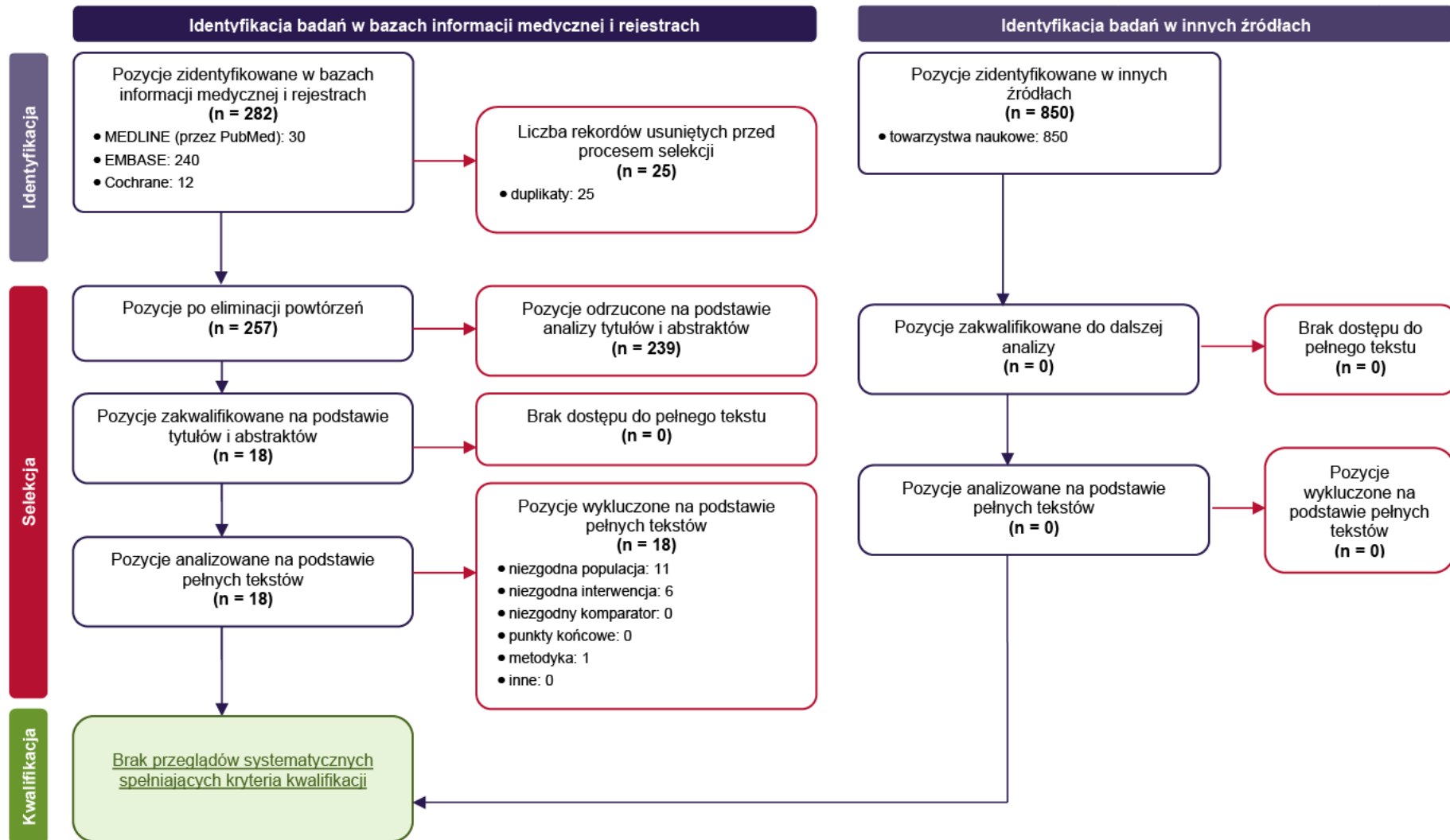
Rysunek 1. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie 1. (ukierunkowane na odnalezienie randomizowanych badań klinicznych)



Rysunek 2. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie 2. (ukierunkowane na odnalezienie badań efektywności rzeczywistej)



Rysunek 3. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie 3. (ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych)



4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania

Badanie CheckMate 76K stanowiło wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NIV z pacjentami poddawany obserwacji (grupa kontrolna otrzymująca placebo) w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji. Badanie było przeprowadzone w wielu ośrodkach amerykańskich i europejskich, w tym w 3 ośrodkach w Polsce.

Do badania włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji pierwotnego czerniaka z ujemnymi marginesami oraz ujemnym wynikiem biopsji węzła chłonno-gardłowego. Leczenie operacyjne musiało być wykonane w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. Z badania wykluczono pacjentów z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej oka lub z czerniakiem błon śluzowych, aktywną chorobą autoimmunologiczną, jakimkolwiek stanem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi. Pacjenci poza całkowitą resekcją nie byli poddani wcześniejszemu leczeniu z powodu czerniaka.

Kryteria włączenia do badania spełniło 790 pacjentów, których przydzielono do grupy leczonej NIV (526 pacjentów) lub grupy OBS/PLC (264 pacjentów). W grupie leczonej NIV badany lek był podawany dożylnie w dawce 480 mg co 4 tyg. w infuzji trwającej 30 min². W grupie kontrolnej obejmującej obserwację pacjenta i brak aktywnego leczenia adiuwantowego, pacjentom podawano placebo w identycznej formie i drodze podania (grupa OBS/PLC). Leczenie kontynuowano przez 12 mies. lub do wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii z innego powodu.

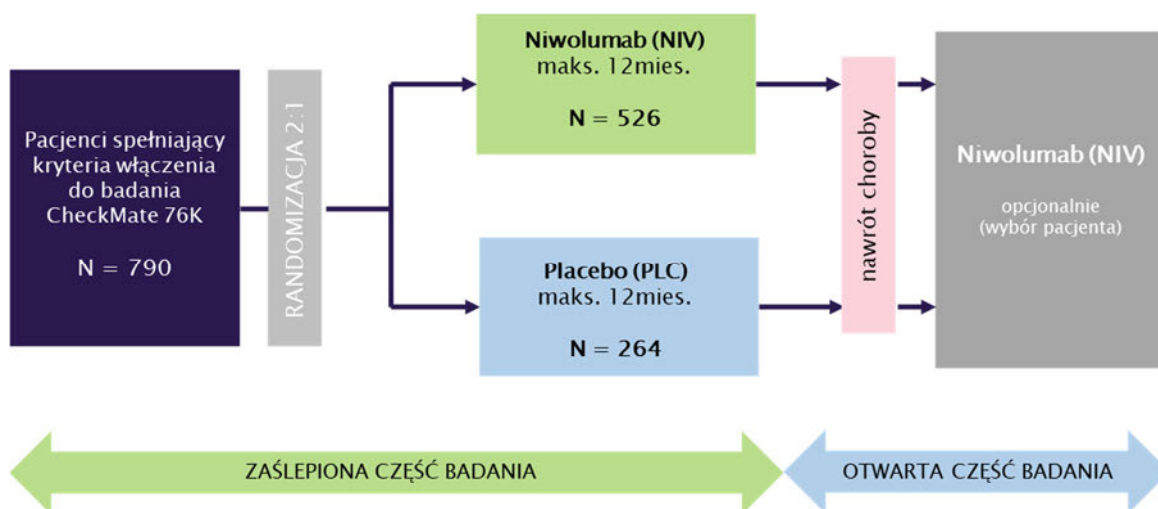
Po zakończeniu udziału w randomizowanej zaślepionej części badania CheckMate 76K pacjenci, u których wystąpił pierwszy nawrót choroby mogli wziąć udział w otwartej części badania, w której wszyscy otrzymywali NIV dożylnie w dawce 480 mg co 4 tyg. w infuzji trwającej 30 min (Rysunek 4). W ramach otwartej części badania kwalifikowano pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia w ramach zaślepionej części badania. U pacjentów z grupy badanej

² Dawkowanie dla osób dorosłych oraz pacjentów w wieku co najmniej 12 lat o masie ciała ponad 40 kg. Zgodnie z protokołem badania, w przypadku pacjentów niepełnoletnich dawkowanie NIV wynosiło:

- u pacjentów w wieku 12–17 lat oraz o masie ciała ≥ 40 kg: NIV 480 mg IV co 4 tyg.,
- u pacjentów w wieku 12–17 lat oraz o masie ciała < 40 kg: NIV 6 mg/kg co 4 tyg. do maksymalnej dawki 240 mg,
- w ośrodkach, które nie preferują stałego dawkowania: 6 mg/kg co 4 tyg. do maksymalnej dawki 240 mg u pacjentów o masie ciała < 40 kg oraz 480 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg.

wymagano 6 mies. odstępu od przyjęcia ostatniej dawki NIV przyjmowanego w ramach zaślepionej części badania. Pacjenci z nawrotem choroby do stadium resekcyjnego mogli przyjmować NIV przez maksymalnie 12 mies., natomiast pacjenci z nawrotem choroby do stadium nieresekcyjnego lub przerzutowego mogli stosować NIV przez maksymalnie 24 mies. Zgodnie z raportem EMA, niwolumab w fazie otwartej otrzymało 30 pacjentów (28 z grupy kontrolnej i 2 z grupy badanej). Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej nie opublikowano wyników dla pacjentów leczonych po nawrocie choroby.

Rysunek 4.
Schemat badania CheckMate 76K (opracowanie własne)



Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 i 61 lat odpowiednio w grupach NIV i OBS/PLC, a kobiety stanowiły 39% chorych w obu grupach. Do badania włączano pacjentów ze stanem sprawności 0–1 w skali ECOG, przy czym u prawie wszystkich pacjentów stopień sprawności wynosił 0 (94% vs 93%). Około 60% pacjentów było w stadium czerniaka IIB, natomiast pozostałą grupę stanowili chorzy w stadium czerniaka IIC. U pacjentów występował czerniak o stopniu zaawansowania T3b (39%), T4a (22%) lub T4b (39%) wg klasyfikacji TNM. Połowa pacjentów charakteryzowała się obecnością guzkowego czerniaka (50%), a u pozostałych chorych występował czerniak szerzący się powierzchownie (30%), dystalnych części kończyn (akralny, 6%), desmoplastyczny (4%), wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej (2%) lub inny/nieznany (9%).

Aktualnie badanie jest w toku, a do tej pory przeprowadzono dwie analizy pośrednie, dla których okres obserwacji wynosił:

- minimum 7,8 mies., a mediana wynosiła 15,8 mies. w grupie NIV i 15,9 w grupie kontrolnej (*cut-off*: 28 czerwca 2022 roku),
- minimum 15,6 mies., a mediana w badaniu wynosiła ok. 24 mies. (*cut-off*: 21 lutego 2023 roku).

W badaniu zastosowano randomizację blokową 2:1 ze stratyfikacją ze względu na cechę T wg klasyfikacji TNM (T3b vs T4a vs T4b). Alokacja pacjentów do badanej grupy odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT, ang. *interactive response technology*), co zapewniało ukrycie kodu alokacji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania CheckMate 76K było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*), czyli czas od randomizacji do pierwszego nawrotu choroby (choroby lokalnej, przerzutów regionalnych lub odległych), nowego pierwotnego czerniaka (w tym czerniaka *in situ*) lub zgonu. W badaniu oceniano też przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*), przeżycie całkowite³, a także punkty końcowe związane z dalszym leczeniem pacjentów, takie jak przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii terapii, odpowiedź na leczenie w kolejnej linii terapii i czas trwania kolejnego leczenia. W badaniu oceniano również profil bezpieczeństwa terapii⁴ oraz parametry dotyczące jakości życia pacjentów.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT (mITT), uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Oceny skuteczności dokonywano co 26 tyg. przez pierwsze 3 lata, a następnie co 52 tyg. do 5 lat.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach (Tabela 4). Sponsorem badania była firma Bristol-Myers Squibb. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Tabela 4.
Skrócona ocena wiarygodności badania CheckMate 76K wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	CheckMate 76K
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia

³ Do momentu zamknięcia niniejszej analizy nie opublikowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów. Niemniej należy wziąć pod uwagę specyfikę populacji objętej analizą – są to pacjenci z wczesnym (IIB, IIC) stadium zaawansowania choroby, którzy wymagają dłuższej obserwacji w odniesieniu do omawianego punktu końcowego. Zgodnie z protokołem badania oszacowano, że okres obserwacji wymagany do pierwszej oceny wyników dotyczących przeżycia pacjentów powinien wynosić około 63 mies.

⁴ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostępne są jedynie dla krótszego okresu obserwacji (minimalny okres obserwacji: 7,8 mies.).

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Przeżycie wolne od nawrotu choroby

Stosowanie terapii adiuwantowej NIV wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z obserwacją pacjenta. Leczenie NIV prowadziło do 47-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby względem grupy kontrolnej. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu bez nawrotu choroby po 2 oraz po 3 latach od rozpoczęcia terapii adiuwantowej były odpowiednio o 16% oraz o 11% wyższe wśród osób leczonych NIV w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 5, Tabela 6, Wykres 1b). Przy około 24-miesięcznej medianie okresu obserwacji mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w ramieniu NIV, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła około 36 mies.

Tabela 5.
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Okres obserwacji	NIV		OBS/PLC		NIV vs OBS/PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Min. 15,6 mies.^a Mediana 24 mies.	526	NR [bd]	264	36,14 mies. [24,77; NR]	0,53 [0,40; 0,71]	bd
Min. 7,8 mies.	526	NR [28,5; NR]	264	NR [21,6; NR]	0,42 [0,30; 0,59]^b	<0,0001

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

b) RFS z wykluczeniem pacjentów z nowymi pierwotnymi ogniskami czerniaka (inwazyjnego lub in-situ) zgodnie z analizą wrażliwości przeprowadzoną przez autorów badania: HR = 0,39 [0,27; 0,57].

Tabela 6.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Czas od randomizacji	NIV		OBS/PLC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies.^a				
6 mies.	526	95% [93; 97]	264	88% [84; 92]
12 mies.	526	89% [86; 91]	264	81% [76; 85]
18 mies.	526	84% [80; 87]	264	71% [65; 76]
24 mies.	526	77% [72; 81]	264	61% [53; 68]
30 mies.	526	71% [64; 77]	264	58% [49; 66]
36 mies.	526	69% [61; 76]	264	58% [49; 66]
Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies.				
6 mies.^a	526	95% [93; 97]	264	88% [83; 92]

Czas od randomizacji	NIV		OBS/PLC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	526	89% [86; 92]	264	79% [74; 84]

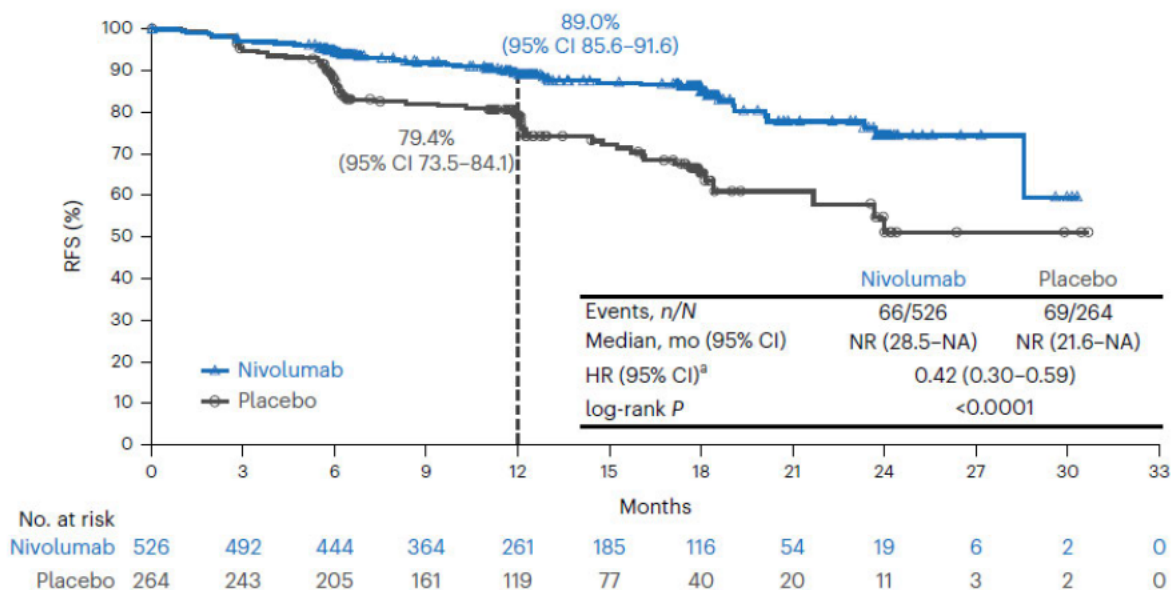
Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); a) Dane z raportu EMA.

Wykres 1.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC



Źródło grafiki: Kirkwood 2023 [9]. Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

5.1.1. Analiza w warstwach

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami, w tym m.in. podgrupą chorych w stadium zaawansowania IIB oraz IIC, co oznacza, że przewaga NIV nad grupą kontrolną w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 7, Wykres 2).

