



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut
Arcana

**Analiza efektywności klicznej
ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu
[REDACTED]
[REDACTED] w Polsce
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem w nieoperacyjnym
III oraz IV stopniu zaawansowania po
niepowodzeniu wcześniejszej
farmakoterapii**

Iwona Kuter, Katarzyna Miernik

Kraków 2011



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	7
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	10
4. PROBLEM ZDROWOTNY	15
4.1. Definicja	15
4.2. Etiologia i czynniki ryzyka	15
4.3. Epidemiologia	16
4.4. Rozpoznanie i klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka	17
4.5. Leczenie i wytyczne postępowania klinicznego	20
4.6. Rokowanie	22
5. METODYKA	24
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	24
5.2. Pytanie kliniczne	25
5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy	25
5.4. Metody identyfikacji badań	27
5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	27
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	28
5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	31
5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	38
5.6. Ocena jakości danych	38
5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	38
5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	40
5.1. Analiza ilościowa	40
5.1.1. Parametry efektywności klinicznej	40
5.1.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	41
5.1.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	41
5.1.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	41
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPILIMUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CZERNIAKIEM W NIEOPERACYJNYM III ORAZ IV STOPNIU ZAAWANSOWANIA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ FARMAKOTERAPII W PORÓWNANIU Z ██████████ ██████████ W POLSCE	43
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	43
6.1.1. gp100 jako komparator w badaniu Hodi 2010	43
6.1.1.1. Metaanaliza Korn	44
6.1.1.2. Metaanaliza Wada	46
6.1.2. Charakterystyka badania	48
6.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	49
6.1.4. Charakterystyka interwencji	51

6.2. Skuteczność kliniczna	52
6.3. Bezpieczeństwo	61
6.4. ██████████	68
6.4.1. ██████████	68
6.4.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	69
6.4.1.2. Charakterystyka interwencji	70
6.4.1.3. Skuteczność kliniczna	71
6.4.1.4. Bezpieczeństwo	71
6.4.2. ██████████	71
6.4.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	72
6.4.2.2. Charakterystyka interwencji	74
6.4.2.3. Skuteczność kliniczna	75
6.4.2.4. Bezpieczeństwo	76
7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	78
7.1. Cel	78
7.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	78
7.2.1. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych ...	79
7.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ipilimumabu w oparciu o badania randomizowane (Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010)	79
7.2.2.1. Działania niepożądane	83
7.2.3. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania nierandomizowane	86
7.2.3.1. Działania niepożądane	91
7.2.4. Analiza profilu bezpieczeństwa ipilimumabu w oparciu o opisy przypadków klinicznych (case reports)	96
8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW	101
9. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE	108
10. WNIOSKI	113
10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	113
10.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	115
11. OGRANICZENIA	116
12. DYSKUSJA	119
12.1. Wyszukiwanie	119
12.2. Wybór komparatora	120
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	121
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	122
12.5. Dyskusja z przeglądami	123
12.6. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności	125

12.6.1. Skuteczność kliniczna	125
12.6.1.1. Skuteczność kliniczna w oparciu o badania randomizowane	125
12.6.1.2. Skuteczność kliniczna w oparciu o badania nierandomizowane	127
13. ZAŁĄCZNIKI	129
13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	129
13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z użyciem ipilimumabu	130
13.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z użyciem [REDACTED]	132
13.4. Diagram wyszukiwania publikacji	144
13.5. Opis skali <i>Jadad</i>	147
13.5.1. Ocena wiarygodności badań	148
13.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	150
13.7. Formularze ekstrakcji danych	152
14. PIŚMIENICTWO	157
14.1. Metodyka	157
14.2. Problem zdrowotny	157
14.3. Badania z ipilimumabem włączone do analizy	158
14.4. Badania z ipilimumabem wyłączone z analizy	158
14.5. Badania z zastosowaniem [REDACTED]	164
14.6. Badania z zastosowaniem [REDACTED]	165
14.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	165
14.8. gp100 jako komparator w badaniu <i>Hodi 2010</i>	167
14.9. Publikacje dotyczące gp100	167
14.10. Ograniczenia i dyskusja	169
15. SPIS TABEL	170
16. SPIS WYKRESÓW	172
17. SPIS RYCIN	173

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
Katarzyna Miernik	specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none">✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy✓ Metodyka✓ Analiza statystyczna✓ Podsumowanie✓ Wnioski✓ Dyskusja
Iwona Kuter	specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none">✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy✓ Metodyka✓ Analiza statystyczna✓ Podsumowanie✓ Wnioski✓ Dyskusja
	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none">✓ Uzasadnienie wyboru komparatora✓ Weryfikacja danych epidemiologicznych

Data zakończenia głównej części analizy: czerwiec 2011 r.

Data wprowadzenia ostatecznych poprawek do analizy: styczeń 2012

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ADR	<i>Absolute Risk Difference</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ADTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under a curve</i>)
bd	brak danych
BUD	budezonid
■	■
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
■	■
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych (<i>The European Medicines Agency</i>)
ENTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IPI	ipilimumab
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (<i>intention-to-treat</i>)
IVRS	automatyczny system informacji głosowej (<i>interactive voice response system</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LDH	dehydrogenaza mleczanowa

mc.	masy ciała
MedDRA	klasyfikacja układów narządowych MedDRA SOCs (<i>System Organ Classes</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCI-CTC	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (<i>number needed to treat</i>)
NR	<i>not reached</i>
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (<i>progression-free survival</i>)
PICOS (T)	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji
PL	placebo
■	■
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
■	■
TTP	czas do wystąpienia progresji choroby (<i>time to progression</i>)
tyg.	tygodni
ULN	górną granicę normy (<i>upper limit of normal</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej ipilimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej

farmakoterapii w porównaniu ze stosowanymi obecnie w Polsce schematami terapeutycznymi.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych,

spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.5.7.

Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu w porównaniu ze schematami stosowanymi w Polsce

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ipilimumab z aktualnie stosowanymi schematami terapeutycznymi. Jedynym zidentyfikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem było badanie *Hodi 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu (w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta) vs szczepionka gp100 (oraz vs ipilimumab+gp100).

[Redacted text block]

[Redacted text block] w leczeniu czerniaka zaawansowanego.

Badanie *Hodi 2010* to randomizowana próba kliniczna z podwójnym zaślepieniem (podtyp II A). Podstawowe leczenie ipilimumabem obejmowało 4 dawki terapeutyczne, odstęp pomiędzy dawkami wynosił 3 tygodnie. Ipilimumab podawano w postaci 90-minutowej infuzji dożyłnej. Pacjenci bez progresji

choroby mieli możliwość kontynuowania leczenia przydzielonym schematem w ramach fazy reindukcji (*Hodi 2010*). Oceny stanu pacjentów dokonywano w 12 tygodniu badania, a w przypadku braku progresji choroby w 16 i 24 tygodniu, a następnie co 3 miesiące. Informacje dotyczące występowania działań niepożądanych zbierano przez cały okres leczenia oraz przez min. 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Skuteczność kliniczną ipilimumabu oceniano w oparciu o punkty końcowe: przeżycie całkowite (mediana przeżycia; odsetek przeżyć 12-, 18- oraz 24-miesięcznych); odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji.

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów poddanych leczeniu ipilimumabem wyniosła 10,1 (95%CI: 8,0; 13,8) miesiąca, natomiast otrzymujących gp100: 6,4 (95%CI: 5,5; 8,7) miesiąca. Hazard względny wystąpienia zgonu ogółem wynosił 0,66 (95%CI: 0,51; 0,87), co oznacza 44% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100.

Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść IPI.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby zamieszczony w badaniu *Hodá 2010* wynosił 0,64. Zatem w grupie IPI nastąpiła 36% redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy gp100. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Odsetek pacjentów leczonych ipilimumabem z 12-miesięcznym przeżyciem wyniósł 45,6%; z 18-miesięcznym przeżyciem 33,2%, natomiast z 24-miesięcznym przeżyciem 23,5%.

Sznasa wystąpienia 12- i 18-miesięcznego przeżycia wśród pacjentów leczonych z użyciem ipilimumabu jest odpowiednio 2,46 i 2,62 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100. W ocenie 24-miesięcznego przeżycia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Najlepszą odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) odnotowano u 10,9% pacjentów leczonych ipilimumabem, w grupie gp100 nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej, natomiast odpowiedź częściowa dotyczyła 1,5% pacjentów. Szansa wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie IPI jest 7 razy większa od analogicznej szansy w grupie gp100. 17,5% pacjentów z grupy IPI wykazywało stabilizację choroby w porównaniu do 9,6% pacjentów leczonych szczepionką gp100. Progresja choroby dotyczyła: 51,1% i 65,4% pacjentów otrzymujących odpowiednio ipilimumab i gp100.

Analiza statystyczna wykazała, iż stosowanie ipilimumabu jest związane ze statystycznie istotnie mniejszą szansą wystąpienia progresji choroby oraz zgonu.

Jakość życia pacjentów w badaniu *Hodá 2010* oceniano w oparciu o kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 obejmujący ocenę ogólną stanu zdrowia oraz skale:

- funkcjonowania mierzącą funkcjonowanie fizyczne, w rolach społecznych i w pracy, poznawcze, emocjonalne oraz społeczne;
- objawów mierzącą nasilenie: zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, zaburzeń

snu, braku łaknienia, zaparć, biegunki oraz ocenę sytuacji finansowej pacjenta.

Średnia zmiana w liczbie punktów uzyskanych w skali EORTC-QLQ-C30 w 12 tygodniu badania w stosunku do wyjściowej obliczona została z użyciem modelu statystycznej regresji i zawiera nie tylko zmianę w stosunku do wartości wyjściowej oraz rodzaj leczenia, ale również wartość wyjściową QoL oraz dwie zmienne stratyfikacyjne: stadium M nowotworu oraz wcześniejsze leczenie z użyciem IL-2.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi w zakresie jakości życia pacjentów.

Jedyną statystycznie istotną różnicą na korzyść grupy kontrolnej dotyczy zaparć (MD = -9,9 (95% CI: -17,4, -2,4), p = 0,0101). Należy mieć na uwadze, iż uzyskany wynik nie jest istotny klinicznie.

Na podstawie badania włączonego do analizy można zauważyć, że do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ipilimumabu należą działania niepożądane o podłożu immunologicznym: dermatologiczne oraz związane z układem pokarmowym.

Wśród analizowanych działań niepożądanych ogółem jedynie biegunka występowała istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem. Obliczony iloraz szans wynosi 1,99 (95% CI: 1,10; 3,66) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy gp100.