Tabela 7.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Podgrupa	N		NIV vs OBS/PLC		
	NIV	OBS/PLC	HR [95% CI] ^a	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	526	264	0,54 [0,40; 0,71]	x	
Wiek	<65 lat	305	155	0,47 [0,32; 0,70]	0,322
	≥65 lat	221	109	0,63 [0,41; 0,96]	

Podgrupa	N		NIV vs OBS/PLC		Wartość p dla interakcji
	NIV	OBS/PLC	HR [95% CI] ^a		
Wiek ^b	<18 lat	0	0	–	x
	≥18–<65 lat	305	155	0,47 [0,32; 0,70]	
	≥65–<75 lat	140	77	0,60 [0,34; 1,05]	
	≥75–<85 lat	77	30	0,61 [0,30; 1,23]	
	≥85 lat	4	2	–	
Płeć	Mężczyźni	322	161	0,44 [0,31; 0,63]	0,069
	Kobiety	204	103	0,78 [0,47; 1,29]	
Rasa	Biała	515	262	0,54 [0,40; 0,73]	x
	Czarna	2	1	–	
	Azjatycka	1	0	–	
	Inna	7	1	–	
	Nie raportowano	1	0	–	
Stadium choroby	IIB	316	163	0,47 [0,31; 0,71]	0,444
	IIC	210	101	0,59 [0,39; 0,89]	
Cecha T (wg klasyfikacji TNM)	T3b	204	104	0,45 [0,26; 0,77]	0,715
	T4a	112	58	0,49 [0,26; 0,92]	
	T4b	210	102	0,59 [0,39; 0,89]	
Obszar geograficzny	USA i Kanada	97	46	0,65 [0,30; 1,41]	x
	Zachodnia Europa	303	160	0,49 [0,34; 0,71]	
	Wschodnia Europa	58	28	–	
	Australia	68	30	–	
Mutacja BRAF V600	TAK	148	81	0,68 [0,39; 1,18]	0,479
	NIE	293	136	0,46 [0,31; 0,67]	
	Brak danych	85	47	0,61 [0,30; 1,26]	

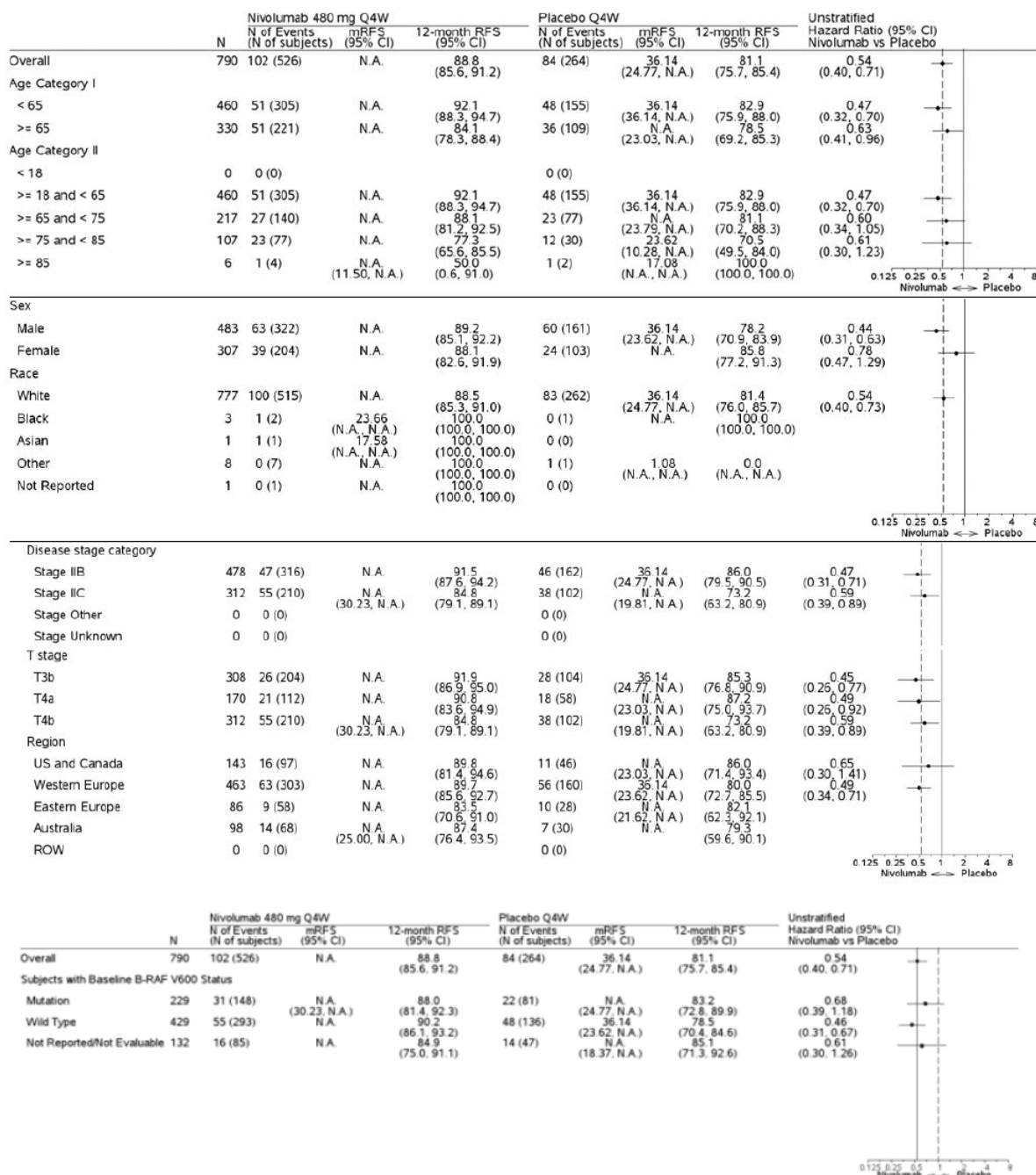
Dane z raportu EMA. Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies.

RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival).

a) Zgodnie z planem analizy statystycznej nie obliczono HR dla podgrup, w których występowało mniej niż 10 zdarzeń w którejkolwiek z grup NIV lub OBS/PLC.

Wykres 2.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC



Źródło grafiki: raport EMA [15]. Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies.

5.2. Przeżycie wolne od przerzutów odległych

Stosowanie terapii adiuwantowej NIV wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych w porównaniu z obserwacją (grupa kontrolna otrzymująca placebo). Leczenie NIV prowadziło do 38-procentowej redukcji ryzyka przerzutów odległych względem OBS/PLC. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu bez przerzutów odległych po 2

oraz po 3 latach od rozpoczęcia terapii adiuwantowej były odpowiednio o 7% oraz 11% wyższe wśród osób leczonych NIV w porównaniu z OBS/PLC (Tabela 8, Tabela 9, Wykres 3).

Tabela 8.

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Okres obserwacji	NIV		OBS/PLC		NIV vs OBS/PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Min. 15,6 mies.^a Mediana 24 mies.	526	NR [bd]	264	36,14 mies. [32,85; NR]	0,62 [0,43; 0,89]	bd
Min. 7,8 mies.	526	NR [28,5; NR]	264	NR [NR; NR]	0,47 [0,30; 0,72]	0,0004 ^a

DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

Tabela 9.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od przerzutów odległych (DMFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Czas od randomizacji	NIV		OBS/PLC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies.^a				
6 mies.	526	98% [96; 99]	264	94% [90; 96]
12 mies.	526	92% [89; 94]	264	89% [84; 92]
18 mies.	526	89% [86; 92]	264	83% [78; 87]
24 mies.	526	84% [80; 88]	264	77% [69; 82]
30 mies.	526	80% [74; 85]	264	74% [65; 81]
36 mies.	526	78% [70; 84]	264	67% [49; 80]
Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies.				
6 mies.	526	98% [96; 99]	264	94% [90; 96]
12 mies.	526	92% [89; 95]	264	87% [81; 91]

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

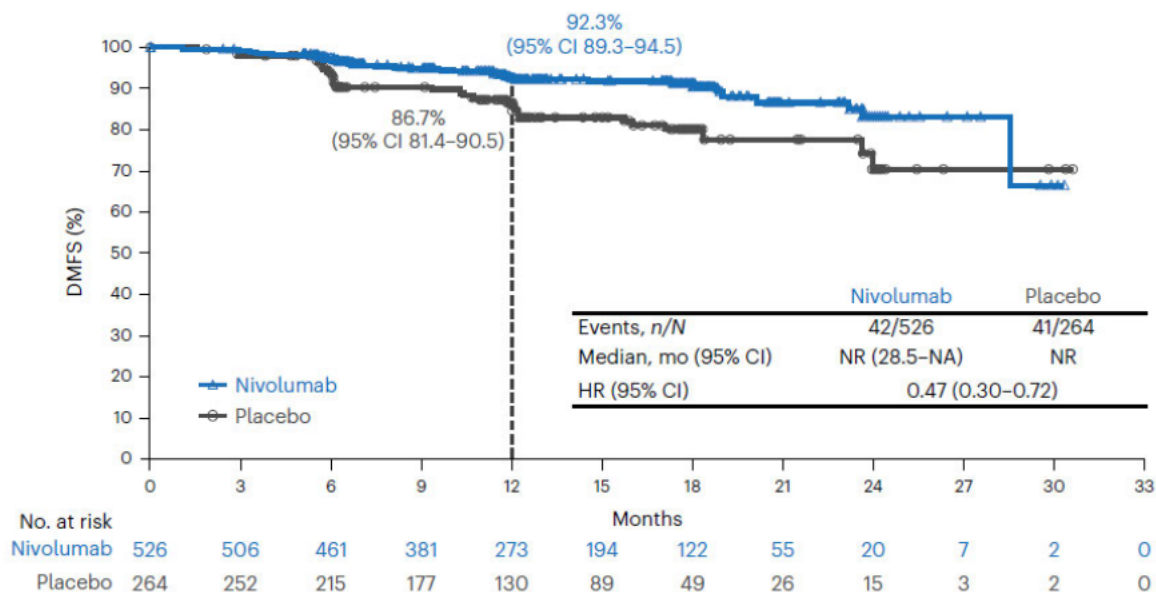
Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*).

a) Dane z raportu EMA.

Wykres 3.

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC



Źródło grafiki: Kirkwood 2023 [9]. Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

5.3. Zaprzestanie terapii

W grupie pacjentów leczonych adiuwantowo NIV w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo ryzyko zaprzestania terapii ogółem, a także z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem było istotnie statystycznie wyższe. Jednocześnie wśród pacjentów leczonych NIV w porównaniu z grupą kontrolną znamienne statystycznie niższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu nawrotu choroby (Tabela 10).

Tabela 10.

Zaprzestanie terapii dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Przyczyna zaprzestania terapii	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Ogółem	203/524 (39%)	67/264 (25%)	1,53 [1,21; 1,93]	NNH = 7 [4; 15]
Nawrót choroby	26/524 (5%)	41/264 (16%)	0,32 [0,20; 0,51]	NNT = 10 [7; 18]
AE uznane za związane z leczeniem	94/524 (18%)	7/264 (3%)	6,77 [3,18; 14,37]	NNH = 6 [5; 8]
AE uznane za niezwiązane z leczeniem	11/524 (2%)	1/264 (<1%)	5,54 [0,72; 42,70]	NNH = 58 [31; 348]
Zgon	6/524 (1%)	2/264 (1%)	1,51 [0,31; 7,44]	0,004 [-0,01; 0,02]

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

5.4. Nawrót choroby

Ryzyko wystąpienia nawrotów choroby (definiowanych jako nawroty lokalne, regionalne lub odległe przerzuty oraz przerzuty *in-transit*, jak i nowe pierwotne ogniska czerniaka lub zgon) po zastosowaniu leczenia adiuwantowego NIV w porównaniu z obserwacją pacjenta było dwukrotnie niższe (13% vs 26%). Podobnie, odsetek chorych z przerzutami odległymi w grupie NIV był ponad dwukrotnie niższy niż w grupie kontrolnej (5% vs 12%, Tabela 11).

W grupie NIV w porównaniu z obserwacją pacjenta trzykrotnie mniejszy był również odsetek chorych, u których wystąpiły co najmniej dwa nawroty choroby (obejmujące nawroty lokalne, regionalne, odległe i nowe pierwotne zmiany, w tym czerniaka *in-situ*; Tabela 12). Najczęstszą lokalizacją pierwszego nawrotu choroby w obu grupach badania była skóra, płuca i węzły chłonne (Tabela 13).

Tabela 11.
Rodzaj pierwszego nawrotu choroby dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Pierwszy nawrót choroby	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Ogółem (nawrót, nowe pierwotne ogniska czerniaka lub zgon)	66/526 (13%)	69/264 (26%)
Nawrót^a		
Ogółem	45/526 (9%)	58/264 (22%)
Przerzuty odległe	26/526 (5%)	31/264 (12%)
Nawrót regionalny	11/526 (2%)	20/264 (8%)
Nawrót lokalny	8/526 (2%)	7/264 (3%)
Przerzuty <i>in-transit</i>	0/526 (0%)	0/264 (0%)
Nowe pierwotne ogniska czerniaka		
Ogółem	11/526 (2%)	8/264 (3%)
Nowy pierwotny czerniak inwazyjny	4/526 (1%)	3/264 (1%)
Czerniak <i>in-situ</i>	7/526 (1%)	5/264 (2%)
Zgon przed nawrotem	10/526 (2%)	3/264 (1%)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) W przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono wiele nawrotów, w tabeli ujęto najbardziej ciężki typ nawrotu.

Tabela 12.
Liczba pacjentów z nowymi zmianami lub przerzutami choroby dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Liczba zmian / przerzutów ^a	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
≥1 zmiana / przerzut	56/526 (11%)	66/264 (25%)
>1 zmiana / przerzut	18/526 (3%)	24/264 (9%)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) Obejmuje wszystkie nawroty: lokalne, regionalne, odległe i nowe pierwotne (w tym *in-situ*).

Tabela 13.

Lokalizacja pierwszego nawrotu choroby dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC

Lokalizacja	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Skóra	19/526 (4%)	16/264 (6%)
Płuca	17/526 (3%)	24/264 (9%)
Węzły chłonne	17/526 (3%)	33/264 (13%)
Wątroba	6/526 (1%)	4/264 (2%)
Kości (bez tkanki miękkiej)	2/526 (<1%)	3/264 (1%)
Mózg	2/526 (<1%)	4/264 (2%)
Jelito	2/526 (<1%)	0/264 (0%)
Tkanka miękka	2/526 (<1%)	4/264 (2%)
Nadnercza	1/526 (<1%)	1/264 (<1%)
Kości (z tkanką miękką)	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Ściana klatki piersiowej	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Otrzewna	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Ośrodkowy układ nerwowy	0/526 (0%)	1/264 (<1%)
Inne	4/526 (1%)	4/264 (2%)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

5.5. Kolejna progresja choroby

W grupie NIV w porównaniu z obserwacją pacjenta dwukrotnie mniejszy był odsetek chorych stosujących dalsze leczenie po progresji choroby (Tabela 14). Szczegółowy rodzaj terapii stosowanych w ramach kolejnego leczenia przedstawiono w Aneksie (Aneks D.4). Mediana przeżycia wolnego od kolejnej progresji choroby nie została osiągnięta w obu analizowanych grupach (Tabela 15), a wynik dotyczący 37-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania NIV z obserwacją pacjenta jest na granicy istotności statystycznej (95%CI: 0,40; 1,01).

Tabela 14.

Terapie stosowane w ramach dalszego leczenia pacjentów leczonych adiuwantowo NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium IIB i IIC^a

Rodzaj terapii	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Ogółem	81/526 (15%)	76/264 (29%)
Operacja chirurgiczna	55/526 (10%)	47/264 (18%)
Radioterapia	16/526 (3%)	7/264 (3%)
Terapia systemowa ogółem	44/526 (8%)	60/264 (23%)
Przeciwciała anti-PD-1 lub anti-PD-L1 ogółem	10/526 (2%)	41/264 (16%)

Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

a) Pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj terapii w ramach dalszego leczenia oraz więcej niż jeden lek w ramach danego typu terapii.

Tabela 15.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)^a dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Okres obserwacji	NIV		OBS/PLC		NIV vs OBS/PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Min. 15,6 mies.	526	NR [bd]	264	NR [bd]	0,63 [0,40; 1,01]	bd
Min. 7,8 mies.	526	NR [bd]	264	NR [bd]	0,68 [0,36; 1,27]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Dane z raportu EMA.

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do drugiego nawrotu lub obiektywnej progresji choroby po rozpoczęciu terapii systemowej stosowanej jako pierwsza linia po leczeniu adiuwantowym (po randomizacji, jeśli pacjent nie zdążył przyjąć pierwszej dawki leku w ramach terapii adiuwantowej) lub do rozpoczęcia drugiej linii terapii systemowej po leczeniu adiuwantowym lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

5.6. Zdarzenia niepożądane

W badaniu CheckMate 76K porównywano bezpieczeństwo stosowania aktywnego leczenia niwolumabem z obserwacją pacjenta (pacjent otrzymywał placebo).

Stosowanie NIV w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), TRAE prowadzących do zaprzestania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym także ww. zdarzeń stopni 3–4. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie SAE oraz SAE 3–4. stopnia (Tabela 16).

Leczenie NIV w porównaniu z OBS/PLC wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia TRAE: świądu, biegunki oraz nudności, niedoczynności oraz nadczynności tarczycy, bólu stawów, suchości w ustach, zwiększenia stężenia AST oraz reakcji związanych z infuzją (Tabela 17), niemniej częstość poszczególnych ww. zdarzeń w grupie badanej nie przekraczała 20%.

Zgodnie z oceną EMA, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu CheckMate 76K nie różnił się od profilu poznanego we wcześniejszych badaniach i wskazaniach rejestracyjnych niwolumabu.

Pomiędzy terapią NIV a grupą kontrolną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (w tym m.in. SAE ogółem oraz SAE 3–4. stopnia, poszczególnych AE 3–4. stopnia o podłożu immunologicznym; Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19, Aneks D.5 Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 16.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
AE ogółem	502/524 (96%)	229/264 (87%)	1,10 [1,05; 1,16]	11 [7; 21]
AE 3–4. stopnia	115/524 (22%)	32/264 (12%)	1,81 [1,26; 2,60]	10 [6; 22]
AE 5. stopnia ^{a,b}	1/524 (<1%)	1/264 (<1%)	0,50 [0,03; 8,02]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	91/524 (17%)	9/264 (3%)	5,09 [2,61; 9,94]	7 [5; 9]
AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	37/524 (7%)	2/264 (1%)	9,32 [2,26; 38,37]	15 [11; 25]
AE o podłożu immunologicznym ^a	213/524 (41%)	45/264 (17%)	2,38 [1,79; 3,17]	4 [3; 5]
AE 3–4. stopnia o podłożu immunologicznym ^a	41/524 (8%)	3/264 (1%)	6,89 [2,15; 22,03]	14 [10; 24]
TRAE ogółem	433/524 (83%)	142/264 (54%)	1,54 [1,36; 1,73]	3 [2; 4]
TRAE 3–4. stopnia	54/524 (10%)	6/264 (2%)	4,53 [1,98; 10,40]	12 [8; 20]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	77/524 (15%)	7/264 (3%)	5,54 [2,59; 11,84]	8 [6; 11]
TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	29/524 (6%)	2/264 (1%)	7,31 [1,76; 30,38]	20 [14; 39]
TRAE prowadzące do zgonu	1/524 (<1%) ^c	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
SAE ogółem ^d	74/524 (14%)	29/264 (11%)	1,29 [0,86; 1,92]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
SAE 3–4. stopnia ^d	55/524 (10%)	20/264 (8%)	1,39 [0,85; 2,26]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]
SAE uznane za związane z leczeniem ^d	25/524 (5%)	3/264 (1%)	4,20 [1,28; 13,78]	27 [17; 71]
SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem ^d	23/524 (4%)	2/264 (1%)	5,79 [1,38; 24,39]	27 [17; 62]
Zgon ^d	13/524 (2%)	8/264 (3%)	0,82 [0,34; 1,95]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) Dane z publikacji Long 2023a.

b) AE 5. stopnia uznano za niezwiązane z leczeniem (niedokrwienie mięśnia sercowego w grupie NIV oraz nagły zgon w grupie OBS/PLC).

c) Odnotowano jeden zgon związany z leczeniem z powodu ostrego uszkodzenia nerek i niewydolności serca (niezwiązany z zapaleniem mięśnia sercowego).

d) Dane z raportu EMA.