Do działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, których częstość występowania pomiędzy grupami różniła się w sposób istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (gp100) należą: działania niepożądane dermatologiczne ogółem, świąd, wysypka, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem w stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nasilenia 3, biegunka ogółem oraz działania niepożądane endokrynne ogółem. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest ipilimumab podawany w postaci infuzji dożylniej w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta, poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących,

poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o randomizowane (Hersh 2010, Weber 2009, Wolchok 2010) oraz nierandomizowane badania kliniczne (Maker 2006, Weber 2008, Ku 2010, O'Day

2010, DiGiacomo 2011). W oparciu o przedstawione badania potwierdzono, iż do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ipilimumabu należą działania o podłożu immunologicznym: dermatologiczne oraz żołądkowo-jelitowe. Wśród zidentyfikowanych działań niepożądanych większość wykazywała 1 lub 2 stopień nasilenia i była łatwa do opanowania za pomocą zalecanego postępowania medycznego.

Celem zidentyfikowania dodatkowych działań niepożądanych w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także 12 przypadków klinicznych (Akhtari 2009, Barnard 2011, Bhabia 2009, Carpenter 2009, Eckert 2008, Fadel 2009, Hunter 2009, Kaehler 2009, Ledezma 2009, Min 2011, Minor 2009, Robinson 2004). Analiza przypadków klinicznych ujawniła, iż poza przedstawionymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi podczas stosowania ipilimumabu mogą wystąpić: neuropatia jelit, sarkoidoza, zapalenie wielomięśniowe

autoimmunologiczne zespół Schwartz-Barttera, toczniowe zapalenie nerek.

Podsumowując, w oparciu o przedstawione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa liczne badania i opisy przypadków klinicznych można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa ipilimumabu jest akceptowalny.

Należy także podkreślić, iż większość występujących działań niepożądanych była możliwa do wyleczenia za pomocą standardowego postępowania zalecanego w leczeniu poszczególnych schorzeń.

Zważywszy na fakt, iż leczenie nowotworów zwykle związane jest z ciężkimi i trudnymi do pokonania objawami, można stwierdzić, iż stosowanie ipilimumabu może być bezpieczną terapią w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Należy jednak mieć na uwadze, iż przedstawiona ocena bezpieczeństwa jest ograniczona brakiem danych pochodzących z badań obserwacyjnych oraz raportu PSUR.

WNIOSKI

Specjaliści onkolodzy zwracają uwagę na brak skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka zaawansowanego po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w Polsce. Wobec czego sytuacja chorych, u których pierwsza linia terapii okazała się nieskuteczna jest bardzo trudna. Wśród dostępnych opcji leczenia czerniaka zaawansowanego w Polsce najczęściej stosowane są:

Należy podkreślić, iż lekarze onkolodzy podkreślają ograniczoną ich skuteczność [Dąbrowska B, Klin A. *Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia. Raport PENTOR*. Luty 2011].

Uwzględniona w przeglądzie metaanaliza 42 badań II fazy, w których oceniano różne opcje terapeutyczne w leczeniu czerniaka zaawansowanego (Karn 2008) wykazała, iż wszystkie analizowane metody leczenia charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną w oparciu o ocenę 1-rocznego przeżycia całkowitego. Ponadto skuteczność kliniczna szczepionki gp100 stanowiącej interwencję alternatywną w badaniu Hadi 2010 jest zbliżona do analizowanych w ww. metaanalizie opcji terapeutycznych. Wydaje się

natomiast, że leczenie ipilimumabem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii może skutkować wyższym odsetkiem pacjentów z 1-rocznym przeżyciem niż stosowanie innych metod leczenia.

W oparciu o metaanalizę Wada 2011 można wnioskować, iż skuteczność kliniczna ipilimumabu w zakresie przeżycia pacjentów jest wyższa niż skuteczność standardowych opcji terapeutycznych analizowanych w metaanalizie Karn 2008

Analiza statystyczna wyników porównujących ipilimumab ze szczepionką peptydową gp100,

na podstawie badania Hadi 2010 wykazała, iż stosowanie ipilimumabu związane jest z istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów w porównaniu do szczepionki gp100. Ponadto wykazano znamienne istotną różnicę na korzyść ipilimumabu w odsetku pacjentów osiągających 12- oraz 18-miesięczne przeżycie.

Należy podkreślić, iż 23,5% pacjentów leczonych ipilimumabem wykazuje 24-miesięczne przeżycie (13,7% pts leczonych gp100), co zdaniem eksperta medycznego świadczy o długotrwałej skuteczności stosowania ipilimumabu. Biorąc pod uwagę medianę przeżycia pacjentów z czerniakiem zaawansowanym wynoszącą 3-6 miesięcy, osiągnięcie 24-miesięcznego przeżycia przez ¼ wszystkich pacjentów włączonych do ww. badań klinicznych można uznać za znaczący efekt terapeutyczny.

Profil bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu jest akceptowalny, a najczęściej występujące działania

niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczą skóry i układu pokarmowego i w większości są wyleczalne.

W oparciu o wyniki przedstawione w badaniach analizujących [REDACTED] oraz o opinię eksperta medycznego wydaje się, iż stosowanie ipilimumabu może się wiązać z dłuższym czasem przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem niż w przypadku opcji terapeutycznych dotychczas dostępnych w Polsce.

4. PROBLEM ZDROWOTNY

4.1. Definicja

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczywce i naczyńach oka. Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowiu lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [1, 2].

Biorąc pod uwagę fakt, iż najczęściej występującą lokalizacją czerniaka jest skóra (90% wszystkich zachorowań) w dalszej części dokumentu skoncentrowano się w głównej mierze na tej postaci choroby.

4.2. Etiologia i czynniki ryzyka

Czynniki prowadzące do mutagenyzy melanocytów nie są do końca poznane. Wskazuje się na ważną rolę promieniowania ultrafioletowego, które powoduje uszkodzenia DNA, a także nasila wydzielanie czynników wzrostowych przez komórki skóry i osłabia mechanizmy obronne skóry. Ponadto promieniowanie UV wraz z wolnymi rodnikami sprzyja powstawaniu utlenionej melaniczki, która poza uszkodzaniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę. W pewnych przypadkach zmiany nowotworowe mogą mieć podłoże genetyczne [3].

Za najistotniejsze czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne;
- mała zawartość barwnika w skórze; fenotyp: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi (melanina w skórze wykazuje działanie fotochronne powodując rozproszenie oraz absorpcję energii UV);
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania);
- znamiona melanocytowe;
- skóra pergaminowa (ang. *xeroderma pigmentosum*) [1];
- albinizm [4];
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości;

- immunosupresja (np. po przeszczepianiu narządów)- 3-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania;
- występowania czerniaka skóry w rodzinie – zwiększenie ryzyka zachorowania od 3 do 70 razy w zależności od liczby spokrewnionych chorych, w przypadku rodzinnego syndromu znamion atypowych i czerniaka ryzyko zachorowania sięga 100% [1].

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo- i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami ropy naftowej oraz innymi węglowodorami oraz urazy i promieniowanie gamma [1].

4.3. Epidemiologia

W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestrowane są ponad 300-krotne różnice w odsetku zachorowań na czerniaka na świecie [4]. Najwyższy współczynnik zachorowań stwierdzany jest w Australii (40 do 60 zachorowań rocznie/ 100 tys. mieszkańców), natomiast najniższy w Japonii (0,2/rok/100 tys. mieszkańców) [4,5].

W Europie najwięcej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii (rocznie 15/ 100 tyś. mieszkańców), natomiast najmniej w krajach śródziemnomorskich (ok. 5 -7 zachorowań/100 tyś. mieszkańców) [6]. Różnice te związane są z odmiennym wpływem czynników etiologicznych (w tym osobniczych i środowiskowych), a także niejednakowej dostępności do opieki medycznej oraz sprawności rejestrów w poszczególnych krajach.

Odsetek nowych zachorowań na czerniaka skóry stale rośnie, przy czym, wzrost zachorowań dotyczy prawie wyłącznie rasy białej. Najwyraźniejszy wzrost dotyczy czerniaka skóry tułowia u mężczyzn i skóry kończyn dolnych u kobiet [4].

W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem (16 miejsce wśród wszystkich zachorowań u mężczyzn i 15 u kobiet) [7]. Niemniej jednak obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowań wynoszący 2,6% rocznie dla mężczyzn i 4,4% dla kobiet [6].

Według danych Centrum Onkologii w Warszawie [8] w roku 2008 zarejestrowano ponad 2200 nowych przypadków czerniaka skóry, natomiast w roku 2009 liczba nowych przypadków przekroczyła 2500, co oznacza wzrost zachorowań o ponad 13% w ciągu roku.

Wg opinii eksperta medycznego, w chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry znajduje się na wczesnym stadium rozwoju, które charakteryzuje bardzo niskie ryzyko nawrotu. U około 15% chorych stwierdza się stadium miejscowego zaawansowania (zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty *in transit* - identyczne mikroskopowo z guzkami satelitarnymi nawrotu rozwijające się w odległości większej niż 3-5 cm od ogniska pierwotnego), a u 5% chorych występuje od razu proces uogólniony – przerzuty odległe.

Znacznie wolniej zwiększa się odsetek zgonów ze względu na wcześniejsze rozpoznanie oraz usuwanie zmian nowotworowych we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania [4]. Rocznie z powodu czerniaka umiera w Polsce ok. 1100–1200 osób [8].

Na czerniaka chorują zazwyczaj pacjenci młodzi lub w średnim wieku [9]. Należy on do nowotworów o najwyższym współczynniku umieralności wśród młodych ludzi (w wieku 20 – 29. roku życia) [5]. Mediana wieku zachorowania na czerniaka skóry wynosi obecnie 51 lat i jest jednakowa dla obu płci.

4.4. Rozpoznanie i klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka

Wczesne rozpoznanie i właściwe wycięcie zmiany jest najlepszym postępowaniem prowadzącym do poprawy całkowitego czasu przeżycia chorych [4].

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest pełne przedmiotowe badanie skóry (ocena fototypu, informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion, powstawanie nowych znamion na skórze). Badanie skóry powinno odbywać się podczas każdej wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Badanie obejmować musi całą skórę, z uwzględnieniem granicy owłosionej skóry głowy, dłoni, podeszwy oraz skóry między palcami. [4, 1]. Istotna jest również ocena węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych, pachwinowych).

Zmiany skórne nasuwające podejrzenie czerniaka obejmują m.in. kształt asymetryczny i nieregularny, nierówny rozkład barwy, nierówne brzegi, zmiany w grubości i powierzchni zmiany, wielkość > 6 mm oraz swędzenie [1].

Rozpoznanie czerniaka jest oparte o histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej [3]. W badaniu ustala się stopień zaawansowania nowotworu oraz rokowania. W przypadku potwierdzenia czerniaka dokonuje się poszerzenia wycięcia o zależny od stwierdzonego stopnia zaawansowania margines. Do biopsji węzła wartowniczego (pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki) kieruje się chorych, u których grubość nacieku przekracza 1 mm [1].

Najnowsza klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego czerniaka skóry (system TNM (ang. *tumour, nodes, metastasis*) została opracowana w 2010 roku na podstawie wcześniejszych klasyfikacji zatwierdzonych przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* oraz *International Union Against Cancer (UICC)*.

Klasyfikacja opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranych biopsji. Ocenie podlegają – guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M) [10].

Tabela 1.
Kategorie systemu TNM dla czerniaka skóry [10]

Cecha T ^{1,2}	Grubość nacieku		
T x	Nie można ocenić guza pierwotnego (np. został wyłęczekowany lub znajduje się w stadium regresji)		
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego		
T is	Czerniak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)		
T1	Czerniak o grubości ≤ 1 mm	T1 a	bez owrzodzenia i liczba mitoz < 1/mm ²
		T1 b³	z owrzodzeniem lub liczba mitoz ≥ 1/mm ²
T2	Czerniak o grubości 1,01 – 2,0 mm	T2 a	bez owrzodzenia
		T2 b	z owrzodzeniem
T3	Czerniak o grubości 2,01 – 4,0 mm	T3 a	bez owrzodzenia
		T3 b	z owrzodzeniem
T4	Czerniak o grubości > 4,0 mm	T4 a	bez owrzodzenia
		T4 b	z owrzodzeniem
Cecha N	Grubość nacieku		
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych (np. zostały wcześniej usunięte z innych powodów)		
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych		
N1	Stwierdza się przerzut w 1. regionalnym węźle chłonnym	N1 a	mikroprzerzut ⁴
		N1 b	makroprzerzut ⁵
N2	Stwierdza się przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych	N2 a	mikroprzerzut ⁴
		N2 b	makroprzerzut ⁵
		N2 c	przerzut(y) <i>in transit</i> /guzek (guzki) satelitarny(e) bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	Stwierdza się przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzut(y) <i>in transit</i> /guzek (guzki) satelitarny(e) z przerzutami w węźle (węzłach) chłonnym(ch)		
Cecha M	Grubość nacieku		
M0	Nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych		
M1 a	Przerzuty odległe w skórze, tkance podskórnej lub odległych węzłach chłonnych przy prawidłowym stężeniu LDH w surowicy		
M1 b	Przerzuty w płucach przy prawidłowym stężeniu LDH w surowicy		
M1 c	Przerzuty w pozostałych narządach trzewnych przy prawidłowym stężeniu LDH w surowicy lub odległe przerzuty o dowolnej lokalizacji przy zwiększonym stężeniu LDH w surowicy		

¹W ramach cechy T1-4 wyróżnia się dwie kategorie podrzędne (a i b) w zależności od obecności owrzodzenia i liczby mitoz na mm²;

²W przypadku gdy u chorego stwierdza się mnogie pierwotne czerniaki, ocena cechy T dotyczy guza charakteryzującego się najmniej korzystnymi rokowniczo cechami;

³W rzadkich sytuacjach, gdy nie można dokładnie określić wskaźnika mitotycznego, można posłużyć się oceną głębokości naciekania nowotworu zgodnie z klasyfikacją Clarka; stopień IV lub V wg Clarka pozwala na zakwalifikowanie guza jako T1b;

⁴Mikroprzerzuty rozpoznaje się na podstawie oceny materiału pochodzącego z biopsji węzła wartowniczego i całkowitego usunięcia układu chłonnego (limfadenektomii) – jeśli było ono wykonane;

⁵Makroprzerzuty definiuje się jako wykrywane klinicznie przerzuty w węzłach chłonnych potwierdzone badaniem histopatologicznym po wykonaniu leczniczej limfadenektomii lub w przypadku, gdy wykryte przerzuty w węzłach chłonnych makroskopowo cechują się naciekiem nowotworu wychodzącym poza torebkę węzła chłonnego.

Tabela 2.
Stopień zaawansowania nowotworu – ocena kliniczna i ocena patologiczna [4]

Stopień	Ocena kliniczna ¹			Ocena patologiczna ²		
	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	T is	N0	M0	T is	N0	M0
IA	T1 a	N0	M0	T1 a	N0	M0
IB	T1 b	N0	M0	T1 b	N0	M0
	T2 a	N0	M0	T2 a	N0	M0
IIA	T2 b	N0	M0	T2 b	N0	M0
	T3 a	N0	M0	T3 a	N0	M0
IIB	T3 b	N0	M0	T3 b	N0	M0
	T4 a	N0	M0	T4 a	N0	M0
IIC	T4 b	N0	M0	T4 b	N0	M0
III	dowolne T	≥ N1	M0	-	-	-
IIIA	-	-	-	T1-4a	N1a	M0
	-	-	-	T1-4a	N2a	M0
IIIB	-	-	-	T1-4b	N1a	M0
	-	-	-	T1-4b	N2a	M0
	-	-	-	T1-4a	N1b	M0
	-	-	-	T1-4a	N2b	M0
	-	-	-	T1-4a	N2c	M0
IIIC	-	-	-	T1-4b	N1b	M0
	-	-	-	T1-4b	N2b	M0
	-	-	-	T1-4b	N2c	M0
	-	-	-	dowolne T	N3	M0
IV	dowolne T	dowolne N	M1	dowolne T	dowolne N	M1

¹Kliniczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje ocenę mikroskopową zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz kliniczną/radiologiczną obecność przerzutów. Zwyczajowo ocenę tę przeprowadza się po doszczętnym usunięciu pierwotnego czerniaka połączonym z kliniczną oceną obecności regionalnych i odległych przerzutów;

²Patologiczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje mikroskopową ocenę zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz ocenę regionalnych węzłów chłonnych usuniętych podczas częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Wyjątkiem są choroby na czerniaka w stopniu zaawansowania 0 lub IA w ocenie patologicznej – nie wymagają one mikroskopowej oceny węzłów chłonnych.

Stopień zaawansowania I i II określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami [11].

Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o 5-punktową skalę sprawności ECOG wg *Eastern Cooperative Oncology Group* [12].

Tabela 3.
Skala sprawności ECOG [12]

Nazwa leku	Grupa
0	bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

4.5. Leczenie i wytyczne postępowania klinicznego

Wg zaleceń Polskiej Unii Onkologii kluczem do wyleczenia czerniaka jest odpowiednio wcześniej postawiona diagnoza, która wymaga od każdego lekarza ogromnej czujności w przypadku oceny zmian skórnych. Wycięcie diagnostyczne zmian skórnych należy wykonywać we wczesnym stadium rozwoju, natomiast wycięte zmiany powinien ocenić kompetentny histopatolog.

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii.

W przypadku stwierdzenia przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych należy wyciąć ognisko pierwotne wraz z zajętymi węzłami. Obecnie nie zaleca się usuwania niepodejrzanych (niezmienionych przerzutowo) węzłów chłonnych, czyli nie wykonuje się tak zwanej limfadenektomii elektywnej. Podejrzanie przerzutów można najczęściej postawić na podstawie badania klinicznego lub USG. Jednak dopiero potwierdzenie przerzutów za pomocą biopsji cienkoigłowej jest wskazaniem do wykonania limfadenektomii selektywnej.

Ekspersi podkreślają natomiast, iż wskazania do adjuwantowej systemowej chemio- i/lub immunoterapii (w tym leczenia interferonem) pozostają nadal kontrowersyjne.

W przypadku pojawienia się wznowy miejscowej ekspersi PUO podają, iż zastosowanie mają 3 metody leczenia: (1) wycięcie chirurgiczne, (2) izolowana perfuzja cytostatykami połączona z hipertermią, (3) radioterapia.

Pojedyncze wznowy należy wycinać z odpowiednimi marginesami. Chorych z licznymi wznowami występującymi jednocześnie lub następującymi po sobie i/lub czynnikami ryzyka (ognisko pierwotne grubości > 4 mm, zwłaszcza z owrzodzeniem) można kwalifikować do izolowanej perfuzji kończyny dolnej. Zastosowanie mają tutaj także krioterapia i laseroterapia. W przypadkach, gdy wycięcie wznowy nie jest możliwe lub wznowy występują wielokrotnie, należy rozważyć radioterapię, ewentualnie z hipertermią.

Wg zaleceń PUO leczenie chirurgiczne przerzutów odległych wskazane jest jeśli prowadzi do: zmniejszenia dolegliwości, usunięcia pojedynczych przerzutów w celu zredukowania bezpośredniego zagrożenia życia lub wydłużenia przeżycia, uzyskania tkanki nowotworowej w celu przygotowania autologicznych szczepionek. Nie należy stosować zabiegów chirurgicznych w tym stadium zaawansowania jedynie w celu zmniejszenia masy guza.

Ekspertsi podkreślają, iż w przypadku chorych z mnogimi przerzutami korzyści ze stosowania chemioterapii są ograniczone, a polichemioterapia okazuje się metodą skuteczniejszą w porównaniu z monoterapią. Do chemioterapii z wykorzystaniem wielu leków kwalifikuje się wyselekcjonowanych pacjentów. Powinna być ona prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach najlepiej w ramach badań klinicznych.

W przypadku leczenia paliatywnego w celu zmniejszenia dolegliwości należy rozważyć radioterapię, szczególnie w bolesnych przerzutach do kości, wielogniskowych przerzutach do mózgu czy rozsianych przerzutach do skóry [13].

Zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w przypadku wystąpienia przerzutów lokoregionalnych zalecane jest usunięcie zmiany wraz z regionalnymi węzłami chłonnościami. Zabieg chirurgiczny jest również wskazany w przypadku izolowanych przerzutów do narządów miękkich. Nieoperacyjne przerzuty *in transit* oraz nieoperacyjne guzy pierwotne w obrębie kończyn kwalifikują się do izolowanej perfuzji melfanem i TNF [siła rekomendacji II-III,C]. Można również stosować radioterapię [V,D], jednak jak podkreślają eksperci, nie ma danych potwierdzających wpływ tej formy terapii na poprawę parametrów klinicznych.

W przypadku chorych z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania zalecana jest w pierwszej kolejności monoterapia dakarbazyną czy temozolomidem. Pacjenci z dużą ilością przerzutów trzewnych, wymagający szybkiego złagodzenia objawów powinni być leczeni chemioterapią złożoną lub kombinacją chemioterapeutyków z cytokinami. W przypadku przerzutów trzewnych zabieg chirurgiczny może być rozważany jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i izolowanymi ogniskami przerzutowymi [14]. Wg zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* zastosowanie drugiej linii terapii w leczeniu przerzutowego czerniaka można rozważać jedynie u pacjentów ze sprawnością ogólną ocenianą na 0-2 punkty w skali ECOG) lub ≥ 60 punktów w skali Karnofsky'ego. Zalecane leki do terapii systemowej dla kwalifikujących się pacjentów obejmują: dakarbazynę, temozolomid, wysokie dawki interleukiny-2, paklitaksel, oraz schematy terapeutyczne w oparciu o dakarbazynę, paklitaksel i temozolomid. Interleukina-2 nie jest rekomendowana dla pacjentów z przerzutami do mózgu. Natomiast leczenie schematami wielolekowymi ze względu na wysoką toksyczność powinno być wdrażane jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach [15]. Jak podkreślają jednak zarówno eksperci *European Society for Medical Oncology* jak i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) żadna terapia systemowa nie skutkuje wydłużeniem czasu przeżycia, a jedynie łagodzi objawy. Zatem pacjenci z czerniakiem skóry w IV stopniu zaawansowania powinni być kierowani do badań klinicznych z udziałem nowych, obiecujących form terapii (w tym immunoterapii). Paliatywna radioterapia powinna być rozważana szczególnie w przypadku przerzutów zlokalizowanych w mózgu i kościach [14, 15].