Tabela 17.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia ^a			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmęczenie	106/524 (20%)	53/264 (20%)	1,01 [0,75; 1,35]	0,002 [-0,06; 0,06]	0/524 (0%)	1/264 (<1%)	0,17 [0,01; 4,12]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Świąd	97/524 (19%)	25/264 (9%)	1,95 [1,29; 2,96]	NNH = 11 [7; 23]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Biegunka	80/524 (15%)	25/264 (9%)	1,61 [1,06; 2,46]	NNH = 17 [9; 89]	4/524 (1%)	0/264 (0%)	4,54 [0,25; 84,06]	0,01 [-0,002; 0,02]

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia ^a			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Wysypka	57/524 (11%)	18/264 (7%)	1,60 [0,96; 2,65]	NNH = 24 [12; 6272]	4/524 (1%)	0/264 (0%)	4,54 [0,25; 84,06]	0,01 [-0,002; 0,02]
Niedoczynność tarczycy	54/524 (10%)	0/264 (0%)	55,02 [3,41; 887,36]	NNH = 9 [7; 13]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Ból stawów	54/524 (10%)	15/264 (6%)	1,81 [1,04; 3,15]	NNH = 21 [11; 124]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Nudności	39/524 (7%)	7/264 (3%)	2,81 [1,27; 6,19]	NNH = 20 [12; 54]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Astenia	38/524 (7%)	18/264 (7%)	1,06 [0,62; 1,83]	0,004 [-0,03; 0,04]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Suchość w ustach	36/524 (7%)	7/264 (3%)	2,59 [1,17; 5,74]	NNH = 23 [14; 76]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	36/524 (7%)	3/264 (1%)	6,05 [1,88; 19,45]	NNH = 17 [12; 31]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia ALT	33/524 (6%)	13/264 (5%)	1,28 [0,68; 2,39]	0,01 [-0,02; 0,05]	4/524 (1%)	0/264 (0%)	4,54 [0,25; 84,06]	0,01 [-0,002; 0,02]
Zwiększenie stężenia AST	30/524 (6%)	6/264 (2%)	2,52 [1,06; 5,98]	NNH = 28 [16; 129]	6/524 (1%)	1/264 (<1%)	3,02 [0,37; 24,98]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	30/524 (6%)	13/264 (5%)	1,16 [0,62; 2,19]	0,01 [-0,02; 0,04]	6/524 (1%)	0/264 (0%)	6,56 [0,37; 116,04]	NNH = 87 [44; 1638]
Ból mięśni	28/524 (5%)	14/264 (5%)	1,01 [0,54; 1,88]	0,0004 [-0,03; 0,03]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Reakcja związana z infuzją	27/524 (5%)	2/264 (1%)	6,80 [1,63; 28,38]	NNH = 22 [15; 44]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) W badaniu raportowano po 1 przypadku AE 5. stopnia w każdej z grup (niedokrwienie mięśnia sercowego w grupie NIV oraz nagły zgon w grupie OBS/PLC), obydwa zdarzenia uznano za niezwiązane z leczeniem.

Tabela 18.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) szczególnego zainteresowania dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zapalenie trzustki	6/524 (1%)	0/264 (0%)	6,56 [0,37; 116,04]	NNH = 87 [44; 1638]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Zapalenie błony naczyniowej oka	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zapalenie mięśnia sercowego	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Zapalenie mięśni	5/524 (1%)	0/264 (0%)	5,55 [0,31; 100,03]	0,01 [-0,001; 0,02]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Rabdomioliza (rozpad mięśni)	2/524 (<1%)	2/264 (1%)	0,50 [0,07; 3,56]	-0,004 [-0,02; 0,01]	2/524 (<1%)	1/264 (<1%)	1,01 [0,09; 11,06]	0,00003 [-0,01; 0,01]
Autoimmunologiczne zapalenie mięśni	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Tabela 19.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ból stawów	9/524 (2%)	0/264 (0%)	9,59 [0,56; 164,14]	NNH = 58 [33; 217]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Biegunka	6/524 (1%)	0/264 (0%)	6,56 [0,37; 116,04]	NNH = 87 [44; 1638]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Zapalenie okrężnicy	5/524 (1%)	0/264 (0%)	5,55 [0,31; 100,03]	0,01 [-0,001; 0,02]	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Zwiększenie stężenia ALT	6/524 (1%)	2/264 (1%)	1,51 [0,31; 7,44]	0,004 [-0,01; 0,02]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Zwiększenie stężenia AST	6/524 (1%)	2/264 (1%)	1,51 [0,31; 7,44]	0,004 [-0,01; 0,02]	4/524 (1%)	1/264 (<1%)	2,02 [0,23; 17,94]	0,004 [-0,01; 0,01]
Wysypka	5/524 (1%)	0/264 (0%)	5,55 [0,31; 100,03]	0,01 [-0,001; 0,02]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Dane z raportu EMA. Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

5.7. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów w badaniu CheckMate 76K oceniano przy użyciu 2 kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 służącego do oceny jakości życia u pacjentów onkologicznych, składającego się z 3 modułów, tj. skali czynnościowej, skali objawowej oraz ogólnej oceny jakości życia,
- EQ-5D-3L prezentującego ogólny stan zdrowia w ocenie chorego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) oraz przy użyciu wskaźnika użyteczności UI (ang. *utility index*).

W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, zmiany w jej obrębie nie były duże i nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie różnicy w żadnym z wykorzystanych kwestionariuszy oraz ich poszczególnych podskalach.

Zarówno w ramieniu NIV, jak i grupie kontrolnej nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia ocenianej w każdej ze skal kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Średnie zmiany wyników jakości życia względem wartości początkowej nie osiągnęły minimalnej istotnej klinicznie różnicy w żadnej z grup (dane z raportu EMA, gdzie przedstawiono wyłącznie analizę opisową). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Tabela 20, Wykres 4).

W obu grupach badania CheckMate 76K nie zaobserwowano klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L zarówno w zakresie wskaźnika użyteczności, jak i wyników ocenianych w skali VAS (dane z raportu EMA, gdzie przedstawiono wyłącznie analizę opisową). Pomędzy grupami nie wykazano też istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźnika użyteczności EQ-5D-3L (Tabela 21, Wykres 5).

Tabela 20.

Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Zmiana względem wartości początkowej	NIV (N = 526)		OBS/PLC (N = 264)		NIV vs OBS/PLC
	N	Średnia (SE) ^a	N	Średnia (SE) ^a	MD [95% CI] ^b
Tydzień 53.	96	-4,15 (3,28)	62	-2,69 (3,76)	-1,46 [-11,24; 8,32]
FU1	374	-6,70 (2,33)	170	-3,86 (2,45)	-2,84 [-9,47; 3,79]
FU2	281	-5,46 (2,54)	132	-5,14 (2,79)	-0,32 [-7,71; 7,07]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

FU1 oznacza ocenę wykonaną po 30 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

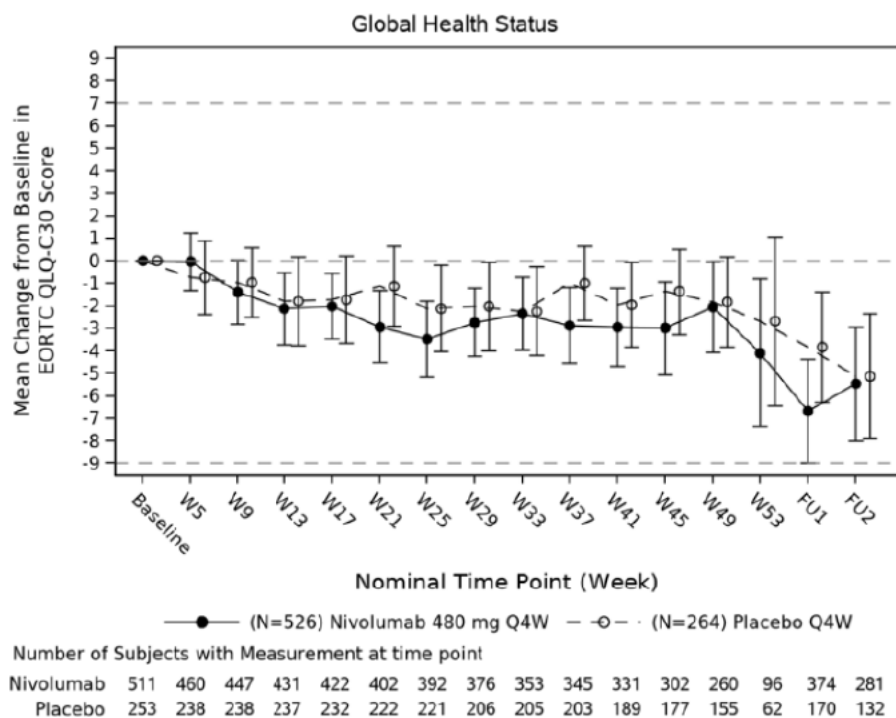
FU2 oznacza ocenę wykonaną po 100 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

a) Dane odczytano z wykresu.

b) Obliczenia własne.

Wykres 4.

Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC



Źródło grafiki: raport EMA [15]. Wąsami na wykresach oznaczono błąd standardowy (SE, ang. *standard error*).

FU1 oznacza ocenę wykonaną po 30 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

FU2 oznacza ocenę wykonaną po 100 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

Tabela 21.

Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźnika użyteczności (ang. *utility index*) zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D-3L względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Zmiana względem wartości początkowej	NIV (N = 526)		OBS/PLC (N = 264)		NIV vs OBS/PLC MD [95% CI] ^b
	N	Średnia (SE) ^a	N	Średnia (SE) ^a	
Tydzień 53.	97	-0,01 (0,03)	60	-0,01 (0,04)	0,00 [-0,10; 0,10]
FU1	372	-0,03 (0,02)	175	-0,01 (0,03)	-0,02 [-0,09; 0,05]
FU2	296	-0,03 (0,02)	138	-0,03 (0,03)	0,00 [-0,07; 0,07]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

FU1 oznacza ocenę wykonaną po 30 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

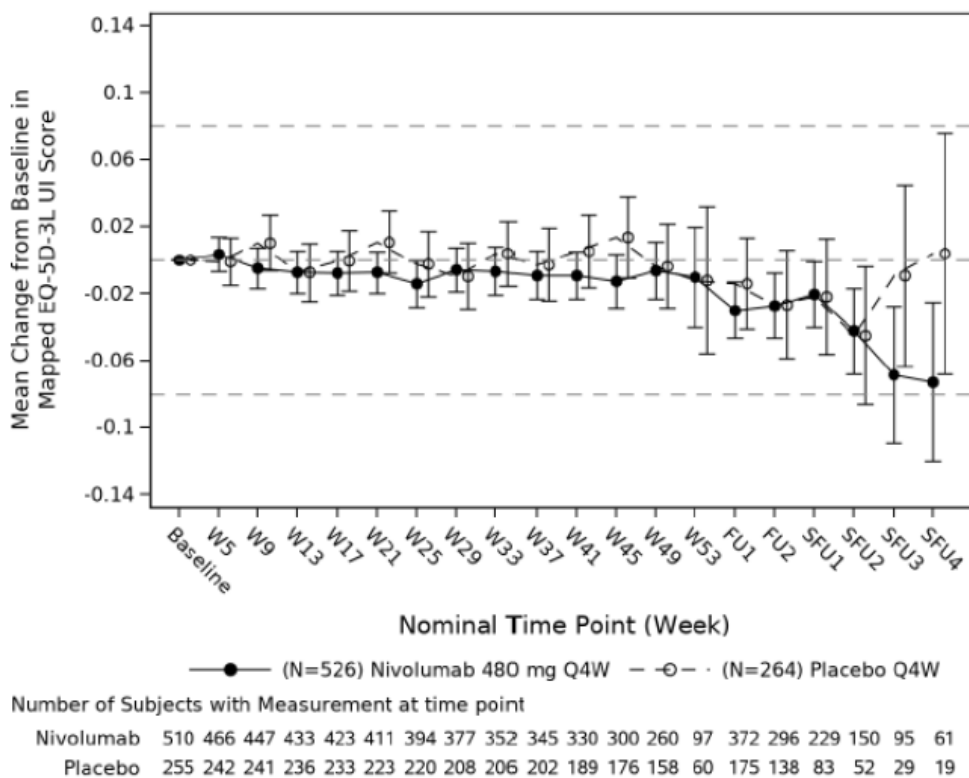
FU2 oznacza ocenę wykonaną po 100 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

a) Dane odczytano z wykresu. W raporcie EMA (str. 43 [15]) nie podano definicji ocen oznaczonych jako SFU1–4, więc odstąpiono od odczytania wyników z wykresu dla tych punktów czasowych. Istnieje możliwość, że w okresie SFU1–4 pacjent otrzymywał już kolejne leczenie choroby nawrotowej.

b) Obliczenia własne.

Wykres 5.

Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźnika użyteczności (ang. *utility index*) zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D-3L względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC



Źródło grafiki: raport EMA [15]. Wąsami na wykresach oznaczono błąd standardowy (SE, ang. *standard error*).

FU1 oznacza ocenę wykonaną po 30 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

FU2 oznacza ocenę wykonaną po 100 dniach (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku (niekoniecznie po 53. tygodniu).

W raporcie EMA nie podano definicji ocen oznaczonych jako SFU1-4.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikatów i zaleceń Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Na stronie URPL odnaleziono informacje o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL oraz ulotek produktu leczniczego zawierającego niwolumab. Modyfikacje dotyczyły możliwych zdarzeń niepożądanych, do których należały zespół uwalniania cytokin, limfocytopenia, limfocytopenia hemofagocytarna i pemfigoid. Dodano również informację o możliwym odrzuceniu przeszczepu narządów mięsaszowych podczas stosowania niwolumabu (Tabela 22).

Na stronie EMA odnaleziono liczne komunikaty bezpieczeństwa dla niwolumabu, w tym zalecenia PRAC. Najczęściej pojawiające się sygnały dotyczyły toksycznej nekrozy naskórka, gruźlicy, twardziny oraz zapalenia mózgu (Tabela 22).

Na stronie FDA zidentyfikowano raportowane w latach 2017–2023 sygnały dotyczące pojawiających się podczas terapii niwolumabem zdarzeń niepożądanych: odwarstwienia siatkówki i utraty wzroku, rogowiaka kolczystokomórkowego, zespołu uwalniania cytokin i gruźlicy, zespołu rozpadu guza, martwiczego zapalenia powięzi, twardziny i stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, odrzucenia przeszczepu narządu mięsaszowego oraz powikłań allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa dotyczące zmian w ulotce produktu leczniczego (Tabela 22).

Na stronie MHRA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa dotyczące niwolumabu informujące o zgłaszanych przypadkach ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych wirusem cytomegalii (CMV) oraz o przypadkach odrzucania przeszczepów narządów mięsaszowych, w tym nerek i rogówki (Tabela 22).