Wg Ruka *et al.* kwalifikowanie pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania do badań klinicznych jest preferowane również przez panel ekspertów z polskich centrów onkologii. Ekspersi podkreślają ograniczoną wartość chemioterapii lub biochemioterapii pierwszej linii oraz nieskuteczność leczenia drugiej linii chorych na uogólnionego czerniaka [3].

4.6. Rokowanie

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworów (TNM) za czynniki rokownicze istotne klinicznie uznaje się:

- zmierzoną grubość czerniaka;
- obecność owrzodzenia;
- stężenie LDH w surowicy;
- wskaźnik mitotyczny;
- obecność limfocytów naciekających guz (*tumor infiltrating lymphocytes* - TIL);
- głębokość naciekania czerniaka;
- faza wzrostu wertykalnego nowotworu;
- cechy regresji nowotworu [10].

Obecność oraz rozmiar przerzutów w wartowniczym węzle chłonnym ma znaczącą wartość prognostyczną. U pacjentów z negatywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego rzadko kiedy występują przerzuty o innym umiejscowieniu [16, 6]. Chorzy bez mikroprzerzutów do węzła wartowniczego rokują bardzo dobrze, notuje się ponad 80% 3-letnich okresów przeżycia [4].

U około 10–12% pacjentów ze zweryfikowanymi przerzutami do węzłów chłonnych nie można wykryć ogniska pierwotnego. Mediana przeżyć dla tych chorych wynosi 37 miesięcy, a odsetek 5-letnich przeżyć – 46%.

Czynnikiem źle rokującym jest również wznowa miejscowa. Zazwyczaj poprzedza ona wystąpienie przerzutów odległych. Chorzy z miejscowymi wznowami czerniaka skóry przeżywają przeciętnie 3 lata, a tylko 20% z nich ma szansę na przeżycie 10 lat [13].

Jeśli czerniak jest wcześniej wykryty, odpowiednia operacja, a także w niektórych przypadkach terapia wspomagająca poprawia uzyskiwane wyniki. Jednak ok. 20% pacjentów z czerniakiem wczesnej fazy rozwijają się przerzuty [9]. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające – mediana przeżycia wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych [3].

Istotne znaczenie w rokowaniu w czerniaku zaawansowanym ma liczba oraz lokalizacja przerzutów. W rozsiałym stadium odsetek 2-letnich przeżyć nie przekracza 5%, a mediana

przeżycia wynosi 6–8 miesięcy. W przypadku przerzutów do mózgu mediana przeżycia wynosi 2-5 miesięcy od chwili rozpoznania [4].

Poza ww. czynnikami w rokowaniu wydają się mieć znaczenie: płeć pacjentów oraz umiejscowienie nowotworu. Wg współczesnych analiz statystycznych rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn, w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania I–III. Rokownicze znaczenie płci znika w IV stopniu zaawansowania czerniaka [4].

Uważa się również, iż lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowiu [1].

5. METODYKA

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

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

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

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

- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
 6. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
 7. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

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

5.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: Czy stosowanie ipilimumabu w leczeniu czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii jest skuteczniejsze i wykazuje „lepszy” profil bezpieczeństwa niż obecnie stosowane w Polsce schematy terapeutyczne ?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.*

5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

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

- **populacja:** dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii;
- **interwencja:** ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożylniej w 4 dawkach, co 3 tygodnie;

komparator: [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- **punkty końcowe:** przeżycie całkowite (w tym odsetek przeżyć 12-,18- i 24-miesięcznych); odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby); czas do progresji choroby; czas trwania odpowiedzi; czas do uzyskania odpowiedzi; bezpieczeństwo;
- **badania** *head-to-head* typu RCT z aktywnym komparatorem.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka wynosząca 0,3 lub 10 mg/kg masy ciała pacjenta; eskalacja dawki;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Yervoy™;
- brak aktywnego komparatora w badaniu RCT;
- brak randomizacji;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych;

Do analizy głównej niniejszego opracowania włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej.

Mając na uwadze wytyczne AOTM do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (Rozdz. 7) włączono badania RCT niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, badania bez randomizacji, serie przypadków.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

Do dyskusji włączono badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria Cook'a, które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS).

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną ipilimumabu.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;

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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dn. 03.02.2011 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym oraz Zleceniodawcą próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (K.M., I.K.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osób trzeciej (I.O.-C.).

Stopecieć zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (strategia wyszukiwania wspólna dla badań pierwotnych i wtórnych) nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej formalne wymogi przeglądu systematycznego.

W wyniku konsultacji ze Zleceniodawcą zidentyfikowano przegląd systematyczny badań dotyczących leczenia czerniaka zaawansowanego, w którym ipilimumab stanowi jedną z opcji terapeutycznych ("*Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment*"). Zgodnie z informacjami pochodzącymi od Zleceniodawcy ww. przegląd systematyczny zostanie upubliczniony w ciągu najbliższych kilku miesięcy.

5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;

- o Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- o EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - o NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - o SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - o NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - o CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - o INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - o <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ipilimumab z aktualnie stosowanymi schematami terapeutycznymi. Jedynym zidentyfikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem było badanie *Hodí 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu vs szczepionka gp100.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (I.K. oraz K.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.O.-C.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie publikacji dotyczących ipilimumabu w bazach medycznych przeprowadzono w dn. 03.02.2011 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Wyszukiwanie na stronie: <http://www.clinicaltrial.gov> przeprowadzono w dn. 18.02.2011 r.

w bazach medycznych zostało przeprowadzone w dniach: 05.04.2011 - 07.04.2011 r. W dostarczonym przez Zleceniodawcę przeglądzie *“Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment”* [6] przedstawiona została szczegółowa strategia wyszukiwania badań odnoszących się do leczenia czerniaka zaawansowanego uwzględniająca publikacje umieszczone w bazach *MEDLINE* oraz *Embase* do dnia 08.04.2010 r., natomiast w bazie *Cochrane* do dnia 26.03.2010 r. Pozytywny wynik audytu przeprowadzonego przez autorów niniejszego opracowania pozwolił na wykorzystanie wyników wyszukiwania do przygotowania niniejszej analizy. W celu uzupełnienia wyszukiwania zamieszczonego w ww. dokumencie przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniające wszystkie artykuły umieszczone w bazach w przedziale czasowym: 01.01.2010 do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku *„Wyszukiwanie badań pierwotnych”*.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji dotyczących ipilimumabu nie zastosowano ograniczeń odnośnie interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące jednostki chorobowej oraz języka

publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

[redacted] nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Na etapie selekcji wykluczono badania bez randomizacji oraz w których ww. leki stosowano w monoterapii. Ponadto, zastosowano ograniczenia dotyczące leków stosowanych [redacted]

[redacted] oraz języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań z użyciem ipilimumabu odnaleziono łącznie 811 publikacji (Pubmed: 132, Embase 601, Cochrane 15, clinicaltrials.gov 59, CRD 1, inne źródła 3) z których 1 spełniało kryteria włączenia do analizy głównej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań z użyciem [redacted] odnaleziono łącznie 429 publikacji (Pubmed: 93, Embase 331, Cochrane 5), z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia do raportu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań z użyciem [redacted] odnaleziono łącznie 341 publikacji (Pubmed: 32, Embase 307, Cochrane 0, inne źródła - przegląd systematyczny "Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment" [6]: 2), z których 2 spełniały kryteria włączenia do raportu.

5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (ipilimumab) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „ipilimumab”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 59 badań nieopublikowanych, z czego 26 dotyczących ipilimumabu w leczeniu czerniaka.

Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Analiza efektywności klucznej ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Tabela 4
Zestawienie badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w leczeniu pacjentów z czerniakiem, które dotyczą czasu nie zostały opublikowane

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00162123	<i>A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies</i>	pacjenci > 18 r.ż. z zaawansowanym czerniakiem, którzy uczestniczyli w badaniu z ipilimumabem	ipilimumab	badanie nierandomizowane, open-label, fazy II/III	w toku (aktywne z zakończoną fazą rekrutacji)
NCT00972933	<i>Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma</i>	pacjenci > 18 r.ż. z czerniakiem	ipilimumab	badanie nierandomizowane, open-label, fazy II	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT01119508	<i>Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma</i>	Pacjenci w wieku 18-75 lat z histologicznie udokumentowanym zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem	ipilimumab + temozolomid	badanie nierandomizowane, open-label, fazy II	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT00636168	<i>Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma</i>	pacjenci > 18 r.ż. po resekcji czerniaka w III stopniu zaawansowania z przerzutami do węzłów chłonnych	ipilimumab vs placebo	Badanie randomizowane, podwójnie zaslepienie, fazy III	w toku (rekrutujące pacjentów)

Analiza efektywności klucznej ipilimumabu (Yervey™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01274338	<i>Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery</i>	pacjenci > 18 r.ż., z czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania po całkowitej resekcji	ipilimumab vs interferon alfa-2b	Badanie randomizowane, open-label, fazy III	nie rekrutujące jeszcze pacjentów
NCT00920907	<i>Comparison of Ipilimumab Manufactured by Two Different Processes in Patients With Advanced Melanoma</i>	pacjenci > 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem	ipilimumab	Badanie randomizowane, open-label, fazy I	w toku (nie rekrutujące pacjentów)
NCT00790010	<i>Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma</i>	pacjenci > 18 r.ż. z nieoperacyjnym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab, bevacizumab	Badanie nierandomizowane, open-label, fazy I	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT01216696	<i>Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 (CTL44 NY-ESO-1)</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem, nieoperacyjnym w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab	Badanie nierandomizowane, open-label, fazy II	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT00261365	<i>Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010)</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie cytologicznie zdiagnozowanym nieoperowanym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab	Badanie randomizowane, open-label, fazy I/II	zakończono (wyniki nieopublikowane)

Analiza efektywności klucznej ipilimumabu (Yervey™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01245556	<i>Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie lub cytologicznie zdiagnozowanym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab, BMS-908662	Badanie nierandomizowane, open-label, fazy I	jeszcze nie rekrutujące pacjentów
NCT00623766	<i>Study of Ipilimumab to Treat Melanoma in Patients With Brain Metastases</i>	pacjenci ≥ 16 r.ż. z czerniakiem z przerzutami do mózgu	ipilimumab + steroidy vs ipilimumab	Badanie nierandomizowane, open-label, fazy II	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT00495066	<i>Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab</i>	pacjenci ≥ 16 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia	ipilimumab	Program rozszerzonego dostępu do leku	w toku
NCT01134614	<i>Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym nieoperowanym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania, wcześniej leczenia	ipilimumab + sargramostyna vs ipilimumab	Badanie randomizowane, open-label, fazy II	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT00357461	<i>Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma</i>	pacjenci ≥ 16 r.ż. z wcześniej leczonym przetrzującym czerniakiem w IV stopniu zaawansowania	ipilimumab + szczepionki peptydowe vs ipilimumab	Badanie randomizowane, open-label, fazy II	w toku (nie rekrutujące pacjentów)

Analiza efektywności klucznej ipilimumabu (Yervey™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00871481	<i>Laboratory-Treated T Cells With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histopatologicznie udokumentowanym czerniakiem współistniejącym z przerzutami	ipilimumab + cyklosporyna	Badanie nierandomizowane typu <i>open-label</i> , fazy I/II	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT00729950	<i>Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab	Badanie nierandomizowane, <i>open-label</i> , fazy I	zakończone (wyniki nieopublikowane)
NCT00928031	<i>Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies (MDX010-28)</i>	pacjenci którzy wcześniej brali udział w badaniach: MDX010-02, MDX010-08, lub MDX010-15.	-	Badanie retrospektywne	zakończone (wyniki nieopublikowane)
NCT00803374	<i>Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym czerniakiem; dopuszczalne były wcześniejsze terapie	ipilimumab plus BMS-663513 (anty-CD137)	Badanie nierandomizowane, <i>open-label</i> , fazy I	wycofane
NCT01024231	<i>Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab plus BMS-936558 (MDX-1106)	Badanie randomizowane, <i>open-label</i> , fazy I	w toku (rekrutujące pacjentów)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00556881	<i>Ipilimumab in Young Patients With Advanced or Refractory Solid Tumors</i>	Pacjenci w wieku 2-21 lat z zaawansowanym lub opornym na leczenie guzem litym	ipilimumab	Badanie open-label, fazy I	w toku (rekrutujące pacjentów)
NCT00796991	<i>DDI - 3 Arm - Carboplatin/Facitaxel, Dacarbazine</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym przerzutującym czerniakiem	ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna vs ipilimumab + dakarbazylna vs ipilimumab	Badanie randomizowane, open-label, fazy I	w toku (nie rekrutujące pacjentów)
NCT00077532	<i>Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w IV stopniu zaawansowania	ipilimumab vs ipilimumab plus peptydowe szczepionki (gp100)	Randomizowane badanie fazy II	zakończone (wyniki nieopublikowane)
NCT00084656	<i>Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab + peptydowe szczepionki	Badanie single-arm, open-label, fazy II	zakończone (wyniki nieopublikowane)
NCT00032045	<i>Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma</i>	pacjenci ≥ 16 r.ż. z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w IV stopniu zaawansowania	ipilimumab + szczepionki peptydowe	Badanie open-label, fazy II	zakończone (wyniki nieopublikowane)

Analiza efektywności klucznej ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00025181	<i>Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery</i>	pacjenci z histologicznie potwierdzonym, poddanym całkowitej resekcji czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania, HLA-A2 pozytywni	ipilimumab, gp100 antygen, MART-1 antygen, peptydy tyrozynowe	Badanie open-label, fazy I	zakończone (wyniki nieopublikowane)
NCT00028431	<i>Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines</i>	pacjenci ze zdiagnozowanym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania	ipilimumab + peptydy tyrozynaza/gp100/MAR T-1	Badanie open-label, fazy I/II	niezweryfikowany

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2011 r.

5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana).

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

5.6. Ocena jakości danych

5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

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

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników

obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

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

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

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [5].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2008, rozdz. 8)* podstawę oceny wiarygodności badań

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

Każde z badań włączonych do analizy głównej zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych powinna zostać oceniona również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

5.1. Analiza ilościowa

5.1.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.5.7.

5.1.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2008, rozdz. 9.4.4.4*).

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

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH).

5.1.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

5.1.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych

(tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

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

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPILIMUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CZERNIAKIEM W NIEOPERACYJNYM III ORAZ IV STOPNIU ZAAWANSOWANIA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ FARMAKOTERAPII W PORÓWNANIU

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ipilimumab z [REDACTED]. Jedynym zidentyfikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem było badanie *Hodi 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu vs szczepionka gp100.

6.1.1. gp100 jako komparator w badaniu Hodi 2010

Z powodu braku preparatów o udowodnionej skuteczności w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, leczenie wspomagające (BSC – *Best Supportive Care*) stanowi odpowiedni komparator dla nowych terapii w tym wskazaniu. Jednakże w przypadku wielu bardzo poważnych schorzeń stosowanie jedynie BSC jest nieakceptowalne etycznie, szczególnie jeśli chodzi o młodszych pacjentów. Zgodnie z wytycznymi pacjenci z zaawansowanym czerniakiem powinni być kierowani do badań klinicznych [*Royal College of Surgeons in Ireland Management of Cutaneous Melanoma Clinical Guidelines, 2006; Garbe, C., et al., Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer, 2010. 46(2): p. 270-083; Dummer, R., et al., Melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010. 21(Supplement 5): p. v194-7*]. W praktyce klinicznej w przypadku poważnych chorób często stosuje się tzw. zastępcze leczenie wspomagające, w skład którego wchodzi dostępna opieka paliatywna oraz preparat, którego skuteczność analizowano w badaniach klinicznych. Zgodnie z wynikami badań klinicznych szczepionka gp100 w skojarzeniu z innymi lekami indukuje odpowiedź immunologiczną, natomiast nie indukuje odpowiedzi antynowotworowej jeśli jest stosowana w monoterapii [*Downey, S.G., J.A. Klapper, and F.O. Smith, Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. Clinical Cancer Research, 2007. 13(22): p. 6682-6688; Schwartzentruber, D.J., et al., gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine, 2011. 364: p. 2119-27; Schwartzentruber, D.J., et al., A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(18s): p. suppl; abstr CRA901*].

Interwencję alternatywną do ipilimumabu w badaniu *Hodi 2010* stanowi szczepionka peptydowa gp100. Wybór jako interwencji alternatywnej do ipilimumabu szczepionki białkowej gp100, która

nie została jeszcze zarejestrowana, był podyktowany brakiem standardowej terapii w leczeniu pacjentów z czerniakiem zaawansowanym. W takiej sytuacji uznano, iż najlepszym komparatorem będzie innowacyjna terapia, której skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w licznych badaniach klinicznych (*Salgaller 1996, Rosenberg 1998, Rosenberg 1999, Lee 1999, Stewart 2000, Smith 2003, Rosenberg 2003, Di Pucchio 2006, Rosenberg 2006, Roberts 2006, Meijer 2007, Smith 2008, Sosman 2008, Walker 2008, Walker 2009, Schwartzentruber 2011*).

Wyniki z badania *Hodi 2010* wskazują, iż stosowanie szczepionki gp100 w monoterapii nie jest związane z korzyścią kliniczną w postaci wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Ponadto szczepionka gp100 nie działa synergistycznie z ipilimumabem, wyniki uzyskane przez pacjentów otrzymujących ipilimumab w skojarzeniu z gp100 nie różnią się statystycznie istotnie od wyników uzyskanych przez pacjentów przyjmujących ipilimumab w monoterapii. Ponadto, wydaje się, że wyniki dotyczące przeżycia całkowitego uzyskane przez pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100 nie różnią się od udokumentowanych literaturowo wyników uzyskanych przez pacjentów otrzymujących powszechnie stosowane metody leczenia [*Korn, E.L., et al., Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol, 2008. 26(4): p. 527-34*]. Ze względu na brak badań RCT bezpośrednio porównujących szczepionkę gp100 do BSC, nie ma także możliwości przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej ipilimumabu z BSC [*Crosby, T., et al., Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (review). Cochrane Library 2009(3)*].

6.1.1.1. Metaanaliza Korn

W wyniku konsultacji ze Zleceniodawcą, celem odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących leczenia czerniaka zaawansowanego zidentyfikowano metaanalizę „*Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials*” (*Korn et al. 2008*) [1]. W niniejszej publikacji przeprowadzono statystyczną agregację danych pochodzących z 42 badań II fazy dotyczących różnych schematów leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania przeprowadzonych w latach 1975 – 2005 przez: *Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, North Central Cancer Treatment Group oraz Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada*. W ww. badaniach zastosowano m.in. monoterapie: winblastyną, interferonem gamma, paklitakselem, cisplatyną, melfalanem oraz schematy z użyciem dakarbazyny. W metaanalizie nie uwzględniono badań z użyciem ipilimumabu.

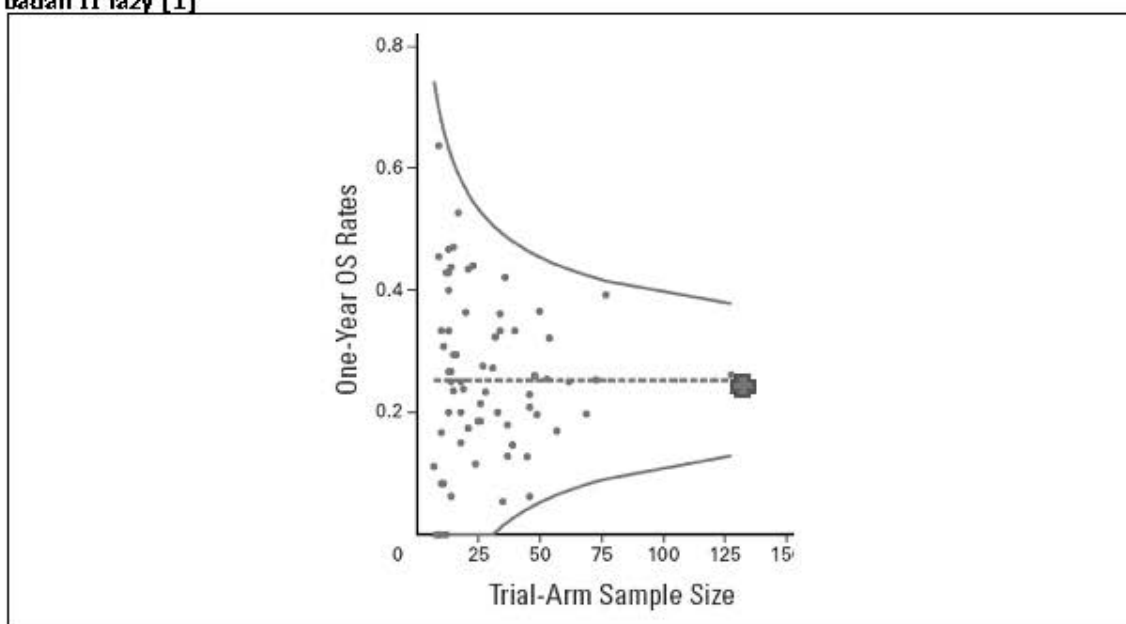
Analizie statystycznej poddano 2100 pacjentów biorących udział w 42 badaniach (70 ramion terapeutycznych). Autorzy publikacji zamieścili informację, iż obliczona w wyniku przeprowadzonej analizy mediana przeżycia całkowitego pacjentów wyniosła 6,2 miesiące (95% CI: 5,9; 6,5), natomiast odsetek 1-rocznego przeżycia 25,5% (95% CI: 23,6; 27,4).