Tabela 22.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących niwolumabu

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Lipiec 2023, marzec 2020	Aktualizacja ChPL o informacje na temat występowania zespołu uwalniania cytokin podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem	[18, 19]
Kwiecień 2020	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania limfohistocytozy hemofagocytarnej podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem	[20]
Marzec 2017	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat możliwości wystąpienia odrzucenia przeszczepu narządu mięszonego podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem	[21]
Luty 2017	Aktualizacja ChPL o informacje na temat występowania pemfigoidu	[22]
EMA		
Październik 2023	Sygnały o niewydolności trzustki	[23]
Sierpień i maj 2023	Sygnały o zespole uwalniania cytokin i zespole przesiąkania włósniczek	[24, 25]
Maj i luty 2023	Sygnały o twardzinie ograniczonej	[24, 26]
Marzec 2023, czerwiec 2022	Sygnały o wybiórczej aplazji czerwonych krwinek i anemii aplastycznej	[27, 28]
Październik 2022	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu skategoryzowania AE: limfopenia, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość jako „zaburzenia krwi i układu limfatycznego”; AE: hiperglikemia, hipoglikemia, zmniejszenie masy ciała jako „zaburzenia metabolizmu i odżywiania”. Uzupełnienie informacji w ulotce o objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej.	[29]
Grudzień 2021	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu dodania informacji o liszajach, w tym liszaju twardzinowym występujących z nieznaną częstością oraz informacji o AE o podłożu immunologicznym	[30]
Marzec 2020, październik 2019	Sygnały o limfohistocytozie hemofagocytarnej	[31, 32]
Luty 2020	Sygnały o liszaju twardzinowym	[33]
Kwiecień 2020, luty 2020, październik 2019	Sygnały o gruźlicy	[33–35]
Grudzień 2020, listopad 2020	Sygnały o eozynofilowym zapaleniu powięzi	[36, 37]
Grudzień 2020	Sygnały o zapaleniu pęcherza o podłożu immunologicznym	[37]
Wrzesień 2019	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego: zmiana ostrzeżenia o zapaleniu jelita grubego o podłożu immunologicznym i uwzględnienie zakażenia/reaktywacji wirusa CMV	[38]
Listopad 2018	Sygnały o niedoczynności przytarczyc	[39]
Luty 2019	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o informacje dotyczące aseptycznego zapalenia opon mózgowych oraz sarkoidozy jako AE występujące z nieznaną częstością oraz dodanie informacji wyjaśniających na temat niedokrwistości	[40]
Luty 2019, październik 2018	Sygnały o występowaniu twardziny	[40, 41]
Wrzesień 2018	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o informację o zaburzeniach osierdzia występujących niezbyt często w monoterapii i z nieznaną częstością w leczeniu skojarzonym z ipilimumabem	[42]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2018	Sygnaly o rogowiacu kolczystokomórkowym	[43]
Czerwiec 2018	Sygnaly o stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych	[44]
Luty 2018	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o zespół rozpadu guza – działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania	[45]
Styczeń 2018	Sygnaly o zespole rozpadu guza	[46]
Wrzesień 2017	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu uwzględnienia zespołu Vogta-Koyanagi-Harady jak AE o nieznannej częstości występowania	[47]
Kwiecień 2017, grudzień 2016	Sygnaly o odrzuceniu przeszczepu	[48, 49]
Marzec 2017, październik 2016	Sygnaly o występowaniu pemfigoidu, autoimmunologicznej choroby skóry	[50, 51]
Luty 2017	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego i doprecyzowanie informacji o zapaleniu mózgu występującym rzadko w monoterapii i niezbyt często w skojarzeniu z ipilimumabem	[52]
Październik 2016	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat AE: toksycznej nekrolizy naskórka, zespołu Stevensa-Johnsona, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego i rambdomiolizy	[51]
Luty 2016, grudzień 2015, listopad 2015	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat AE: toksycznej nekrolizy naskórka i zapalenia mózgu	[53–55]
FDA		
Marzec 2024	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo o ostrzeżenia i środki ostrożności: dodanie informacji o odrzuceniu przeszczepu, w tym przeszczepu rogówki	
Styczeń 2021	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo o ostrzeżenia i środki ostrożności: dodanie informacji na temat zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym i hepatotoksyczności występujących w leczeniu skojarzonym z kabozantynibem	[56]
Marzec 2020	Uzupełnienie ostrzeżeń i środków ostrożności na temat stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i występujących AE	
Maj 2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego o zalecenie rezygnacji z karmienia piersią przez kobiety w czasie przyjmowania Opdivo i 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki	
MHRA		
Czerwiec 2021	Zgłoszenia przypadków ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevensa - Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka	[57]
Październik 2019	Zalecenie badania pacjentów leczonych niwolumabem, u których wystąpiły objawy zapalenia jelita grubego w celu wykluczenia zakażenia wirusem CMV	[58]
Lipiec 2017	Przypadki odrzucenia przeszczepów narządów mięsnych u pacjentów leczonych inhibitorami receptora PD-1, w tym niwolumabem	[59]

6.2. Raportowane działania niepożądane

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ EMA (EUDRAVIGILANCE)

Poniżej zostały przedstawione dane agencji EMA pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są poprzez system EudraVigilance. Rejestrowane

zgłoszenia służą do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zebrane informacje nie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek Unii Europejskiej (stan na 17 marca 2024 roku) niwolumabu (rok 2015) zgłoszono 53 767 rekordów dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 23) [60].

Tabela 23.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 17 marca 2024 roku) [60]

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	53 767

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ WHO

Zaprezentowano również dane pobrane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której raportowane są informacje dotyczące wystąpienia działań niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Daty wprowadzenia na rynek USA poszczególnych produktów leczniczych są późniejsze niż daty zgłoszenia pierwszego działania niepożądanego. Od czasu zgłoszenia pierwszego działania niepożądanego po zastosowaniu niwolumabu (rok 2012) zgłoszono 75 523 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (Tabela 24) [61].

Tabela 24.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu raportowanych przez WHO (stan na 17 marca 2024 roku) [61]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2012
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3522
Zaburzenia serca	3356
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	59
Zaburzenia słuchu i błędnika	432
Zaburzenia endokrynologiczne	6401
Zaburzenia wzroku/oka	1630
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13 692
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 406
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4856
Zaburzenia układu immunologicznego	1215
Infekcje i infestacje	7334

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	11 245
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	6968
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5538
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6975
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10 785
Zaburzenia układu nerwowego	7169
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	60
Problemy z produktem	127
Zaburzenia psychiczne	1714
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3345
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	284
Zaburzenia układu oddechowego	10 782
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9268
Okoliczności społeczne	95
Procedury chirurgiczne i medyczne	801
Zaburzenia naczyniowe	2464

7. Wnioski

Wśród pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji ograniczona w czasie, maksymalnie 12-miesięczna terapia adiuwantowa NIV cechuje się wysoką skutecznością w porównaniu ze standardowym postępowaniem jakim jest obserwacja pacjenta.

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie dużego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania CheckMate 76K wykazano, że NIV w porównaniu z obserwacją pacjenta (grupa placebo) istotnie statystycznie wydłużał przeżycie wolne od nawrotu choroby, a także przeżycie wolne od przerzutów odległych. Terapia NIV w porównaniu z grupą kontrolną wiązała się z istotną statystycznie, 47-procentową redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu choroby oraz 38-procentową redukcją ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu bez nawrotu choroby, a także odsetki pacjentów pozostających przy życiu bez przerzutów odległych po 3 latach od rozpoczęcia terapii adiuwantowej były o 11% wyższe wśród osób leczonych NIV w porównaniu z grupą kontrolną.

Zgodnie z opinią EMA, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu CheckMate 76K nie różnił się od profilu poznanego we wcześniejszych badaniach i wskazaniach rejestracyjnych niwolumabu. Leczenie z zastosowaniem NIV w porównaniu z obserwacją pacjenta zwiększało ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym zdarzeń 3–4. stopnia. W grupie pacjentów leczonych NIV w porównaniu z grupą kontrolną wyższe było również ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zaprzestania terapii. Terapia NIV jest terapią immunologiczną, cechującą się specyficznym profilem bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów leczonych tą terapią częściej niż w grupie kontrolnej występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, takie jak biegunka, wysypka, niedoczynność oraz nadczynność tarczycy.

W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, zmiany w jej obrębie nie były duże i nie przekroczyły minimalnej istotnej różnicy w żadnym z wykorzystanych kwestionariuszy oraz ich poszczególnych podskalach. Pomimo zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych aktywnie w porównaniu z grupą kontrolną nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmianie jakości życia względem wartości początkowych. Co więcej, zarówno w grupie leczonej NIV, jak i grupie obserwacji pacjenta/placebo nie wykazano klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia chorych.

Podsumowując, stosowanie NIV u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych bez istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia. Zgodnie ze stanowiskiem EMA nawrót choroby jest uznanym pierwszorzędowym punktem końcowym, dla którego wykazano silną

korelację z przeżyciem całkowitym u pacjentów z czerniakiem, natomiast przeżycie wolne od przerzutów odległych spełnia kryteria istotnego klinicznie punktu końcowego.

Wysokie znaczenie terapeutyczne niwolumabu w omawianym wskazaniu potwierdzają również wyniki przeprowadzonej przez ESMO oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem oceny w skali ESMO-MCBS, w ramach w skali ESMO-MCBS uzyskał on maksymalną ocenę A (w trzystopniowej skali A–C), co przemawia za wysoką zasadnością jego refundacji [62].

8. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak dostępnych danych dotyczących terapii NIV w populacji młodzieży (12–18 lat). Kryteria włączenia do badania CheckMate 76K dopuszczały udział pacjentów w wieku ≥ 12 lat, jednak ostatecznie do badania nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 19 lat. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że wśród dzieci i młodzieży czerniak występuje bardzo rzadko. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku czerniaka zdiagnozowano u 3 245 osób, z czego 9 stanowili pacjenci w wieku 10–19 lat, przy czym były to osoby zdiagnozowane w różnym stadium zaawansowania choroby [63].

Ograniczenie to wynika ze struktury wiekowej i było już rozpatrywane we wniosku refundacyjnym dla leku Opdualag w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem, gdzie nie zostało przez AOTMiT uznane za przeszkodę we wnioskowaniu, a lek został refundowany [64]. W opinii EMA zasadnym jest ekstrapolowanie wyników obejmujących populację dorosłych na populację 12–18 lat [15]. Czerniak w populacji < 18 r. jest zdarzeniem bardzo rzadkim niemniej refundacja od 12 r.ż. jest zasadna, aby w sporadycznych przypadkach nie zamykać pacjentom drogi do immunoterapii jako jedynej skutecznej opcji leczenia tej choroby.

2. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu jest przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, brak obecnie jest opublikowanych danych odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. Warto podkreślić, że EMA uznała RFS jako akceptowalny pierwszorzędowny punkt końcowy w przypadku leczenia uzupełniającego, pod warunkiem że dane są wystarczająco dojrzałe, a także poparte wynikami dla innych punktów końcowych pozwalającymi na wyciągnięcie obiektywnych wniosków na temat skuteczności leczenia adiuwantowego w porównaniu z dalszym leczeniem (w przypadku nawrotu choroby). W badaniu CheckMate 76K wnioskowanie na podstawie pierwszorzędownego punktu końcowego jest poparte dodatkowo wynikami dotyczącymi przeżycia wolnego od przerzutów odległych. Jest to punkt końcowy uważany za klinicznie istotny, ponieważ czerniak w rozsiałym stadium z przerzutami odległymi jest uważany za chorobę nieuleczalną [15]. Ponadto należy zwrócić uwagę, że RFS został uznany przez EMA oraz przez NICE za akceptowalny pierwszorzędowny punkt końcowy w ocenie pembrolizumabu w takim samym wskazaniu jak wnioskowana, tj. terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC [65, 66].
3. W badaniu CheckMate 76K jednym z kryteriów wykluczenia było potwierdzenie czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej oka lub czerniaka błon śluzowych. Wnioskowany program lekowy obejmuje natomiast populację pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Co jednak istotne, czerniak błon śluzowych jest bardzo rzadkim nowotworem (około 1% wszystkich czerniaków) [67]. W raporcie EMA nie znaleziono uwag dotyczących wykluczenia z populacji docelowej pacjentów z

czerniakiem błon śluzowych [15]. Warto podkreślić fakt, że w badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w terapii adiuwantowej czerniaka w III lub IV stadium (KEYNOTE-054) wykluczano pacjentów z czerniakiem błon śluzowych, natomiast wniosek refundacyjny w 2019 roku uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMIT i terapia ta jest aktualnie refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.59 wśród pacjentów z histopatologicznym potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych [68, 69].

4. We wnioskowanym projekcie programu lekowego dla niwolumabu dopuszcza się, by pacjenci rozpoczęli terapię w czasie 16 tygodni od leczenia operacyjnego. W badaniu CheckMate 76K okres ten wynosił 12 tyg. Niemniej czas wskazany w proponowanym programie lekowym jest spójny z okresem 16-tygodniowym, podanym w obowiązującym programie lekowym B.59 dla terapii adiuwantowych.
5. Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej NIV w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC, należy jednak mieć na uwadze fakt, że rejestracja tej terapii we wnioskowanym wskazaniu nastąpiła stosunkowo niedawno (rejestracja w EMA w sierpniu 2023 roku).

9. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w leczeniu adiuwantowym dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji. Analiza kliniczna opierała się na danych z badania CheckMate 76K, dostarczającego wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z placebo i stanowiącego podstawę rejestracji niwolumabu we wnioskowanej populacji przez EMA w sierpniu 2023 roku. Pomimo stosunkowo niskiego stadium zaawansowania ryzyko nawrotu w tej grupie chorych uznawane jest za wysokie i porównywalne z ryzykiem pacjentów w stadium IIIA [70–72]. Potwierdzają to również wyniki badania CheckMate 76K, w którym w grupie nieleczzonej przerzuty odległe stwierdzono u 12% chorych.

W badaniu klinicznym CheckMate 76K wykazano istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo, odpowiadającą aktualnej praktyce klinicznej polegającej na podejściu „*watch and wait*”,. Redukcja ryzyka nawrotu choroby spowodowana stosowaniem niwolumabu w porównaniu z placebo wynosiła 47%. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wśród osób leczonych niwolumabem nie została osiągnięta, a w przypadku stosowania placebo wynosiła 36 mies. O wysokiej skuteczności działania niwolumabu we wnioskowanej populacji świadczy także wydłużenie przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych w grupie badanej. Stosowanie terapii adiuwantowej niwolumabem wiązało się z istotną statystycznie 38-procentową redukcją ryzyka przerzutów odległych w porównaniu z placebo.

W badaniu CheckMate 76K dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów pozostają niedojrzałe. Należy podkreślić jednak, że wnioskowane wskazanie dotyczy terapii adiuwantowej w populacji pacjentów we wczesnym stadium choroby, zatem na zaplanowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego chorych będzie trzeba jeszcze poczekać i mogą one być zaburzone dalszą historią leczenia pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CheckMate 76K było przeżycie wolne od nawrotu (RFS), które jest uznawane przez EMA za akceptowalny zastępczy punkt końcowy w przypadku leczenia uzupełniającego pod warunkiem że dane są wystarczająco dojrzałe, a także poparte wynikami dla innych punktów końcowych pozwalającymi na wyciągnięcie obiektywnych wniosków na temat skuteczności leczenia adiuwantowego. Takim klinicznie istotnym punktem końcowym w opinii EMA jest przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), którego wyniki w badaniu CheckMate 76K są dostępne [15]. Warto podkreślić także, że RFS został uznany przez EMA oraz przez NICE za akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie pembrolizumabu w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC [34, 35]. Co więcej, w ocenach niwolumabu i pembrolizumabu jako terapii adiuwantowych w czerniaku w stadium III lub IV wnioskowano również na podstawie wyników dotyczących przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych, co zostało przez AOTMiT uznane jako zasadne, a leki te dostały pozytywną rekomendację i są obecnie refundowane w Polsce [68, 73].

Ze względu na fakt, że ocenianą interwencję stanowi aktywna terapia, spodziewano się, że leczenie z użyciem niwolumabu będzie wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia, co zostało potwierdzone w badaniu klinicznym CheckMate 76K. W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie niwolumabu w porównaniu z placebo zwiększało ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym stopnia 3–4. Co jednak istotne, w badaniu nie wystąpiły nowe, nieznane wcześniej zdarzenia niepożądane niż te obserwowane wcześniej w badaniach dla immunoterapii czerniaka, w tym terapii niwolumabem pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem. Dla przykładu ocena bezpieczeństwa terapii adiuwantowej czerniaka skóry lub błon śluzowych skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem, która w 2019 roku otrzymała pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT i jest obecnie refundowana w Polsce, była podobnie jak w przypadku niwolumabu oparta na badaniu klinicznym, w którym aktywne leczenie porównywano z placebo. W grupie wnioskowanej wówczas interwencji istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poważne zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia 3–4. stopnia [74].

U pacjentów leczonych niwolumabem w ramach badania CheckMate 76K częściej niż w grupie otrzymującej placebo występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, takie jak biegunka, wysypka, niedoczynność oraz nadczynność tarczycy. Warto zaznaczyć, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane nieendokrynologiczne o podłożu immunologicznym, jak biegunka czy wysypka, ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych u większości pacjentów. Z kolei najczęściej występujące w grupie leczonej niwolumabem zdarzenia niepożądane endokrynologiczne, związane z zaburzeniami czynności tarczycy, były również dobrze poznanymi zdarzeniami niepożdanymi w przypadku stosowania immunoterapii i były łatwe do zarządzania, np. przy pomocy hormonalnej terapii zastępczej [9].

Niwolumab w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia może powodować zdarzenia niepożądane, które czasami mogą być ciężkie i długotrwałe. Warto jednak podkreślić, że korzyść ze stosowania leku w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby może przewyższać potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z danymi dotyczącymi liczby pacjentów realizujących program lekowy B.59 "Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)" niwolumab jest lekiem najczęściej stosowanym w Polsce w terapii czerniaka [75]. Można zatem wnioskować, że potencjalne zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie trwania terapii niwolumabem są dobrze poznane w leczeniu czerniaka w późniejszych stadiach choroby, a personel medyczny jest zaznajomiony z monitorowaniem i kontrolą zdarzeń niepożądanych.

Bardzo dobra skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa niwolumabu znalazł odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. Pomimo zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych niwolumabem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmianie jakości życia względem wartości początkowych. Zarówno u chorych leczonych niwolumabem, jak i poddanych wyłącznie obserwacji nie wykazano

klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L, określających zarówno fizyczny, jak i emocjonalny stan pacjentów.

Brak jest dostępnych danych dotyczących terapii NIV w populacji pacjentów w wieku 12–18 lat. Kryteria włączenia do badania CheckMate 76K dopuszczały udział pacjentów w wieku ≥ 12 lat, jednak ostatecznie do badania nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 19 lat, co wynika z bardzo niskiej częstości występowania czerniaka w populacji dzieci i młodzieży (zgodnie z danymi KRN w 2021 roku w Polsce czerniaka zdiagnozowano jedynie u 13 pacjentów w wieku 10–19 lat) [76]. W opinii EMA zasadnym jest ekstrapolowanie wyników obejmujących populację dorosłych na populację 12–18 lat [15]. Co więcej, agencja NICE w raporcie oceniającym pembrolizumab w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC uznała za zasadne wnioskowanie o populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat na podstawie danych klinicznych w populacji dorosłych (w badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC brał udział jeden pacjent w wieku < 18 lat) [66].