Należy także podkreślić, iż wynikiem przeprowadzonej przez autorów publikacji *Korn 2008* analizy statystycznej porównującej efektywność kliniczną rozpatrywanych ramion terapeutycznych jest stwierdzenie, iż skuteczność wszystkich opcji terapeutycznych nie różni się w sposób

statystycznie istotny w odniesieniu do punktu końcowego: przeżycie jednoroczne wynoszące 25% (524/2075 pacjentów).

Na poniższej rycinie przedstawiono wykres dla jednorocznego przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od liczby pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych w analizowanych badaniach, pochodzący z publikacji Korn et al. 2008. Linie ciągłe wskazują 95% przedział ufności, natomiast linia przerywana przedstawia średnią ogólną przeżywalność obliczoną na podstawie wszystkich włączonych badań. Jednoroczne przeżycie pacjentów w grupie gp100 w badaniu *Hodří 2010* (N = 136; odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem = 25%) zostało nałożone na poniższy wykres.

Rycina 1.
Jednoroczne przeżycie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem pochodzące z historycznych badań II fazy [1]



- - jednoletnie przeżycie pacjentów z czerniakiem zaawansowanym pochodzące z historycznych badań II fazy;
- - jednoletnie przeżycie pacjentów przydzielonych do grupy gp100 w badaniu *Hodří 2010*

Ze względu na fakt, iż odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem leczonych z użyciem gp100 w badaniu *Hodří 2010* mieści się w 95% przedziale ufności można przypuszczać, że skuteczność gp100 w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów nie różni się statystycznie istotnie od skuteczności historycznie stosowanych preparatów w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Natomiast jednoletnie przeżycie pacjentów leczonych z użyciem ipilimumabu (N = 403, odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem = 44% w grupie IPI+gp100 oraz N = 137, odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem = 46% w grupie IPI) znajduje się poza granicą 95% przedziału ufności [*Hodří 2010*].

Należy mieć na uwadze, iż publikacja Korn 2008 obarczona jest pewnymi ograniczeniami. Ww. artykuł nie jest przeglądem systematycznym (zgodnie z kryteriami Cook'a [2]), a zatem nie analizuje wszystkich dostępnych danych literaturowych dotyczących leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania. Wskazaniem do stosowania ipilimumabu jest leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem w III nieoperacyjnym oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu

wcześniejszej farmakoterapii, zatem wyniki przedstawione w metaanalizie *Korn 2008* dotyczą pacjentów w cięższym stadium choroby i mogą być niedoszacowane.

6.1.1.2. Metaanaliza Wada

Celem metaanalizy *Wada et al. 2011* [3] było opracowanie metodologii oceniającej skuteczność kliniczną – mierzoną medianą przeżycia całkowitego – szczepionki gp100 w porównaniu do danych historycznych (wyników pochodzących z badań II fazy oceniających efektywność kliniczną preparatów stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego w latach 1975 - 2005). Przeżycie całkowite (OS) – złoty standard wśród punktów końcowych w badaniach RCT w onkologii, jest definiowane jako okres od momentu randomizacji do śmierci pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny. Interpretacja OS w badaniach RCT wymaga zrozumienia wyników uzyskanych dla grupy kontrolnej w porównaniu do standardowej opieki medycznej. W badaniu III fazy – *Hodi 2010* – stosowanie ipilimumabu istotnie wydłużało życie pacjentów w porównaniu do gp100, eksperymentalne szczepionki peptydowej.

W metaanalizie uwzględniono:

- rejestracyjne lub ważne badania w I linii leczenia czerniaka zaawansowanego (m.in. fotemustyny, temozolomidu, dakarbazyny);
- badania III fazy dotyczące II linii leczenia czerniaka zaawansowanego (m.in. lenalidomid, karboplatyna/paklitaksel, sorafenib);
- zbiorczą analizę 7 badań II fazy oceniających efektywność kliniczną interleukiny-2 (IL-2).
- 8 randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których oceniano preparaty stosowane w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka (w tym badanie *Hodi 2010*).

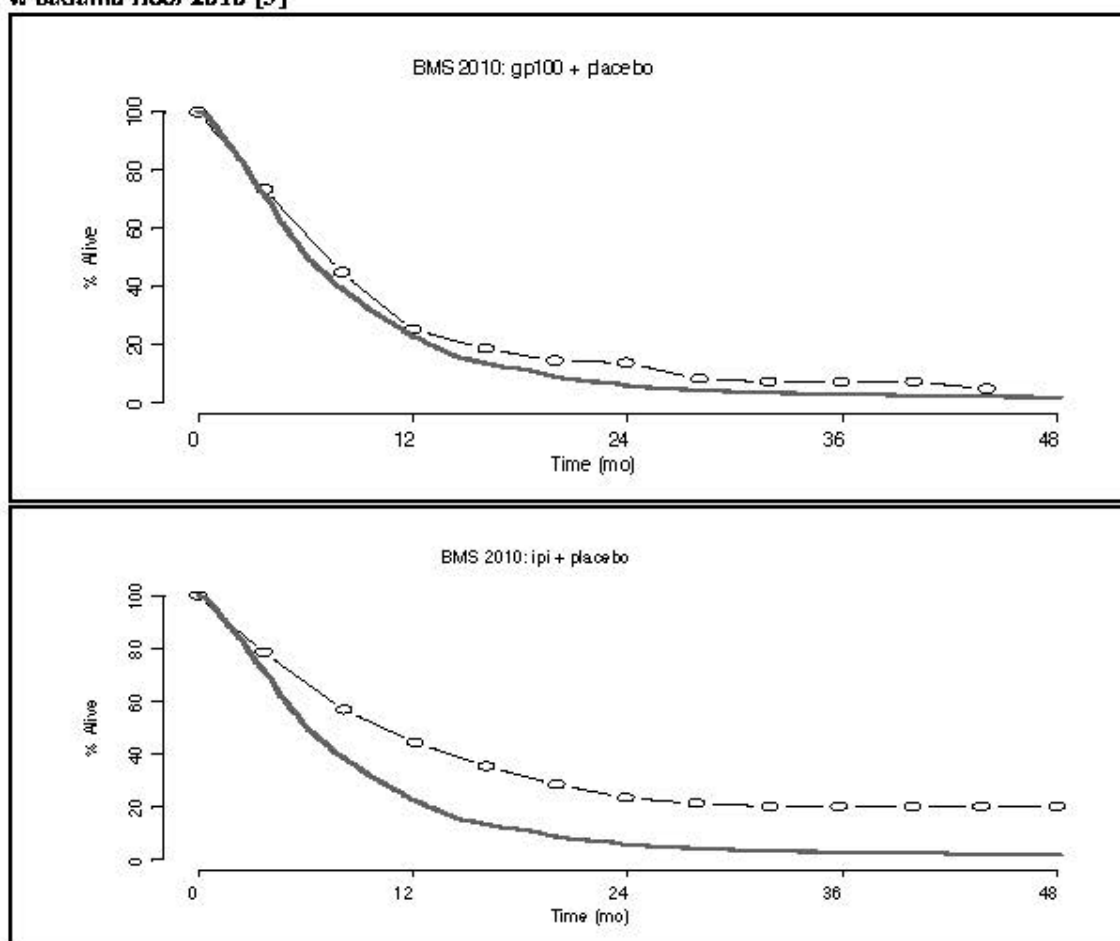
Wybrane próby kliniczne to badania rejestracyjne lub znaczące badania kliniczne dla ww. terapii, które stanowią znaczący odsetek ostatnio opublikowanych badań III fazy w czerniaku zaawansowanym.

Analiza danych obejmowała 3237 pacjentów włączonych do 18 ramion terapeutycznych. Krzywe przeżycia pochodzące z ww. badań zostały zdigitalizowane, charakterystyki pacjentów i badań przedstawione w tabelach.

Przed przeprowadzeniem metaanalizy, do której włączone zostały również wyniki dla gp100 pochodzące z badania *Hodi 2010* oraz historyczne wyniki dla BSC, *Wada et al.* użył algorytmu opracowanego przez *Korn et al. 2008*, aby wygenerować oczekiwane krzywe przeżycia całkowitego z uwzględnieniem czynników prognostycznych, takich jak: status ogólny wg ECOG, obecność lub brak przerzutów w narządach wewnętrznych, płeć oraz obecność lub brak przerzutów w mózgu. Krzywa przeżycia oczekiwanego dla ramienia terapeutycznego – szczepionki gp100 okazała się być zgodna z wynikami uzyskanymi w badaniu *Hodi 2010*. Dla każdego z wykresów przedstawionych poniżej czerwona linia oznacza krzywą przeżycia oczekiwanego (zgodną z algorytmem *Korn et al. 2008*) wygenerowaną na podstawie danych pochodzących z konkretnego badania i uwzględniającą czynniki prognostyczne w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów.

Wyniki dla ramienia terapeutycznego gp100 pochodzące z badania *Hodi 2010* są zgodne z krzywą przeżycia uzyskaną z użyciem algorytmu Korn et al. 2008. Natomiast dla populacji pacjentów otrzymujących w badaniu *Hodi 2010* ipilimumab oczekiwana krzywa przeżycia skonstruowana z wykorzystaniem algorytmu Korn et al. 2008 znacząco różni się od krzywej przeżycia uzyskanej w badaniu *Hodi 2010* dla tej populacji pacjentów. Wyniki uzyskane w badaniu *Hodi 2010* świadczą o korzyści klinicznej w postaci dłuższego przeżycia pacjentów leczonych ipilimumabem w stosunku do oczekiwanej długości przeżycia.

Rycina 2.
Obserwowana (czarna) oraz przewidywana (czerwona) krzywa przeżycia pacjentów analizowanych w badaniu *Hodi 2010* [3]



linia czarna – obserwowane przeżycie całkowite (OS); linia czerwona – oczekiwane przeżycie całkowite (OS)

Nielinearny model *mixed effect* został wykorzystany przez *Wada et al.* do przeprowadzenia meta-analizy oceniającej efekt kliniczny gp100 w porównaniu do historycznych grup kontrolnych (badania kliniczne fazy III) po uwzględnieniu czynników prognostycznych sprecyzowanych w algorytmie Korn et al. 2008. Poza oceną efektywności klinicznej szczepionki gp100 wykorzystany model oszacowywał także zmienność pomiędzy badaniami klinicznymi oraz potencjalne błędy w przewidywaniach algorytmu Korn et al. 2008 i wyników uzyskanych w badaniach klinicznych. Jednym z wyzwań związanych z analizą porównawczą jest heterogeniczność populacji pacjentów analizowanych w różnych badaniach. W metaanalizie *Wada et al.* charakterystyki wyjściowe

pacjentów analizowanych w wybranych badaniach III fazy przeprowadzonych w przeszło 10-letnim okresie były do siebie zbliżone [3].

Wyniki uzyskane z analizy wykazały, iż OS w grupie pacjentów otrzymujących gp100 nie różniła się znacząco od efektu przeżycia obserwowanego dla danych historycznych ($p = 0,58$). Oszacowany błąd w modelu Korn *et al.* 2008 również nie był znaczący statystycznie ($p = 0,35$). Heterogeniczność pomiędzy analizowanymi badaniami klinicznymi została oszacowana na 0,19, co oznacza, że zmienność w oszacowaniu ryzyka względnego pomiędzy badaniami wynosi 19%.

Przeprowadzona analiza wykazała, że gp100 nie różni się w porównaniu do historycznych grup kontrolnych w zakresie braku korzyści w przeżyciu całkowitym u pacjentów z czerniakiem zaawansowanym. Obserwowany efekt leczenia gp100 pokrywa się z oczekiwaną krzywą przeżycia związaną z obecnymi opcjami terapeutycznymi o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

Analiza wykazała, że krzywa przeżycia opracowana na podstawie wyników dotyczących pacjentów leczonych gp100, po uwzględnieniu czynników prognostycznych jest identyczna z krzywymi przeżycia uzyskanymi dla pacjentów leczonych historycznymi opcjami terapeutycznymi.

[REDACTED]

Należy mieć na uwadze, iż metaanaliza Wada *et al.* 2011 dostępna jest jedynie w formie posteru konferencyjnego, a zatem nie jest możliwe przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności opracowania.

6.1.2. Charakterystyka badania

Badanie Hodi 2010 było pierwotną wielośrodkową próbą kliniczną III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W badaniu zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją wg stopnia zaawansowania nowotworu (wg cechy M) oraz wcześniejszego leczenia interleukiną 2 (IL-2). Badanie obejmowało *screening*, fazę indukcji, fazę reindukcji oraz *follow-up*.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio: ipilimumab w monoterapii, gp100 w monoterapii oraz ipilimumab w skojarzeniu z gp100, a procedura dotycząca zastosowanego leczenia była utrzymana w tajemnicy przed pacjentami włączonymi do badania, badaczami, personelem placówek medycznych, w których podawany był lek. Stronę niez zaślepioną stanowili farmaceuci oraz sponsor badania, w celu umożliwienia ciągłego monitorowania bezpieczeństwa zastosowanej opcji terapeutycznej.

Według klasyfikacji doniesień naukowych oceniana próba kliniczna jest badaniem eksperymentalnym (*podtyp II A*), w którym uwzględniono informacje dotyczące utraty pacjentów z leczenia. Włączone do analizy badanie otrzymało 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż charakteryzuje się wysoką wiarygodnością.

Według autorów niniejszego przeglądu analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności badanej interwencji, natomiast nie została zachowana w ocenie bezpieczeństwa. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

W tabeli poniżej przedstawiono krótką charakterystykę włączonego do analizy badania.

Tabela 5.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Hodi 2010)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadał
Hodi 2010	Hodi 2010 Protokół badania	125	+	+(2)	zachowana w ocenie skuteczności [^]	5

* Dotyczy ośrodków rozmieszczonych na terenie 13 krajów w Ameryce Północnej, Południowej, Europie i Afryce.
[^]W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

6.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w badaniu *Hodi 2010*.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (Hodi 2010)

Badanie	Hodi 2010 (ITIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; • wcześniejsza linia leczenia z użyciem jednego lub kilku z leków: dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna, IL-2; • wiek powyżej 18 lat; • oczekiwane przeżycie ≥ 4 miesiące; • stopień sprawności wg ECOG w zakresie: 0*-1[^]; • pozytywny status HLA-A*0201; • prawidłowa funkcja układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek; • brak leczenia systemowego w ciągu 28 dni poprzedzających włączenie do badania.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od choroby nowotworowej krótszy niż 5 lat (wyjątek: leczony i wyleczony rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego lub leczony nowotwór <i>in situ</i> szyjki macicy, piersi lub pęcherza moczowego); • pierwotny czerniak oka; • wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-CTLA-4 lub szczepionkami antynowotworowymi; • choroby autoimmunologiczne; • aktywne, nieleczone przerzuty do centralnego systemu nerwowego; • ciąża lub laktacja; • współtowarzyszące leczenie z użyciem leków przeciwnowotworowych lub immunosupresantów; • długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów.

*Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania czynności sprzed choroby bez ograniczeń;
[^]Ograniczenie sprawności, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej lub siedzącej pracy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Hodi 2010* została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Hodi 2010*

Parametr		<i>Hodi 2010</i>		
		IPI+PL	gp100+PL	IPI+gp100
Liczebność populacji		137	136	403
Wiek, średnia w latach		56,8	57,4	55,6
Mężczyźni, n (%)		81 (59,1)	73 (53,7)	247 (61,3)
Kobiety, n (%)		56 (40,9)	63 (46,3)	156 (38,7)
Stopień sprawności ogólnej wg ECOG, n (%)	0	72 (52,6)	70 (51,5)	232 (57,6)
	1	64 (46,7)	61 (44,9)	166 (41,2)
	2	1 (0,7)	4 (2,9)	4 (1,0)
	3	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
	nieznany	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
Stopień zaawansowania czerniaka wg cechy M [^] , n* (%)	M0	1 (0,7)	4 (2,9)	5 (1,2)
	M1a	14 (10,2)	11 (8,1)	37 (9,2)
	M1b	22 (16,1)	23 (16,9)	76 (18,9)
	M1c	100 (73,0)	98 (72,1)	285 (70,7)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	84 (61,3)	81 (59,6)	252 (62,5)
	> górnej granicy normy	53 (38,7)	52 (38,2)	149 (37,0)
	nieznany	0 (0)	3 (2,2)	2 (0,5)
Przerzuty do mózgu, n (%)	ogółem	15 (10,9)	21 (15,4)	46 (11,4)
	leczeni wcześniej w ramach badania klinicznego	15 (10,9)	20 (14,7)	42 (10,4)
	wcześnie leczone	15 (10,9)	19 (14,0)	39 (9,7)
Liczba pacjentów wcześniej leczonych z powodu choroby przerzutowej, n (%)		137 (100,0)	136 (100,0)	403 (100,0)
Liczba pacjentów leczonych wcześniej IL-2		32 (23,4)	33 (24,3)	89 (22,1)

^Oznacza przerzuty odległe w klasyfikacji TNM.

Do badania włączono ogółem 676 pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania. Zostali oni losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych w stosunku 3:1:1,

otrzymujących odpowiednio: ipilimumab oraz szczepionkę gp100 (403 pacjentów), ipilimumab plus placebo (137 pacjentów) oraz szczepionkę gp100 plus placebo (136 pacjentów). Leki podawano co 3 tygodnie, łącznie zaprojektowano przyjęcie przez pacjentów 4 dawek leku.

Do badania *Hodí 2010* włączono jedynie pacjentów z pozytywnym statusem HLA-A*0201 ze względu na możliwość przydzielenia pacjentów do grupy traktowanej szczepionką gp100. W publikacji "*Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials*" (Wołchok et al. 2010) wykazano, iż status HLA-A*0201 nie wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu. Zatem można stwierdzić, że uzyskane w badaniu *Hodí 2010* wyniki można odnieść do populacji generalnej – pacjentów zarówno z pozytywnym, jak i negatywnym statusem HLA-A*0201.

242 pacjentów z grupy IPI+gp100, 88 pacjentów z grupy IPI oraz 78 pacjentów leczonych jedynie szczepionką otrzymało wszystkie 4 dawki ipilimumabu lub placebo. Najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia była progresja choroby.

6.1.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Hodí 2010*.

Tabela B.
Charakterystyka interwencji (*Hodí 2010*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku
<i>Hodí 2010</i>	IPI	IPI w dawce 3 mg/kg mc. podawany w postaci 90 – minutowej infuzji dożylniej w czterech dawkach co 3 tygodnie + PL	IPI dożylnie PL podskórnice
	gp100	gp100: 1 mg (210M) w prawe udo i 1 mg (288V) w lewe udo + PL	gp100 podskórnice PL dożylnie
	IPI+gp100	IPI w dawce 3 mg/kg mc. podawany w postaci 90 – minutowej infuzji dożylniej w czterech dawkach co 3 tygodnie + gp100: 1 mg (210M) w prawe udo i 1 mg (288V) w lewe udo	IPI dożylnie gp100 podskórnice

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali poddani losowej alokacji do trzech grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio: ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała oraz placebo, szczepionkę gp100 i placebo, ipilimumab oraz szczepionkę.

Ipilimumab podawany był w postaci 90–minutowej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, ogółem 4 dawki (faza indukcji). W grupie leczonej jedynie szczepionką pacjenci otrzymywali 90–minutowe infuzje dożylnie placebo. Pacjentom otrzymującym szczepionkę podawano dwa rodzaje peptydów: gp100:209–217(210M) i gp100:280–288(288V) w postaci emulsji z niekompletnym adjuwantem Freund'a. Każdy z pacjentów grupy gp100 oraz IPI+gp100 otrzymywał: gp100:209–217(210M) w dawce 1 mg w postaci iniekcji w prawe udo oraz gp100:280–288(288V) również w dawce 1 mg

w postaci iniekcji w lewe udo. Pacjentom z grupy IPI wykonywano analogiczne iniekcje z użyciem placebo.

Iniekcje wykonywane były natychmiast po infuzji ipilimumabu lub placebo.

Faza screeningu zdefiniowana została jako okres do 35 dni od czasu otrzymania od pacjenta zgody na udział w badaniu do czasu rozpoczęcia leczenia. Faza indukcji rozpoczynała się wraz z podaniem pierwszej dawki leku (tydzień 1, dzień 1) i była kontynuowana aż do wizyty 5 (tydzień 10, dzień 64) kiedy to podawano ostatnią, 4 dawkę leku.

Pacjentom, u których zdiagnozowano nowe ogniska chorobowe lub stwierdzono powiększenie się zmian już istniejących przed 12 tygodniem badania umożliwiono leczenie dodatkowymi lekami w celu zakończenia fazy indukcji.

Faza *follow-up* w przypadku pacjentów bez objawów wczesnej progresji rozpoczynała się w 12 tygodniu badania. Stan zdrowia pacjentów ze stabilizacją choroby lub, u których stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie był ponownie oceniany w 16 tygodniu badania, a jeśli efekt się utrzymywał również w 24 tygodniu. Poprawa stanu zdrowia stwierdzona podczas wizyty w tygodniu 16 lub 24 wymagała potwierdzenia odpowiednio w tygodniu 20 lub 28. Kolejne wizyty podczas fazy *follow-up* odbywały się co 3 miesiące.

Pacjenci ze stabilizacją choroby trwającą ≥ 3 miesiące lub całkowitą/częściową odpowiedzią na leczenie, u których stwierdzono progresję choroby mieli możliwość kontynuowania leczenia przydzielonym schematem (faza reindukcji). Do fazy reindukcji włączono ogółem 40 pacjentów, w tym 9 z grupy IPI, 2 z grupy gp100 i 29 z grupy IPI+gp100.