We wnioskowanym programie lekowym nie ma ograniczeń co do rodzaju czerniaka, tzn. program lekowy B.59 obejmuje zarówno leczenie czerniaka skóry, jak i błon śluzowych. Z kolei w badaniu rejestracyjnym CheckMate 76K jednym z kryteriów wykluczenia było potwierdzenie czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej oka lub czerniaka błon śluzowych. Co jednak istotne, czerniak błon śluzowych jest bardzo rzadkim nowotworem. W ponad 90% przypadków czerniaki rozwijają się w skórze, a czerniaki błon śluzowych stanowią jedynie około 1% wszystkich czerniaków [67]. W raporcie EMA nie znaleziono uwag sugerujących wykluczenie z populacji pacjentów z czerniakiem błon śluzowych [15]. Warto także zaznaczyć, że w badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w terapii adiuwantowej czerniaka w III lub IV stadium (KEYNOTE-054) wykluczano pacjentów z czerniakiem błon śluzowych, a wniosek refundacyjny w 2019 roku uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMIT i terapia ta jest aktualnie refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.59 wśród pacjentów z histopatologicznym potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych [68, 69].

Podsumowując, terapia adiuwantowa niwolumabem czerniaka w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa, co przekłada się na utrzymanie stabilnej jakości życia chorych. Terapia adiuwantowa niwolumabem odpowiada na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z czerniakiem we wczesnym stadium i pozwala na ograniczenie nawrotu choroby i jej rozprzestrzenianie się w postaci przerzutów odległych, ograniczając tym samym konieczność stosowania dalszego leczenia u pacjentów z czerniakiem.

10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 25.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3., Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2.
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7.
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2.
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2.
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2., APD Rozdz. 7.1.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2.
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks C
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5.
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6.
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Rozdz. 2. Komparator stanowi obserwacja pacjenta (odpowiadająca stosowaniu placebo w badaniu klinicznym)

APD – analiza problemu decyzyjnego [77].

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
3. [REDACTED]
4. EMA. (2024) ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (25.3.2024).
5. The Cochrane Collaboration. (2022) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (27.9.2022).
6. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated in August 2022)*.
7. The Cochrane Collaboration. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (27.9.2022).
8. Gastman B, Long GV, Kirkwood JMM, Hoeller Ch, Weber JS, Grob J-J, Mohr P, Grabbe S, Dutriaux C, Chiarion-Sileni V. (2023) Adjuvant Therapy With Nivolumab Versus Placebo in Patients With Resected Stage IIB/C Melanoma (Checkmate 76K). *Annals of surgical oncology* (30):S36.
9. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P, Loquai C, Dutriaux C, Chiarion-Sileni V, Mackiewicz J, Rutkowski P, Arenberger P, Quereux G, Meniawy TM, Ascierto PA, i in. (2023) Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* 29(11):2835–2843.
10. Long GV, Vecchio MD, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P, Grabbe S, Dutriaux C, Chiarion-Sileni V, Mackiewicz J, Rutkowski P, Arenberger P, Quereux G, Meniawy T, Ascierto PA, i in. (2023) Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CheckMate 76K). *J of Skin* 7(2):s163–s163.
11. Long GV, Kirkwood JMM, Hoeller Ch, Grob J-J, Weber JS, Taube JM, Mohr P. (2023) Association of biomarkers (BMs) with efficacy of adjuvant nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) in patients with resected stage IIB/C melanoma (CA209-76K). Abstract 9504 - 2023 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session. *J Clin Oncol* 41(suppl 16):abstr 9504.
12. Vecchio MD, Kirkwood JM, Gastman B, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P. (2023) Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CheckMate 76K). Abstract 125 - 19 th EADO Congress, 20-22 April 2023, Italy. Dostęp: https://eado.org/files/2023/05/Book-of-Abstracts_EADO2023_v3.pdf (23.2.2024).
13. clinicaltrials.gov. (2023) Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate76K). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099251> (18.12.2023).
14. clinicaltrialsregister.eu. EudraCT number: 2019-001230-34. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 76K). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001230-34/PL> (23.2.2024).
15. EMA. (2023) Opdivo. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0130. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0130-epar-assessment-report-variation_en.pdf (18.12.2023).
16. FDA. (2023) Opdivo (nivolumab). FDA report. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125554Orig1s121lbl.pdf (23.2.2024).
17. FDA. (2023) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). (24.3.2024).
18. URPL/EMA. (2023) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 5-8 czerwca 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-5-8-june-2023-prac-meeting_en.pdf (26.3.2024).

19. URPL/EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 10-13 lutego 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2020-prac-meeting_en.pdf (26.3.2024).
20. URPL/EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9-12 marca 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_en.pdf (26.3.2024).
21. URPL/EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6–9 marca 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf (29.3.2024).
22. URPL/EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 lutego 2017r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_en.pdf (29.3.2024).
23. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 August 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf (18.3.2024).
24. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06-09 February 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf (18.3.2024).
25. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 05-08 June 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf (18.3.2024).
26. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26-29 September 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf (18.3.2024).
27. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022_en.pdf (18.3.2024).
28. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 June 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf (18.3.2024).
29. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting of the meeting on 07-10 February 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-february-2022_en.pdf (18.3.2024).
30. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 08-11 February 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-february-2021_en.pdf (18.3.2024).
31. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 10 – 13 February 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-february-2020_en.pdf (18.3.2024).
32. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 30 September – 03 October 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-september-03-october-2019_en.pdf (20.3.2024).
33. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13 – 16 January 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf (18.3.2024).
34. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 09 – 12 March 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2020_en.pdf (20.3.2024).
35. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 02-05 September 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf (20.3.2024).
36. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08 – 11 June 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-june-2020_en.pdf (20.3.2024).
37. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf (20.3.2024).

38. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 July 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2019_en.pdf (20.3.2024).
39. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on the meeting on 29-31 October 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-31-october-2018_en.pdf (20.3.2024).
40. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 14-17 January 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf (20.3.2024).
41. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf (20.3.2024).
42. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 09-12 July 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-july-2018_en.pdf (15.3.2024).
43. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf (20.3.2024).
44. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (20.3.2024).
45. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 January 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (20.3.2024).
46. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (22.3.2024).
47. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf (22.3.2024).
48. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 March 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf (22.3.2024).
49. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2016_en.pdf (22.3.2024).
50. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 February 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf (22.3.2024).
51. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26-29 September 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf (22.3.2024).
52. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 9-12 January 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf (22.3.2024).
53. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC Minutes of the meeting on 03-06 November 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-november-2015_en.pdf (22.3.2024).
54. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 11-14 January 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2016_en.pdf (22.3.2024).
55. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5-8 October 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf (22.3.2024).
56. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Opdivo (nivolumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=233#> (24.3.2024).
57. MHRA. (2021) Atezolizumab (Tecentriq) and other immune-stimulatory anti-cancer drugs: risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/atezolizumab-tecentriqv-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars> (26.3.2024).

58. MHRA. (2019) Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (24.3.2024).
59. MHRA. (2017) Nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (24.3.2024).
60. EudraVigilance [ADRREPORTS]. (2024) Europejska baza danych zgłoszeń podejrzewanych polekowych działań niepożądanych. Dostęp: <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (24.3.2024).
61. WHO. (2024) WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (24.3.2024).
62. ESMO. (2024) ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab. CheckMate-76K. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-403-1> (23.4.2024).
63. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf.
64. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Opdualag (nivolumab + relatlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/066/AWA/66_AWA_OT.432.1.31.2023_Opdualag_15.09.23_BIP_REOPTR.pdf (14.3.2024).
65. EMA. (2022) EMEA/H/C/003820/II/011. Assessment report for Keytruda (pembrolizumab). Extension of indication to include the adjuvant treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with stage IIB, stage IIC or stage III melanoma and to include the treatment of adolescents aged 12 years and older with advanced melanoma for Keytruda. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf (14.3.2024).
66. NICE. (2022) Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-resected-stage-2b-or-2c-melanoma-pdf-82613436326341> (14.3.2024).
67. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka E, Świtaj T, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Kosela-Paterczyk H, Cybulska-Stopa B, Wiśniewski P, Szumera-Ciećkiewicz A, Zdzienicki M, i in. (2022) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów. *Oncology in Clinical Practice* 18(6):357–392.
68. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" (leczenie adiuwantowe). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/AWA/121_AWA_OT.4331.32.2019_Keytruda_a_djuwant_czerniak_25.07_BIP.pdf (18.3.2024).
69. clinicaltrials.gov. (2023) NCT02362594. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362594> (18.3.2024).
70. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, Gesierich A, Leiter U, Stadler R, Sunderkötter C, Tüting T, Utikal J, Wollina U, Zimmer L, Zouboulis CC, i in. (2022) Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol* 40(32):3741–3749.
71. Winge-Main A, Robsahm TE, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S, Pati S, Carroll R. (2023) Long-term outcomes of stage IIB–IV melanoma patients: nationwide data from Norway. *Future Oncology* 19(3):205–215.
72. Yang CQ, Wang H, Liu Z, Hueman MT, Bhaskaran A, Henson DE, Sheng L, Chen D. (2021) Integrating additional factors into the TNM staging for cutaneous melanoma by machine learning. *PLOS ONE* 16(9):e0257949.
73. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adiuwantowe. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AWA/051_AWA_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf.
74. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęcie refundacją leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: "Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametinibem (ICD-10 C43)" (leczenie adiuwantowe). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/AWA/OT.4331.9.2019_Tafinlar_Mekinist_czerniak_BIP.pdf (18.3.2024).
75. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (26.3.2024).
76. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów - raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (21.2.2024).

- [REDACTED]
78. Rutkowski RP, Wysocki PJ. (2019) Czerniaki skóry. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 5(1):1–20.

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .	10
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej.....	11
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – badanie CheckMate 76K	16
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badania CheckMate 76K wg skali Cochrane (RoB2)	22
Tabela 5.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	23
Tabela 6.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	23
Tabela 7.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC ..	24
Tabela 8.	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	27
Tabela 9.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od przerzutów odległych (DMFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	27
Tabela 10.	Zaprzestanie terapii dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	28
Tabela 11.	Rodzaj pierwszego nawrotu choroby dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	29
Tabela 12.	Liczba pacjentów z nowymi zmianami lub przerzutami choroby dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	29
Tabela 13.	Lokalizacja pierwszego nawrotu choroby dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	30
Tabela 14.	Terapie stosowane w ramach dalszego leczenia pacjentów leczonych adiuwantowo NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium IIB i IIC ^a	30
Tabela 15.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) ^a dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	31
Tabela 16.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	32
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	32
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) szczególnego zainteresowania dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	33
Tabela 19.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	34
Tabela 20.	Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	35
Tabela 21.	Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźnika użyteczności (ang. <i>utility index</i>) zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D-3L względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	36
Tabela 22.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących niwolumabu	39
Tabela 23.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 17 marca 2024 roku) [60]	41
Tabela 24.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu raportowanych przez WHO (stan na 17 marca 2024 roku) [61]	41

Tabela 25.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....	50
Tabela 26.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	59
Tabela 27.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	61
Tabela 28.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	63
Tabela 29.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków	66
Tabela 30.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie 1. (ukierunkowane na odnalezienie badań klinicznych)	68
Tabela 31.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie 2. (ukierunkowane na odnalezienie badań efektywności rzeczywistej).....	68
Tabela 32.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie 3. (ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych)	70
Tabela 33.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate 76K na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	78
Tabela 34.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC.....	81
Tabela 35.	Zaprzestanie terapii dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	83
Tabela 36.	Ekspozycja na leczenie dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	83
Tabela 37.	Czas trwania kolejnej terapii systemowej stosowanej po leczeniu adiuwantowym ^a NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC ^a	84
Tabela 38.	Terapie stosowane w ramach dalszego leczenia pacjentów leczonych adiuwantowo NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium IIB i IIC ^a	84
Tabela 39.	Terapie systemowe stosowane jako kolejna linia po leczeniu adiuwantowym ^a NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium IIB i IIC	85
Tabela 40.	Nieendokrynologiczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące po rozpoczęciu leczenia immunomodulującego dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	87
Tabela 41.	Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące niezależnie od rozpoczęcia leczenia immunomodulującego dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	88
Tabela 42.	Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym leczone terapią hormonalną ^a dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC.....	90

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie 1. (ukierunkowane na odnalezienie randomizowanych badań klinicznych)	17
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie 2. (ukierunkowane na odnalezienie badań efektywności rzeczywistej).....	18
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie 3. (ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych)	19
Rysunek 4.	Schemat badania CheckMate 76K (opracowanie własne)	21
Rysunek 5.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC.....	82

Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	24
Wykres 2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC ..	26
Wykres 3.	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC	28
Wykres 4.	Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	36
Wykres 5.	Średnia zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźnika użyteczności (ang. <i>utility index</i>) zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D-3L względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC	37

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Przeprowadzono 3 oddzielne przeszukania (oddzielone w poniższych tabelach szarymi wierszami):

- przeszukanie 1.: ukierunkowane na odnalezienie randomizowanych badań klinicznych,
- przeszukanie 2.: ukierunkowane na odnalezienie badań efektywności rzeczywistej,
- przeszukanie 3.: ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych.

Tabela 26.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab	10 129	10 579
#2	"nivolumab" [MeSH]	5 396	5 637
#3	MDX-1106	10 130	10 580
#4	"MDX 1106"	6	6
#5	MDX1106	10 130	10 580
#6	ONO-4538	10 129	10 579
#7	"ONO 4538"	24	25
#8	ONO4538	10 129	10 579
#9	BMS-936558	10 136	10 586
#10	"BMS 936558"	24	24
#11	BMS936558	10 136	10 586
#12	Opdivo	10 138	10 588
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	10 146	10 596
#14	melanoma	163 090	165 450
#15	"melanoma" [MeSH]	110 186	111 563
#16	"malignant melanoma"	28 104	30 927
#17	"malignant melanomas"	3 574	3 588
#18	"malignant melanomatosis"	5	5
#19	melanocarcinoma	161 104	163 441
#20	melanocarcinomas	5	5
#21	naevocarcinoma	161 090	163 427
#22	naevocarcinomas	1	1
#23	nevocarcinoma	161 090	163 427
#24	nevocarcinomas	17	17
#25	"pigmentary cancer"	1 057	1 078

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#26	"pigmentary cancers"	1 057	1 078
#27	"skin cancer"	28 531	29 262
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	180 681	183 440
#29	resect	433 973	441 494
#30	resected	433 973	441 494
#31	resectable	433 973	441 494
#32	resection	433 973	441 494
#33	resect*	434 604	442 133
#34	surgery	5 703 112	5 785 879
#35	surgical	4 390 701	4 443 395
#36	surgically	4 390 701	4 443 395
#37	"post-surgery"	14 213	14 910
#38	postoperative	1 063 773	1 080 594
#39	adjuvant	406 596	411 474
#40	adjuv*	504 030	255 617
#41	adiuvant	20	20
#42	adiuv*	230	231
#43	"stage IIB"	3 459	3 512
#44	"stage IIC"	282	286
#45	"stage 2B"	245	253
#46	"stage 2C"	35	36
#47	"stage IIB/C"	44	47
#48	"stage 2B/C"	1	7
#49	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	6 488 702	6 507 953
#50	#28 AND #49	56 050	56 904
#51	#13 AND #50	822	864
PRZESZUKANIE 1. (RCT)			
#52	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	2 022 428	2 062 665
#53	#51 AND #52	113	123
#54	#51 AND #52 Filters: from 2023/12/10 - 3000/12/12	x	12

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
PRZESZUKANIE 2. (RWD)			
#52	(real world) OR (real life) OR RWD OR RWR OR RWE OR clinical practice[TIAB] OR health care practice[TIAB] OR (observational cohort study) OR routine practice[TIAB] OR (real patient population) OR cohort OR (chart review*) OR database* OR cross-sectional OR registr* OR registe* OR (observation* study) OR (case control) OR longitudinal OR compassionate OR postcommercialization OR postcommercialization OR (post commercialization) OR (post marketing) OR post-marketing OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	6 442 989	6 725 173
#53	#51 AND #52	307	330
#54	#51 AND #52 Filters: from 2023/12/10 - 3000/12/12	x	26
PRZESZUKANIE 3. (PS)			
#52	"systematic review"	326 003	340 609
#53	"systematic literature review"	19 194	20 007
#54	#52 OR #53	329 523	344 303
#55	#51 AND #54	28	29
#56	#51 AND #54 Filters: from 2023/12/10 - 3000/12/12	x	2
Data przeszukania: 15 grudnia 2023 roku			
Data aktualizacji: 12 kwietnia 2024 roku			

Tabela 27.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab AND [embase]/lim	40 175	42 198
#2	'nivolumab'/exp AND [embase]/lim	38 842	40 833
#3	'mdx-1106' AND [embase]/lim	340	341
#4	mdx1106 AND [embase]/lim	37	37
#5	'mdx 1106' AND [embase]/lim	340	341
#6	'ono-4538' AND [embase]/lim	250	251
#7	ono4538 AND [embase]/lim	101	101
#8	'ono 4538' AND [embase]/lim	250	251
#9	'bms-936558' AND [embase]/lim	522	524
#10	bms936558 AND [embase]/lim	140	140
#11	'bms 936558' AND [embase]/lim	522	524
#12	opdivo AND [embase]/lim	1 024	1 050
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	40 207	42 230
#14	melanoma AND [embase]/lim	235 739	240 128
#15	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	184 826	188 541
#16	'malignant melanoma' AND [embase]/lim	31 862	32 175

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#17	'malignant melanomas' AND [embase]/lim	3 718	3 734
#18	'malignant melanomatosis' AND [embase]/lim	3	3
#19	melanocarcinoma AND [embase]/lim	45	45
#20	melanocarcinomas AND [embase]/lim	7	7
#21	naevocarcinoma AND [embase]/lim	7	7
#22	naevocarcinomas AND [embase]/lim	3	3
#23	nevocarcinoma AND [embase]/lim	11	11
#24	nevocarcinomas AND [embase]/lim	3	3
#25	'pigmentary cancer' AND [embase]/lim	0	0
#26	'pigmentary cancers' AND [embase]/lim	0	0
#27	'skin cancer' AND [embase]/lim	59 074	60 209
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	269 838	274 770
#29	resect AND [embase]/lim	6 514	6 631
#30	resected AND [embase]/lim	110 115	111 720
#31	resectable AND [embase]/lim	27 469	28 132
#32	resection AND [embase]/lim	497 656	507 751
#33	resect* AND [embase]/lim	595 984	607 606
#34	surgery AND [embase]/lim	4 920 340	5 016 618
#35	surgical AND [embase]/lim	2 071 092	2 113 240
#36	surgically AND [embase]/lim	119 549	121 417
#37	'post-surgery' AND [embase]/lim	24 391	25 252
#38	postoperative AND [embase]/lim	1 130 103	1 154 590
#39	adjuvant AND [embase]/lim	330 094	336 168
#40	adjuv* AND [embase]/lim	341 193	347 492
#41	adiuvant AND [embase]/lim	121	121
#42	adiuv* AND [embase]/lim	344	347
#43	'stage IIB' AND [embase]/lim	5 598	5 712
#44	'stage IIC' AND [embase]/lim	436	443
#45	'stage 2B' AND [embase]/lim	506	518
#46	'stage 2C' AND [embase]/lim	51	52
#47	'stage IIB/C' AND [embase]/lim	86	89
#48	'stage 2B/C' AND [embase]/lim	0	0
#49	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	5 711 436	5 822 130
#50	#28 AND #49	78 455	80 012
#51	#13 AND #50	4 108	4 319

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
PRZESZUKANIE 1. (RCT)			
#52	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR 'blinding'/exp OR blinding OR (controlled AND ('clinical'/exp OR 'clinical' OR 'clinical'/exp OR clinical) AND ('trial'/exp OR 'trial' OR 'trial'/exp OR trial)) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 585 709	2 638 661
#53	#51 AND #52	951	981
#54	#51 AND #52 AND [10-12-2023]/sd	x	37
PRZESZUKANIE 2. (RWD)			
#52	real AND world OR (real AND life) OR rwd OR rwr OR rwe OR 'clinical practice':ab,ti OR 'health care practice':ab,ti OR (observational AND cohort AND study) OR 'routine practice':ab,ti OR (real AND patient AND population) OR cohort OR (chart AND review*) OR database* OR 'cross sectional' OR registr* OR regist* OR (observation* AND study) OR (case AND control) OR longitudinal OR compassionate OR 'post commercialization' OR postcommercialization OR (post AND commercialization) OR (post AND marketing) OR 'post marketing' OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive AND patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	10 479 841	10 791 118
#53	#51 AND #52	1 611	1 718
#54	#51 AND #52 AND [10-12-2023]/sd	x	116
PRZESZUKANIE 3. (PS)			
#52	'systematic review' AND [embase]/lim	489 739	507 340
#53	'systematic literature review' AND [embase]/lim	21 850	22 767
#54	#52 OR #53	493 439	511 251
#55	#51 AND #54	220	235
#56	#51 AND #54 AND [10-12-2023]/sd	x	20
Data przeszukania: 15 grudnia 2023 roku			
Data aktualizacji: 12 kwietnia 2024 roku			

Tabela 28.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab	2 959	3 108
#2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	792	945
#3	MDX-1106	32	32
#4	"MDX 1106"	32	32
#5	MDX1106	37	37
#6	ONO-4538	91	92
#7	"ONO 4538"	91	92
#8	ONO4538	5	5

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#9	BMS-936558	173	175
#10	"BMS 936558"	173	175
#11	BMS936558	54	55
#12	Opdivo	158	162
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2 970	3 120
#14	melanoma	6 848	6 963
#15	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2 765	2 717
#16	"malignant melanoma"	912	918
#17	"malignant melanomas"	69	32
#18	"malignant melanomatosis"	0	0
#19	melanocarcinoma	0	0
#20	melanocarcinomas	0	0
#21	naevocarcinoma	1	1
#22	naevocarcinomas	0	0
#23	nevocarcinoma	0	0
#24	nevocarcinomas	0	0
#25	"pigmentary cancer"	0	0
#26	"pigmentary cancers"	0	0
#27	"skin cancer"	2 175	2 235
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	8 026	8 161
#29	resect	351	355
#30	resected	5 794	5 956
#31	resectable	4 565	4 708
#32	resection	29 265	29 403
#33	resect*	35 703	36 094
#34	surgery	308 843	319 185
#35	surgical	135 527	141 217
#36	surgically	6 953	7 099
#37	"post-surgery"	4 730	4 967
#38	postoperative	154 562	160 723
#39	adjuvant	40 751	41 996
#40	adjuv*	44 898	46 402
#41	adiuvant	5	5
#42	adiuv*	79	80
#43	"stage IIB"	922	940
#44	"stage IIC"	57	55

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#45	"stage 2B"	60	62
#46	"stage 2C"	5	5
#47	"stage IIB/C"	55	31
#48	"stage 2B/C"	4	0
#49	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	404 047	416 991
#50	#28 AND #49	2 845	2 905
#51	#13 AND #50	242	248
PRZESZUKANIE 1. (RCT)			
#53	#51 in Trials	230	238
#54	#51 with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present in Trials	x	11
PRZESZUKANIE 2. (RWD)			
#52	(real world) OR (real life) OR RWD OR RWR OR RWE OR 'clinical practice':ti,ab OR 'health care practice':ti,ab OR (observational cohort study) OR 'routine practice':ti,ab OR (real patient population) OR cohort OR (chart review*) OR database* OR cross-sectional OR registr* OR registe* OR (observation* study) OR (case control) OR longitudinal OR (electronic health records) OR compassionate OR post-commercialization OR postcommercialization OR (post commercialization) OR (post marketing) OR post-marketing OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	2 102 103	2 147 721
#53	#51 AND #52	242	248
#54	#51 AND #52 with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present	x	11
PRZESZUKANIE 3. (PS)			
#52	"systematic review"	15 883	16 246
#53	"systematic literature review"	316	334
#54	#52 OR #53	16 025	16 402
#55	#51 AND #54	11	10
#56	#51 AND #54 with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present	x	1
Data przeszukania: 15 grudnia 2023 roku			
Data aktualizacji: 12 kwietnia 2024 roku			

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 29.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań*)	Data przeszukania/ aktualizacji
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	nivolumab AND melanoma AND adjuvant	381 (1) / 393 (0)	23.02.2024/ 12.04.2024
	nivolumab AND melanoma AND resected	185 (1) / 191 (0)	
	Opdivo	11 (0) / 12 (0)	
	CheckMate 76K	4 (1) / 4 (0)	
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	nivolumab AND melanoma AND adjuvant	90 (0) / 91 (0)	23.02.2024/ 12.04.2024
	nivolumab AND melanoma AND resected	30 (0) / 31 (0)	
	Opdivo	25 (0) / 26 (0)	
	CheckMate 76K	0 (0) / 0 (0)	
EADO – European Association of Dermato-Oncology https://eado.org/ https://eado.org/events-training/eado-congress/	nivolumab	0 (0) / 0 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Opdivo	0 (0) / 0 (0)	
	CheckMate 76K	0 (0) / 0 (0)	
	Przeszukanie ręczne	x (1) / 0 (0)	
MRF – Melanoma Research Foundation https://melanoma.org/	nivolumab	21 (0) / 21 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Opdivo	13 (0) / 13 (0)	
	CheckMate 76K	0 (0) / 0 (0)	
MWS – Melanoma World Society https://www.melanomaworldsociety.org/	nivolumab	0 (0) / 0 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Opdivo	0 (0) / 0 (0)	
	CheckMate 76K	0 (0) / 0 (0)	
	Przeszukanie ręczne	x (0) / 0 (0)	
SCF – Skin Cancer Foundation https://www.skincancer.org/	nivolumab	12 (0) / 12 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Opdivo	10 (0) / 10 (0)	
	CheckMate 76K	0 (0) / 0 (0)	
NSCM – National Society for Cutaneous Medicine https://www.nscm.health/ https://jofskin.org/index.php/skin	Przeszukanie ręczne	x (1) / x (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Przeszukanie ręczne	x (0) / x (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
ASDR – Australasian Society for Dermatology Research https://www.asdr.org.au/	Przeszukanie ręczne	x (0) / x (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Przeszukanie ręczne	x (0) / x (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	nivolumab	34 (0) / 34 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Opdivo	12 (0) / 12 (0)	
	CheckMate 76K	0 (0) / 0 (0)	
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	nivolumab	115 (0) / 118 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
	Opdivo	23 (0) / 24 (0)	

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań*)	Data przeszukania/ aktualizacji
FDA https://www.fda.gov/	nivolumab Opdivo	224 (1) / 224 (0) 121 (0) / 121 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
EMA https://www.ema.europa.eu/	nivolumab Opdivo	9 (1) / 9 (0) 9 (1) / 9 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	nivolumab AND melanoma AND adjuvant nivolumab AND melanoma AND resected	62 (1) / 62 (0) 65 (1) / 65 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	nivolumab AND melanoma AND adjuvant nivolumab AND melanoma AND resected	39 (1) / 39 (0) 13 (1) / 13 (0)	23.02.2024 / 12.04.2024
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
BMS https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html	Przeszukanie ręczne	x (0) / x (0)	23.02.2024 / 12.04.2024

* Część spośród zakwalifikowanych opracowań stanowią publikacje zidentyfikowane także w bazach informacji medycznej (duplikaty).

Aneks B. Badania wykluczone z analizy

Tabela 30.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszkanie 1. (ukierunkowane na odnalezienie badań klinicznych)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	EUCTR2019-002276-13-DE 2019	Inne	Raport z badania klinicznego będącego w toku, brak publikacji do badania w postaci pełnotekstowej	A study to test efficacy and safety of nivolumab-treatment in stage II melanoma patients with a high risk of relapse	EUCTR2019-002276-13-DE	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002276-13-DE . 2019;:
2.	NCT04309409 2020	Inne	Raport z badania klinicznego będącego w toku, brak publikacji do badania w postaci pełnotekstowej	Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II (IIA, IIB, IIC) High-risk Melanoma	NCT04309409	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04309409 . 2020;:

Tabela 31.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszkanie 2. (ukierunkowane na odnalezienie badań efektywności rzeczywistej)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abdel-Wahab 2022	Inne	Badanie kohortowe w toku, brak opublikowanych wyników, opis samej metodyki	Immune-related adverse events and symptom burden in patients with melanoma receiving adjuvant immune checkpoint inhibitor	Abdel-Wahab, N.; Kus, T.; Bentebibel, S.-E.; McQuade, J.L.; Glitza, I.C.; Amaria, R.N.; Patel, S.P.; Wong, M.K.K.; Tawbi, H.A.; Davies, M.A.; Peterson, S.K.; Shete, S.; Yee, C.; Kavelaars, A.; Suarez-Almazor, M.E.; Diab, A.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
2.	Blandy 2018	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	THE EFFECT OF INTRODUCING NIVOLUMAB IN THE ADJUVANT TREATMENT SETTING OF MALIGNANT MELANOMA	Blandy, O.; Price, K.; Kumar, N.	Value in Health. 2018;21:S20
3.	Cilento 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Weight changes during adjuvant nivolumab for resected melanoma	Cilento, M.; Roberts-Thomson, R.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2021;17:164-165

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
4.	Ellebaek 2021	Populacja	Pacjenci z czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania	1071P A nationwide, real-life study of outcome and quality of life after the introduction of adjuvant immunotherapy for Danish melanoma patients	Ellebaek, E.; Holmström, R.B.; Ruhlmann, C.H.; Schmidt, H.; Haslund, C.A.; Donia, M.; von Heymann, A.; Johansen, C.; Bastholt, L.; Svane, I.M.	Annals of Oncology. 2021;32:S889
5.	Larkin 2019	Populacja	Pacjenci z czerniakiem niezależnie od stadium zaawansowania, brak pacjentów leczonych adiuwantowo	PCN206 PATIENT-REPORTED REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS FOR MELANOMA IN THE UK MEASURED USING A DIGITAL 'BRING YOUR OWN DEVICE' PLATFORM	Larkin, J.; Cannon, D.; Nuttall, G.; Au, L.; Hunter, N.; Spain, L.; Turajlic, S.; Årneson, C.; Llewellyn, S.; Nixon, A.; Kousoulakou, H.; Larkin, M.; Wiseman, T.	Value in Health. 2019;22:S94-S95
6.	Muto 2023	Populacja	Pacjenci z czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania	Postoperative adjuvant therapy for 120 patients with melanoma, including acral and mucosal subtypes: a multicentre, observational study of 2-year follow-up results	Muto, Y.; Kambayashi, Y.; Kato, H.; Fukushima, S.; Ito, T.; Maekawa, T.; Shoichiro, I.; Uchi, H.; Matsushita, S.; Yamamoto, Y.; Yoshino, K.; Fujisawa, Y.; Amagai, R.; Ohuchi, K.; Hashimoto, A.; Asano, Y.; Fujimura, T.	British Journal of Dermatology. 2023;189:476-478
7.	Rogiers 2022	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	PRESERV MEL: Real-world outcomes and health-related quality of life (HRQoL) in patients receiving adjuvant nivolumab for melanoma in Belgium and Luxembourg	Rogiers, A.; Willemot, L.; McDonald, L.; Van Campenhout, H.; Vouk, K.; Berchem, G.; Jacobs, C.; Rorive, A.; Neyns, B.	Annals of Oncology. 2022;33:S916
8.	Samłowski 2020	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	Real-world outcomes in patients receiving nivolumab 480 mg every 4 weeks vs other dosing regimens as treatment for melanoma in the adjuvant setting	Samłowski, W.; Robert, N.J.; Nwokeji, E.D.; Baidoo, B.; Schenkel, B.; Moshyk, A.; Kotapati, S.; Poretta, T.; Weber, J.S.	Cancer Research. 2020;80:
9.	Samłowski 2022	Interwencja	Brak oceny terapii adiuwantowej nivolumabem (obserwacja pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji)	Real-world clinical outcomes of patients with stage IIB or IIC cutaneous melanoma treated at US community oncology clinics	Samłowski, W.; Silver, M.A.; Hohlbauch, A.; Zhang, S.; Scherrer, E.; Fukunaga-Kalabis, M.; Krepler, C.; Jiang, R.	Future Oncology. 2022;18:3755-3767
10.	Samłowski 2023	Populacja	Wszystkie wyniki raportowane dla populacji w II-IV stadium zaawansowania czerniaka (brak oddzielnych wyników dla populacji 9 pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC)	Real-World nivolumab dosing patterns and safety outcomes in patients receiving adjuvant therapy for melanoma.	Samłowski, Wolfram; Robert, Nicholas J.; Chen, Liwei; Schenkel, Brad; Davis, Catherine; Moshyk, Andriy; Kotapati, Srividya; Poretta, Tayla; Weber, Jeffrey S	Cancer Med. 2023 Feb;12(3):2378-2388. doi: 10.1002/cam4.5061. Epub 2022 Jul 25.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
11.	Schadendorf 2020	Inne	Badanie obserwacyjne w toku, brak opublikowanych wyników, opis samej metodyki	NICO: Real world evidence in advanced melanoma; a national prospective non-interventional study of nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma and in patients with adjuvant nivolumab therapy	Schadendorf, D.; Eigentler, T.; Mohr, P.; Weichenthal, M.; GÄppner, D.; Haferkamp, S.; Herber, M.; Meier, F.; MeiÄ, F.; PfÄhler, C.; Schneider, S.W.; Terheyden, P.; Ulrich, J.; Utikal, J.; Weishaupt, C.; Gutzmer, R.	Oncology Research and Treatment. 2020;43:175
12.	Schumann 2021	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	Adjuvant melanoma treatment: Real-world data from the DACH region	Schumann, K.; Mangana, J.; Dummer, R.; Sindrilaru, M.; Reinhardt, L.; Meier, F.; Gutzmer, R.; Schatton, K.; Amaral, T.; Eigentler, T.; Peitsch, W.; Hillen, U.; Ziller, F.; Debus, D.; Maul, L.; Weishaupt, C.; BÄrger, S.; Haferkamp, S.; Terheyden, P.; Thiem, A.; Sachse, M.; Ällinger, A.; HÄtzenecker, W.; Heppt, M.; Hansel, G.; Posch, C.	Experimental Dermatology. 2021;30:e25-e26
13.	van Laar 2022	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	Early experiences in adjuvant treatment of melanoma: Real-world data on tolerability, safety and efficacy	van Laar, S.; Kapiteijn, E.; Gombert, K.; Guchelaar, H.-J.; Zwaveling, J.	Annals of Oncology. 2022;33:S917

Tabela 32.

Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie 3. (ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Baetz 2020	Populacja	Przeгляд systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo	Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent melanoma: A systematic review	Baetz, T.D.; Fletcher, G.G.; Knight, G.; McWhirter, E.; Rajagopal, S.; Song, X.; Petrella, T.M.	Cancer Treatment Reviews. 2020;87:
2.	Blandy 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	THE EFFECT OF INTRODUCING NIVOLUMAB IN THE ADJUVANT TREATMENT SETTING OF MALIGNANT MELANOMA	Blandy, O.; Price, K.; Kumar, N.	Value in Health. 2018;21:S20

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
3.	Boulva 2021	Populacja	Populacja pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV leczona neoadiuwantowo	Contemporary Neoadjuvant Therapies for High-Risk Melanoma: A Systematic Review.	Boulva, Kerianne; Apte, Sameer; Yu, Ashley; Tran, Alexandre; Shorr, Risa; Song, Xinni; Ong, Michael; Nessim, Carolyn	Cancers (Basel). 2021 Apr 15;13(8):1905. doi: 10.3390/cancers13081905.
4.	Chen 2020	Populacja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo	The efficacy and safety of combined immune checkpoint inhibitors (nivolumab plus ipilimumab): A systematic review and meta-analysis	Chen, J.; Li, S.; Yao, Q.; Du, N.; Fu, X.; Lou, Y.; Wang, M.; Mao, F.; Mao, D.; Khadaroo, P.A.; Tang, Y.	World Journal of Surgical Oncology. 2020;18:
5.	Christofyllakis 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo niwolumabem	Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Christofyllakis, Konstantinos; Pfärrler, Claudia; Bewarder, Moritz; MÄlller, Cornelia S L; Thurner, Lorenz; Rixecker, Torben; Vogt, Thomas; Stilgenbauer, Stephan; Yordanova, Krista; Kaddu-Mulindwa, Dominic	Front Oncol. 2021 Feb 18;10:637161. doi: 10.3389/fonc.2020.637161. eCollection 2020.
6.	Christofyllakis 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo niwolumabem	A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF ADJUVANT THERAPY FOR HIGH-RISK CUTANEOUS MELANOMA IN THE POST INTERFERON-ALPHA ERA	Christofyllakis, K.; Pfärrler, C.; Bewarder, M.; MÄlller, S.L.C.; Thurner, L.; Rixecker, T.; Vogt, T.; Stilgenbauer, S.; Yordanova, K.; Kaddu-Mulindwa, D.	Forum of Clinical Oncology. 2021;12:28
7.	Gandini 2016	Populacja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo	PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis	Gandini, S.; Massi, D.; MandalÄ , M.	Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;100:88-98
8.	Jing 2022	Populacja	Populacja pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV	Adjuvant Treatments of Adult Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Jing, Mingyi; Cai, Yi; Shi, Jing; Zhang, Xufan; Zhu, Baohua; Yuan, Fan; Zhang, Jie; Xiao, Min; Chen, Mingling	Front Oncol. 2022 Jun 17;12:926242. doi: 10.3389/fonc.2022.926242. eCollection 2022.
9.	Koruth 2019	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	Dabrafenib and trametinib combination versus other interventions as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis	Koruth, R.M.; Sharma, R.; Kanters, S.; Druyts, E.	Pigment Cell and Melanoma Research. 2019;32:126

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
10.	Livingstone 2020	Populacja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo	Preferences for Immunotherapy in Melanoma: A Systematic Review.	Livingstone, Ann; Agarwal, Anupriya; Stockler, Martin R; Menzies, Alexander M; Howard, Kirsten; Morton, Rachael L	Ann Surg Oncol. 2020 Feb;27(2):571-584. doi: 10.1245/s10434-019-07963-y. Epub 2019 Oct 29.
11.	Longo 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo niwolumabem	Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies.	Longo, C; Pampena, R; Lallas, A; Kyrgidis, A; Stratigos, A; Peris, K; Garbe, C; Pellacani, G	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May;34(5):956-966. doi: 10.1111/jdv.16074. Epub 2020 Jan 6.
12.	Petrella 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo niwolumabem	Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent cutaneous or mucosal melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline.	Petrella, T M; Fletcher, G G; Knight, G; McWhirter, E; Rajagopal, S; Song, X; Baetz, T D	Curr Oncol. 2020 Feb;27(1):e43-e52. doi: 10.3747/co.27.5933. Epub 2020 Feb 1.
13.	Seth 2020	Populacja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo	Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline.	Seth, Rahul; Messersmith, Hans; Kaur, Varinder; Kirkwood, John M; Kudchadkar, Ragini; McQuade, Jennifer Leigh; Provenzano, Anthony; Swami, Umang; Weber, Jeffrey; Alluri, Krishna C; Agarwala, Sanjiv; Ascierto, Paolo A; Atkins, Michael B; Davis, Nancy; Ernstoff, Marc S; Faries, Mark B; Gold, Jason S; Guild, Samantha; Gyorki, David E; Khushalani, Nikhil I; Meyers, Michael O; Robert, Caroline; Santinami, Mario; Sehdev, Amikar; Sondak, Vernon K; Spurrier, Gilliosa; Tsai, Katy K; van Akkooi, Alexander; Funchain, Pauline	J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31.
14.	Sharma 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo niwolumabem	Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma.	Sharma, Rohini; Koruth, Roy; Kanters, Steve; Druyts, Eric; Tarhini, Ahmad	J Comp Eff Res. 2019 Dec;8(16):1349-1363. doi: 10.2217/cer-2019-0061. Epub 2019 Nov 28.
15.	Sheng 2023	Interwencja	Przegląd systematyczny nie obejmuje populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC leczonych adiuwantowo niwolumabem	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in resected melanoma: a systematic review and network meta-analysis.	Sheng, Feng; Yan, Yulan; Zeng, Baoqi	Front Pharmacol. 2023 Nov 7;14:1284240. doi: 10.3389/fphar.2023.1284240. eCollection 2023.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
16.	Toor 2019	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	Comparative efficacy and safety of nivolumab (NIVO) versus other treatments for resected melanoma in adults: A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA)	Toor, K.; Middleton, M.R.; Jansen, J.P.; Gooden, K.; Amadi, A.; Moshyk, A.; Kotapati, S.	Pigment Cell and Melanoma Research. 2019;32:167
17.	Toor 2020	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka	Comparative efficacy of nivolumab as adjuvant treatment of melanoma: A network meta-analysis (NMA) and matching-adjusted indirect comparison (MAIC)	Toor, K.; Middleton, M.R.; Chan, K.; Moshyk, A.; Amadi, A.; Poretta, T.; Kotapati, S.	Pigment Cell and Melanoma Research. 2020;33:211
18.	Toor 2021	Populacja	Populacja pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV	Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis.	Toor, Kabirraaj; Middleton, Mark R; Chan, Keith; Amadi, Adenike; Moshyk, Andriy; Kotapati, Srividya	BMC Cancer. 2021 Jan 5;21(1):3. doi: 10.1186/s12885-020-07538-1.

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania

CheckMate 76K

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIV vs OBS/PLC w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem w stadium IIB lub IIC.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA; ang. interim analysis):

IA1: minimum okresu obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC (cut-off: 28 czerwca 2022 roku),

IA2: minimum okresu obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (cut-off: 21 lutego 2023 roku roku)^a

Po zakończeniu udziału w randomizowanej części badania CheckMate 76K pacjenci opcjonalnie byli włączani do otwartej części badania, w której u pacjentów po pierwszym nawrocie choroby stosowano NIV. W niniejszej charakterystyce opisano wyłącznie randomizowaną część badania.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- Zgoda na uczestnictwo w badaniu potwierdzona przez IRB/IEC (w przypadku pacjentów niepełnoletnich zgoda ich rodziców lub opiekunów prawnych), stosowanie i przestrzeganie schematów leczenia, wizyt i badań; 2) Histologicznie potwierdzony czerniak w stadium zaawansowania IIB lub IIC po całkowitej resekcji (dopuszczalny każdy rodzaj czerniaka, z wyjątkiem czerniaka galki ocznej/błony naczyniowej oka oraz czerniaka błon śluzowych, niezależnie od pierwotnej lokalizacji choroby; dopuszczalny także czerniak synchroniczny lub metachroniczny < 2 stopnia po całkowitej resekcji); 3) Całkowita resekcja nowotworu z udokumentowanymi ujemnymi marginesami chirurgicznymi (zgodnie z lokalnymi standardami) oraz ujemnym wynikiem biopsji węzła chłonnego wartowniczego potwierdzającym brak choroby (leczenie operacyjne wykonane w ciągu 12 tyg. przed randomizacją); 4) Status wolny od choroby udokumentowany pełnym badaniem fizykalnym (w ciągu 14 dni przed randomizacją) oraz badaniem obrazowym (w ciągu 28 dni przed randomizacją); 5) Brak wcześniejszego leczenia z powodu czerniaka (poza całkowitą resekcją); 6) Brak objawów powikłań lub objawów toksyczności po przeprowadzonej resekcji; 7) Stan sprawności ECOG 0–1; 8) Wiek ≥ 12 lat; 9) Negatywny wynik testu ciężowego oraz zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety

KRYTERIA WYKLUCZENIA

- Czerniak galki ocznej/błony naczyniowej oka lub błon śluzowych; 2) Obecność aktywnej, znanej lub podejrzewanej, choroby autoimmunologicznej (dopuszczalna cukrzyca typu I, niedoczynność tarczycy wymagająca jedynie terapii hormonalnej, choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego); 3) Wcześniejszy aktywny nowotwór w ciągu 3 lat przed randomizacją (z wyjątkiem nowotworów miejscowych uleczalnych); 4) Konieczność zastosowania leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji; 5) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 6) Poważne lub niekontrolowane choroby (w przypadku infekcji SARS-CoV-2 konieczne całkowite ustąpienie objawów i brak następstw choroby); 7) Stosowanie NIV w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki w ramach badania; 8) Stosowanie leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka; 9) Wcześniejsze leczenie anty PD-L1, anty PD-L2, anty CD137, anty CTLA-4, lekami ukierunkowanymi na szlak IL-2 lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na kostymulację komórek T lub szlaki immunologicznego punktu kontrolnego (wcześniejsze leczenie uzupełniające interferonem, w przypadku czerniaka innego niż czerniak objęty badaniem, dozwolone jeśli zostało zakończone ≥ 6 mies. przed randomizacją); 10) Stosowanie wszelkich leków uzupełniających przeznaczonych do leczenia czerniaka (dozwolone jedynie jeśli to leczenie wspomagające, dozwolone stosowanie marihuany i jej pochodnych); 11) Otrzymanie żywej/atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku; 12) Stosowanie miejscowych agonistów receptora TLR7, inhibitorów kalcineuryny lub miejscowych preparatów do immunoterapii lub środków uczulających miejscowo (w niektórych przypadkach dozwolone, konieczna konsultacja); 13) Uczestnictwo w innych badaniach, w tym dotyczących COVID-19; 14) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 15) Pozytywny wynik testu na obecność HBV, HCV lub HIV; 16) Alergia na składniki terapii lub ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne; 17) Więźniowie i osoby pozbawione wolności w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. z powodu choroby zakaźnej)

POPULACJA		NIV	OBS/PLC
Liczebność		526	264
Wiek w latach	Mediana (zakres)	62 (21–87)	61 (19–92)
	Średnia (SD)	60 (14) ^a	59 (14) ^a
Kobiety (%)		39%	39%

CheckMate 76K			
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	94%	93%
	1	6%	7%
Stadium czerniaka (%)	IIB	60%	62%
	IIC	40%	38%
Cecha T wg klasyfikacji TNM (%) ^c	T3b	39%	39%
	T4a	21%	22%
	T4b	40%	39%
Podtyp czerniaka (%)	Szerzący się powierzchniowo	29%	31%
	Guzkowy	51%	50%
	Wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej	2%	1%
	Dystalnych części kończyn (akralny)	5%	6%
	Desmoplastyczny	4%	3%
	Inny	8%	8%
	Brak danych	1%	<1%
Lokalizacja pierwotnego nowotworu (%)	Tułów	37%	34%
	Kończyny dolne	22%	22%
	Kończyny górne	21%	22%
	Głowa i szyja	21%	22%
Poziom dehydrogenazy mleczanowej (%)	≤ULN	89%	88%
	>ULN	10%	9%
	Brak danych	1%	3%
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	28%	31%
	Brak	56%	52%
	Brak danych	16%	18%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	≥1%	21%	22%
	<1%	15%	20%
	Brak danych	64%	58%
Region geograficzny (%)	USA i Kanada	18%	17%
	Europa Zachodnia	58%	61%
	Europa Wschodnia	11%	11%
	Australia	13%	11%

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • NIV w dawce 480 mg IV co 4 tyg. (infuzja trwająca 30 min.)^b • OBS/PLC IV co 4 tyg. (infuzja trwająca 30 min.)
Okres leczenia	<p>IA1: minimum 7,8 mies. ; Mediana (zakres) leczenia: 11,0 mies. (0–12,1) dla NIV oraz 11,1 mies. (0–12,7) dla OBS/PLC; Mediana (zakres) dawkowania: 12 dawek (1–14) NIV oraz 13 dawek (1–14) OBS/PLC</p> <p>IA2: minimum 15,6 mies.^a</p> <p>Leczenie kontynuowane do wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przerwania terapii lub do maksimum 12 mies. od przyjęcia pierwszej dawki.</p>

CheckMate 76K	
Okres obserwacji	IA1: minimum 7,8 mies.; mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC IA2: minimum 15,6 mies., mediana około 24 mies. ^a
Kointerwencje	Dozwolone: zastosowanie nieżywej szczepionki przeciwko COVID-19 Zabronione: stosowanie leków immunosupresyjnych, immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, dodatkowych terapii przeciwnowotworowych (u pacjentów, u których w trakcie badania rozwinął się nowy w pełni resekcyjny nowotwór możliwe stosowanie terapii hormonalnej, wykonanie zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii), wszelkich leków uzupełniających przeznaczonych do leczenia czerniaka (dozwolone jedynie jeśli to leczenie wspomagające, dozwolone stosowanie marihuany i jej pochodnych), jakichkolwiek żywych/atenuowanych szczepionek w trakcie leczenia oraz do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Przed użyciem miejscowych agonistów receptora TLR7, inhibitorów kalcyneuryny lub miejscowych preparatów do immunoterapii lub środków uczulających miejscowo konieczna konsultacja.
Cross-over pacjentów	Pacjenci z grupy OBS/PLC, u których wystąpił nawrót choroby mogli rozpocząć leczenie NIV w ramach otwartej części badania.
Uwagi	W badaniu nie dopuszczano możliwości redukcji dawek leku, możliwe było opóźnienie podania leku m.in. w związku z wystąpieniem AE uznanych za związane z leczeniem. Dozwolone było kontynuowanie terapii NIV po wystąpieniu nawrotu choroby w ramach otwartej części badania.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Kierunek badania	Prospektywny
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa 2:1 ze stratyfikacją ze względu na cechę T wg klasyfikacji TNM (T3b vs T4a vs T4b) ^c
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe (przy użyciu IRT)
Zaślepienie	TAK (pacjent, badacz, personel medyczny, sponsor)
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)

Utrata z badania, n (%)	<p>Nieotrzymanie planowanego leczenia NIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 2/526 (<1%) Brak spełnienia kryteriów: 1/526 (<1%) Inne: 1/526 (<1%) <p>Zaprzestanie terapii (IA1):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 203/524 (39%) Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem: 94/524 (18%) Zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem: 11/524 (2%) Decyzja pacjenta: 29/524 (6%) Nawrót choroby: 26/524 (5%) Wycofanie zgody 18/524 (3%) Zgon: 6/524 (1%) Utrata z okresu obserwacji: 1/524 (<1%) Maksymalna korzyść kliniczna: 1/524 (<1%) Niespełnianie kryteriów badania: 1/524 (<1%) Inne: 16/524 (3%) 	<p>Nieotrzymanie planowanego leczenia OBS/PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 0/264 (0%) <p>Zaprzestanie terapii (IA1):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 67/264 (25%) Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem: 7/264 (3%) Zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem: 1/264 (<1%) Nawrót choroby: 41/264 (16%) Wycofanie zgody 7/264 (3%) Zgon: 2/264 (1%) Maksymalna korzyść kliniczna: 2/264 (1%) Inne: 7/264 (3%)
--------------------------------	--	--

CheckMate 76K		
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (20 krajów całego świata)	
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w ocenie badacza – czas od randomizacji do pierwszego nawrotu choroby (choroby lokalnej, przerzutów regionalnych lub odległych), nowego pierwotnego czerniaka (w tym czerniaka in situ) lub zgonu 	
Pozostałe punkty końcowe:	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) – czas od randomizacji do pierwszego przerzutu odległego lub zgonu, przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) – czas od randomizacji do drugiego nawrotu lub obiektywnej progresji choroby po rozpoczęciu terapii systemowej stosowanej jako pierwsza linia po leczeniu adiuwantowym (po randomizacji, jeśli pacjent nie zdążył przyjąć pierwszej dawki leku w ramach terapii adiuwantowej) lub do rozpoczęcia drugiej linii terapii systemowej po leczeniu adiuwantowym lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, odpowiedź na leczenie w kolejnej linii terapii oraz czas trwania kolejnej terapii, bezpieczeństwo terapii, jakość życia. 	
Metody oceny stosowane w badaniu:	<ul style="list-style-type: none"> PFS2 – kryteria RECIST 1.1 bezpieczeństwo terapii – NCI CTCAE v. 5.0. jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L 	

DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); IEC – niezależna komisja etyczna (ang. *independent ethics committee*); IRB – instytucjonalna komisja odwoławcza (ang. *institutional review board*), IRT – interaktywny system odpowiedzi (ang. *interactive response technology*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*)

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) W tabeli podano dawkowanie dla dorosłych pacjentów. W przypadku pacjentów niepełnoletnich dawkowanie NIV wynosiło:

- u pacjentów w wieku 12–17 lat oraz o masie ciała ≥ 40 kg: NIV 480 mg IV co 4 tyg.,

- u pacjentów w wieku 12–17 lat oraz o masie ciała < 40 kg: NIV 6 mg/kg co 4 tyg. do maksymalnej dawki 240 mg,

- w ośrodkach, które nie preferują stałego dawkowania: 6 mg/kg co 4 tyg. do maksymalnej dawki 240 mg u pacjentów o masie ciała < 40 kg oraz 480 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg.

c) T3b – grubość nacieku $> 2,0$ – $4,0$ mm z owrzodzeniem, T4a – grubość nacieku $> 4,0$ mm bez owrzodzenia, T4b – grubość nacieku $> 4,0$ mm z owrzodzeniem (klasyfikacja TNM, 8 edycja AJCC/UICC dla czerniaka skóry [78]).

Tabela 33.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate 76K na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	CheckMate 76K	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	NIV	Komparator: OBS/PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1° punkt końcowy: Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w ocenie badacza	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,53 [0,40; 0,71]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	• Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	• Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na cechę T wg klasyfikacji TNM (T3b vs T4a vs T4b)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja do grup za pomocą IRT	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, zaślepieniu poddani byli: pacjent, badacz, personel medyczny, sponsor	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u <1% oraz 0% pacjentów odpowiednio w grupach NIV oraz OBS/PLC, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza wg określonej definicji (czas od randomizacji do pierwszego nawrotu choroby (choroby lokalnej, przerzutów regionalnych lub odległych), nowego pierwotnego czerniaka (w tym czerniaka in situ) lub zgonu pacjenta)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena punktu końcowego przez badacza, który był zaślepiiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie dostępne w momencie analizy wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar punktu końcowego był obiektywny (ocena przez zaślepiionego badacza, zgodnie z określoną w protokole definicją)	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Aneks D. Wyniki analizy klinicznej

D.1. Przeżycie wolne od nawrotu – analiza w warstwach

Tabela 34.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Podgrupa		N		NIV vs OBS/PLC	
		NIV	OBS/PLC	HR [95% CI] ^a	Wartość p dla interakcji
Ogółem		526	264	0,43 [0,31; 0,61]	x
Wiek	<65 lat	305	155	0,40 [0,25; 0,64]	0,597
	≥65 lat	221	109	0,48 [0,29; 0,78]	
Wiek ^b	<18 lat	0	0	–	x
	≥18–<65 lat	305	155	0,40 [0,25; 0,64]	
	≥65–<75 lat	140	77	0,45 [0,23; 0,88]	
	≥75–<85 lat	77	30	0,46 [0,21; 0,99]	
	≥85 lat	4	2	–	
Płeć	Mężczyźni	322	161	0,33 [0,22; 0,51]	0,042
	Kobiety	204	103	0,71 [0,39; 1,29]	
Rasa	Biała	515	262	0,44 [0,31; 0,62]	x
	Czarna	2	1	–	
	Azjatycka	1	0	–	
	Inna	7	1	–	
	Nie raportowano	1	0	–	
Stadium choroby	IIB	316	163	0,34 [0,20; 0,56]	0,243
	IIC	210	101	0,51 [0,32; 0,81]	
Cecha T (wg klasyfikacji TNM)	T3b	204	104	0,36 [0,19; 0,68]	0,347
	T4a	112	58	0,27 [0,12; 0,63]	
	T4b	210	102	0,52 [0,33; 0,82]	
Obszar geograficzny	USA i Kanada	97	46	–	x
	Zachodnia Europa	303	160	0,40 [0,26; 0,61]	
	Wschodnia Europa	58	28	–	
	Australia	68	30	–	
Lokalizacja pierwotnego guza	Głowa i szyja	108	58	0,32 [0,16; 0,66]	x
	Kończyny górne	109	58	–	
	Kończyny dolne	116	59	0,50 [0,24; 1,03]	
	Tulów	193	89	0,67 [0,38; 1,19]	

Podgrupa	N		NIV vs OBS/PLC		Wartość p dla interakcji
	NIV	OBS/PLC	HR [95% CI] ^a		
Podtyp czerniaka	Szerzący się powierzchownie	151	82	0,76 [0,40; 1,45]	x
	Guzkowy	266	133	0,31 [0,19; 0,49]	
	Dystalnych części kończyn	28	15	–	
	Pozostałe	78	33	–	
	Brak danych	3	1	–	
Mutacja BRAF V600	TAK	148	81	0,56 [0,30; 1,04]	0,289
	NIE	293	136	0,33 [0,21; 0,53]	
	Brak danych	85	47	0,59 [0,26; 1,33]	

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

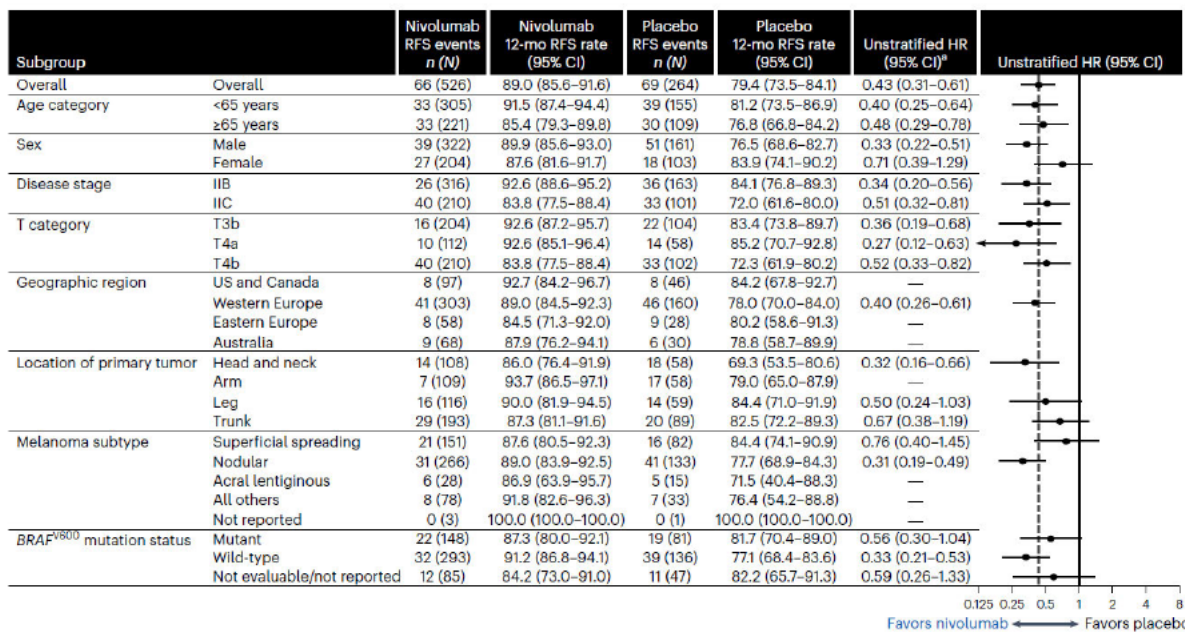
RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival).

a) Zgodnie z planem analizy statystycznej nie obliczono HR dla podgrup, w których występowało mniej niż 10 zdarzeń w którejkolwiek z grup NIV lub OBS/PLC.

b) Dane z raportu EMA.

Rysunek 5.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC



Źródło grafiki: Kirkwood 2023 [9]. Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

D.2. Zaprzeszanie terapii

Tabela 35.
Zaprzeszanie terapii dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Przyczyna zaprzestania terapii	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Ogółem	203/524 (39%)	67/264 (25%)
Nawrót choroby	26/524 (5%)	41/264 (16%)
AE uznane za związane z leczeniem	94/524 (18%)	7/264 (3%)
AE uznane za niezwiązane z leczeniem	11/524 (2%)	1/264 (<1%)
Zgon	6/524 (1%)	2/264 (1%)
Decyzja pacjenta	29/524 (6%) ^a	0/264 (0%)
Wycofanie zgody	18/524 (3%)	7/264 (3%)
Utrata z okresu obserwacji	1/524 (<1%)	0/264 (0%)
Maksymalna korzyść kliniczna	1/524 (<1%)	2/264 (1%)
Niespełnianie kryteriów badania	1/524 (<1%)	0/264 (0%)
Inne	16/524 (3%)	7/264 (3%)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) Autorzy badania podkreślają, że decyzje pacjentów o zaprzestaniu terapii były głównie związane z kwestiami logistycznymi, jednak nie można wykluczyć wpływu występowania AE na decyzje podjęte przez pacjentów.

D.3. Ekspozycja na leczenie

Tabela 36.
Ekspozycja na leczenie dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	NIV	OBS/PLC
Liczba otrzymanych dawek leku; mediana (zakres)	12 (1–14)	13 (1–14)
Czas trwania leczenia; mediana (zakres)	11,0 mies. (0–12,1)	11,1 mies. (0–12,7)
Czas trwania leczenia; n/N (%)	>3 mies.	454/524 (87%)
	>6 mies.	406/524 (77%)
	>9 mies.	352/524 (67%)
	>12 mies.	17/524 (3%)
Co najmniej 1 opóźnienie w podaniu leku; n/N (%) ^{a,b}	190/524 (36%)	88/264 (33%)
Co najmniej 1 przerwanie infuzji; n/N (%) ^a	35/524 (7%)	bd
Co najmniej 1 zmniejszenie szybkości infuzji; n/N (%) ^a	16/524 (3%)	bd

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) Dane z raportu EMA.

b) W badaniu nie dopuszczano możliwości redukcji dawek leku, możliwe było opóźnienie podania leku m.in. w związku z wystąpieniem AE uznanych za związane z leczeniem.

Tabela 37.

Czas trwania kolejnej terapii systemowej stosowanej po leczeniu adiuwantowym^a NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC^a

Punkt końcowy	NIV (N = 45)	OBS/PLC (N = 62)
Czas trwania kolejnej terapii systemowej ^a ; mediana (zakres)	3,94 mies. (bd)	11,07 mies. (bd)

Dane z raportu EMA. Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies.

W raporcie ze strony clinicaltrials.gov (NCT04099251) mediana czasu trwania kolejnej terapii wynosiła 4,17 mies. vs 11,14 mies. odpowiednio dla NIV vs OBS/PLC. Nie podano informacji o okresie obserwacji.

a) Jakakolwiek systemowa terapia przeciwnowotworowa rozpoczęta jako pierwsza linia po leczeniu adiuwantowym (lub po randomizacji, jeśli pacjent nie zdążył przyjąć pierwszej dawki leku w ramach terapii adiuwantowej) lub terapia NIV w ramach otwartej części badania.

D.4. Terapie stosowane w dalszym leczeniu

Tabela 38.

Terapie stosowane w ramach dalszego leczenia pacjentów leczonych adiuwantowo NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium IIB i IIC^a

Rodzaj terapii	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies.^b		
Ogółem	81/526 (15%)	76/264 (29%)
Operacja chirurgiczna	55/526 (10%)	47/264 (18%)
Radioterapia	16/526 (3%)	7/264 (3%)
Terapia systemowa ogółem	44/526 (8%)	60/264 (23%)
Przeciwciała anti-CTLA4 ogółem	2/526 (<1%)	1/264 (<1%)
Ipilimumab	2/526 (<1%)	1/264 (<1%)
Przeciwciała anti-PD-1 lub anti-PD-L1 ogółem	10/526 (2%)	41/264 (16%)
Bempegaldesleukin + niwolumab	0/526 (0%)	2/264 (1%)
Niwolumab ^c	8/526 (2%)	37/264 (14%)
Pembrolizumab	3/526 (1%)	2/264 (1%)
Ipilimumab + niwolumab	20/526 (4%)	20/264 (8%)
Binimetynib + enkorafenib	5/526 (1%)	5/264 (2%)
Dabrafenib + trametynib	5/526 (1%)	3/264 (1%)
Niwolumab + relatlimab	1/526 (<1%)	3/264 (1%)
Eksperymentalny lek przeciwnowotworowy	1/526 (<1%)	1/264 (<1%)
NL-201	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Trametynib	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Mezylan imatynibu	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Chemioterapia ^d	1/526 (<1%)	3/264 (1%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny ^e	2/526 (<1%)	0/264 (0%)
Inne (niesklasyfikowane powyżej)	7/526 (1%)	2/264 (1%)
Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies.		
Ogółem	50/526 (10%)	62/264 (23%)
Operacja chirurgiczna ^f	36/526 (7%)	39/264 (15%)

Rodzaj terapii	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Radioterapia	10/526 (2%)	3/264 (1%)
Terapia systemowa ogółem	30/526 (6%)	49/264 (19%)
Przeciwciała anty-PD-L1	15/526 (3%)	44/264 (17%)
Niwolumab	13/526 (2%)	43/264 (16%)
Pembrolizumab	3/526 (1%)	1/264 (<1%)
Retifanlimab	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Ipilimumab	9/526 (2%)	13/264 (5%)
Ipilimumab + niwolumab	5/526 (1%)	3/264 (1%)
Ipilimumab + relatlimab	1/526 (<1%)	2/264 (1%)
Relatlimab	0/526 (0%)	1/264 (<1%)
Inhibitor BRAF	5/526 (1%)	2/264 (1%)
Inhibitor MEK	6/526 (1%)	3/264 (1%)
Inhibitor BRAF + inhibitor MEK	2/526 (<1%)	1/264 (<1%)
Chemioterapia i inne	3/526 (1%)	2/264 (1%)
Badania kliniczne	3/526 (1%)	2/264 (1%)

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies. (dane z raportu EMA).

a) Pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj terapii w ramach dalszego leczenia oraz więcej niż jeden lek w ramach danego typu terapii.

b) Dane z raportu EMA.

c) Niwolumab stosowany w ramach części otwartej badania.

d) Cyklofosfamid, dakarbazyna, fotemustyna, paklitaksel.

e) Karboplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd.

f) Obejmuje resekcję guza do celów diagnostycznych i biopsje.

Tabela 39.

Terapie systemowe stosowane jako kolejna linia po leczeniu adiuwantowym^a NIV vs OBS/PLC w ramach terapii czerniaka w stadium IIB i IIC

Rodzaj terapii	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Niwolumab w ramach otwartej części badania	3/526 (1%)	30/264 (11%)
Terapia systemowa ogółem	42/526 (8%)	32/264 (12%)
Bempegaldesleukin + niwolumab	0/526 (0%)	2/264 (1%)
Binimetynyb + enkorafenib	2/526 (<1%)	0/264 (0%)
Cisplatyna + etopozyd	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Mezylan dabrafenibu + dimetylosulfotlenek trametynybu	3/526 (1%)	0/264 (0%)
Dabrafenib + trametynyb	3/526 (1%)	1/264 (<1%)
Dakarbazyna	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Mezylan imatynybu	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Inhibitory interleukiny + ipilimumab + niwolumab	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Eksperymentalny lek	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Eksperymentalny lek + ipilimumab + niwolumab	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Ipilimumab	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Ipilimumab + niwolumab	18/526 (3%)	17/264 (6%)

Rodzaj terapii	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Niwolumab	5/526 (1%)	7/264 (3%)
Niwolumab + relatlimab	0/526 (0%)	3/264 (1%)
NL-201	1/526 (<1%)	0/264 (0%)
Pembrolizumab	2/526 (<1%)	2/264 (1%)
Trametynib	1/526 (<1%)	0/264 (0%)

Dane z raportu EMA. Minimalny okres obserwacji: 15,6 mies., mediana około 24 mies.

a) Jakakolwiek systemowa terapia przeciwnowotworowa rozpoczęta jako kolejna linia po leczeniu adiuwantowym (lub po randomizacji, jeśli pacjent nie zdążył przyjąć pierwszej dawki leku w ramach terapii adiuwantowej) lub terapia NIV w ramach otwartej części badania.

D.5. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 40.

Nieendokrynologiczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące po rozpoczęciu leczenia immunomodulującego dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zapalenie płuc	4/524 (1%)	2/264 (1%)	1,01 [0,19; 5,47]	0,0001 [-0,01; 0,01]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Biegunka	19/524 (4%)	0/264 (0%)	19,69 [1,19; 324,77]	NNH = 27 [18; 52]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Zapalenie okrężnicy	6/524 (1%)	1/264 (<1%)	3,02 [0,37; 24,98]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy	2/524 (<1%)	1/264 (<1%)	1,01 [0,09; 11,06]	0,00003 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	1/264 (<1%)	0,17 [0,01; 4,12]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Enteropatia autoimmunologiczna	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Zapalenie jelit	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia ALT	13/524 (2%)	1/264 (<1%)	6,55 [0,86; 49,80]	NNH = 47 [27; 172]	6/524 (1%)	0/264 (0%)	6,56 [0,37; 116,04]	NNH = 87 [44; 1638]
Zwiększenie stężenia AST	12/524 (2%)	0/264 (0%)	12,62 [0,75; 212,31]	NNH = 43 [27; 113]	8/524 (2%)	0/264 (0%)	8,58 [0,50; 148,10]	NNH = 65 [36; 309]
Zapalenie wątroby	5/524 (1%)	0/264 (0%)	5,55 [0,31; 100,03]	0,01 [-0,001; 0,02]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Hepatotoksyczność	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Ostre uszkodzenie nerek	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Zapalenie nerek	0/524 (0%)	1/264 (<1%)	0,17 [0,01; 4,12]	-0,004 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Wysypka	23/524 (4%)	1/264 (<1%)	11,59 [1,57; 85,34]	NNH = 24 [16; 47]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Wysypka plamisto-grudkowa	14/524 (3%)	1/264 (<1%)	7,05 [0,93; 53,35]	NNH = 43 [25; 137]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zapalenie skóry	2/524 (<1%)	1/264 (<1%)	1,01 [0,09; 11,06]	0,00003 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Wysypka plamkowa	2/524 (<1%)	1/264 (<1%)	1,01 [0,09; 11,06]	0,00003 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Wysypka ze świądem	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Trądzikopodobne zapalenie skóry (ang. dermatitis acneiform)	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Wysypka grudkowa	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Wysypka krostkowa	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Reakcja związana z infuzją	7/524 (1%)	0/264 (0%)	7,57 [0,43; 132,06]	NNH = 74 [40; 524]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Tabela 41.

Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące niezależnie od rozpoczęcia leczenia immunomodulującego dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niewydolność nadnerczy	12/524 (2%)	3/264 (1%)	2,02 [0,57; 7,08]	0,01 [-0,01; 0,03]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Niedoczynność tarczycy	59/524 (11%)	0/264 (0%)	60,07 [3,73; 967,74]	NNH = 8 [7; 11]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Zapalenie tarczycy	4/524 (1%)	0/264 (0%)	4,54 [0,25; 84,06]	0,01 [-0,002; 0,02]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3–4. stopnia			
	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC		NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/524 (0%)	0/264 (0%)	ND	ND
Cukrzyca	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Nadczynność tarczycy	40/524 (8%)	1/264 (<1%)	20,15 [2,79; 145,78]	NNH = 13 [10; 20]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zapalenie przysadki mózgowej	5/524 (1%)	2/264 (1%)	1,26 [0,25; 6,45]	0,002 [-0,01; 0,02]	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Niedoczynność przysadki mózgowej	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

Tabela 42.

Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym leczone terapią hormonalną^a dla porównania NIV vs OBS/PLC w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC

Punkt końcowy	NIV	OBS/PLC	NIV vs OBS/PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ogółem	78/524 (15%)	4/264 (2%)	9,82 [3,64; 26,54]	NNH = 7 [5; 10]
Niedoczynność tarczycy	52/524 (10%)	0/264 (0%)	53,00 [3,28; 855,21]	NNH = 10 [7; 13]
Niewydolność nadnerczy	12/524 (2%)	3/264 (1%)	2,02 [0,57; 7,08]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie przysadki mózgowej	5/524 (1%)	1/264 (<1%)	2,52 [0,30; 21,45]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie tarczycy	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Cukrzyca	3/524 (1%)	0/264 (0%)	3,53 [0,18; 68,15]	0,01 [-0,003; 0,01]
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]
Niedoczynność przysadki mózgowej	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej	2/524 (<1%)	0/264 (0%)	2,52 [0,12; 52,38]	0,004 [-0,004; 0,01]
Autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy	1/524 (<1%)	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	0,002 [-0,01; 0,01]

Minimalny okres obserwacji: 7,8 mies., mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC.

a) Terapia hormonalna obejmująca stosowanie sterydów, tyroksyny lub insuliny.

Aneks E. Formularze użyte w analizie klinicznej

E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	1 ^o punkt końcowy:
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

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