Pacjenci, u których podczas okresu *follow-up* stwierdzono progresję choroby byli monitorowani telefonicznie, w celu oceny przeżycia całkowitego. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie przyjęli żadnej dawki leku.

6.2. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności ocenianej interwencji przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, poddanych losowej alokacji do grup terapeutycznych (populacja ITT). Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności ocenianym w badaniu *Hod1 2010* było przeżycie całkowite (OS – *overall survival*). Okres obserwacji wynosił 55 miesięcy, z medianą czasu obserwacji dla oceny przeżycia całkowitego wynoszącą: 27,8 miesiąca w grupie IPI, 17,2 miesiąca dla grupy gp100 i 21 miesięcy dla grupy IPI+gp100.

Ze względu na fakt, iż celem analizy jest ocena efektywności klinicznej ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 jako „reprezentanta” innych opcji terapeutycznych w czerniaku zaawansowanym zdecydowano o pominięciu wyników dla ramienia terapeutycznego: IPI+gp100.

Ze względu na małą liczbę pacjentów, którzy otrzymali reindukcję ipilimumabu (8 pacjentów, w grupie ipilimumabu oraz 1 pacjent w grupie gp100) analizę statystyczną przeprowadzono jedynie dla fazy leczenia indukcyjnego.

Tabela 9.
Hazard względny wystąpienia zgonu oraz progresji choroby; IPI vs gp100 (Hodi 2010)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana m-ce [^] (95% CI)	Hazard względny* (95% CI)	p*
Hodi 2010 (II A)	Przeżycie całkowite (OS)	IPI	137	10,1 (8,0; 13,8)	0,66 (0,51; 0,87)	0,003
		gp100	136	6,4 (5,5; 8,7)		
	Przeżycie bez progresji	IPI	137	2,86 (2,76; 3,02)	0,64	<0,001
		gp100	136	2,76 (2,73; 2,83)		

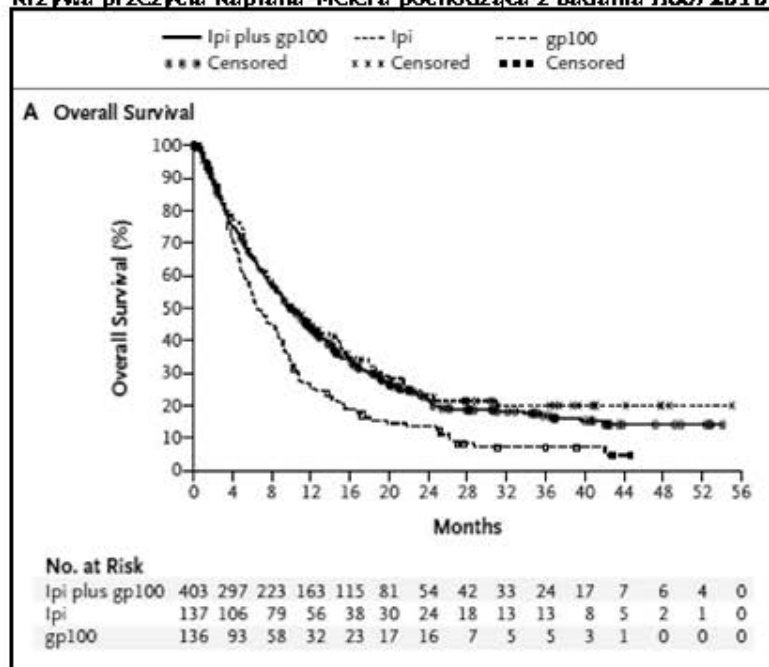
[^]Mediana przeżycia w miesiącach dla punktu końcowego: przeżycie całkowite; Mediana przeżycia bez progresji choroby dla punktu końcowego: progresja.

*Dane zaczerpnięte z publikacji Hodi 2010.

Hazard względny wystąpienia zgonu ogółem wynosi 0,66 (95% CI: 0,51; 0,87), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych ipilimumabem odnotowano 44% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących gp100. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IPI.

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera, obrazującą przeżycie całkowite populacji ITT, pochodzącą z publikacji Hodi et al., 2010.

Rycina 3.
Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera pochodząca z badania Hodi 2010



Okolo 4 miesiaca po rozpoczeciu leczenia przebieg krzywych przezycia dla ipilimumabu oraz dla gp100 zaczyna sie znacaco roznic. Niniejsze opoznienie w obserwowanej roznicy jest zwiazane z immunologiczna odpowiedzia przeciwnowotworowa, ktorej aktywacja wymaga czasu. Okolo

24 miesiąca krzywa przeżycia dla ipilimumabu osiąga plateau. Jak przedstawiono w tabeli 10 przeżycie 24-miesięczne w grupie IPI wynosi 3,5%, natomiast w grupie gp100 13,7%. Stosowanie ipilimumabu istotnie poprawia 24-miesięczne przeżycie w porównaniu do stosowania gp100 (ARD = 9%, $p = 0,04$). Efekt plateau został także przedstawiony w badaniach II fazy oceniających efektywność kliniczną ipilimumabu [Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie TJ, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ and Lebbe C. *Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol* 11: 155-164, 2010.; Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Schadendorf D, de Pril V, Heller K, Chen TT, Ibrahim R, Hoos A, O'Day SJ. *Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immun.* 2010;10:9.; Schmidt H, Hamid O, Nissan A, Guida M, Aamdal S, Hansson J, Ridolfi R, Berman D and Chasalow SD. *Identification of tumor biopsy markers as potential predictors of ipilimumab clinical activity in patients with advanced melanoma. Eur J Cancer Suppl* 7: 577, 2009.]. Analizując przedstawione powyżej wyniki należy mieć na uwadze fakt, iż populację włączoną do badania *Hodf 2010* stanowili pacjenci z czerniakiem zaawansowanym po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.

Przedstawiony w publikacji *Hodf 2010* hazard względny wystąpienia progresji choroby wynosił 0,64, co oznacza, że w grupie IPI nastąpiła 36% redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą gp100. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ipilimumabu.

W badaniu *Hodf 2010* przedstawiono liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe: zgon, 12-miesięczne przeżycie, 18-miesięczne przeżycie, 24-miesięczne przeżycie oraz odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, częściowa, stabilizacja choroby oraz progresja). Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w 12 tygodniu badania. W przypadku stwierdzenia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby ponownej oceny stanu zdrowia dokonywano w 16 i 24 tygodniu, a następnie co 3 miesiące.

Szczegółowe dane wraz z obliczonymi ilorazami szans wystąpienia analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Dla istotnych statystycznie punktów końcowych obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT (*number-needed-to-treat*).

Tabela 10.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zgonu, przeżycia 12-, 18-, 24-miesięcznego, odpowiedzi na leczenie; IPI vs gp100 (Hodf 2010)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB/RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	
Całkowite przeżycie (OS)	zgon	IPI	137	100 (73,0)	0,39 (0,19; 0,76)	0,83 (0,73; 0,94)	7 (5; 20)
		gp100	136	119 (87,5)			
	12-miesięczne przeżycie	IPI	137	63 (45,6)	2,46 (1,43; 4,24)	1,79 (1,28; 2,52)	5 (4; 12)
		gp100	136	35 (25,3)			
	18-miesięczne	IPI	137	46 (33,2)	2,62 (1,42; 4,91)	2,08 (1,34; 3,26)	6 (4; 14)
		gp100	136	35 (25,3)			

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB/RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
	przeżycie	gp100	136	22 (16,3)	1,88 (0,96; 3,72)	-	-
	24- miesięczne przeżycie	IPI	137	32 (23,5)			
		gp100	136	19 (13,7)			
Najlepsza odpowieź z na leczenie	Całkowita	IPI	137	2 (1,5)	7,39 (0,46; 118,75)**	-	-
		gp100	136	0			
	Częściowa	IPI	137	13 (9,5)	7,02 (1,53; 64,98)	6,45 (1,67; 25,31)	13 (7; 34)
		gp100	136	2 (1,5)			
	Stabilizacja choroby	IPI	137	24 (17,5)	2,01 (0,93; 4,51)	-	-
		gp100	136	13 (9,6)			
	Progresja	IPI	137	70 (51,1)	0,55 (0,33; 0,92)	0,78 (0,63; 0,96)	7 (4; 39)
		gp100	136	89 (65,4)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Obliczono metodą Peto.

Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla punktów końcowych: zgon, 12- oraz 18-miesięczne przeżycie, częściowa odpowiedź na leczenie oraz progresja choroby.

Iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,39 (95% CI: 0,19; 0,76) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść ipilimumabu. Oznacza to, iż szansa wystąpienia zgonu w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem stanowi 39% tej szansy w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100. Obliczony parametr RR wynosi 0,83 (95% CI: 0,73; 0,94). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ipilimumabu. Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w grupie IPI stanowi 89% tego prawdopodobieństwa w grupie gp100. Parametr NNT wynoszący 7 (95% CI: 5; 20) oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ipilimumabem zamiast szczepionką gp100 uda się uniknąć jednego przypadku zgonu.

Obliczony przez autorów przeglądu iloraz szans 12- oraz 18-miesięcznego przeżycia wynosi odpowiednio 2,46 (95% CI: 1,43; 4,24) oraz 2,62 (95% CI: 1,42; 4,91). Uzyskane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść ipilimumabu, co oznacza iż szansa przeżycia 12 i 18 miesięcy w grupie IPI jest odpowiednio 2,46 i 2,62 razy większa od analogicznej szansy w grupie gp100. Korzyść względna wynosi 1,79 (95% CI: 1,28; 2,52) dla 12-miesięcznego przeżycia oraz 2,08 (95% CI: 1,34; 3,26) dla 18-miesięcznego przeżycia. Obliczony parametr wykazuje istotność statystyczną na korzyść ipilimumabu. Oznacza to, iż prawdopodobieństwo przeżycia 12 i 18 miesięcy w grupie IPI jest odpowiednio 1,79 i 2,08 razy większe niż w grupie gp100. Parametry NNT obliczone dla analizowanych punktów końcowych wynoszą: 5 (95% CI: 4; 12) dla 12-miesięcznego przeżycia oraz 6 (95% CI: 4; 14) dla 18-miesięcznego przeżycia. Oznacza to, iż lecząc odpowiednio 5 i 6 pacjentów ipilimumabem zamiast szczepionką gp100 można się spodziewać jednego dodatkowego przypadku przeżycia 12 i 18 miesięcy.

Iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie obliczony przez autorów opracowania wynosi 7,02 (95%CI: 1,53; 64,98) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy IPI. Szansa wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem jest 7,02 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100. Obliczona przez autorów niniejszego przeglądu korzyść względna wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wynosi 6,45 (95% CI: 1,67; 25,31) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ipilimumabu. Zatem prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie IPI jest 6,45 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie gp100. Parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 7; 34) co oznacza, iż lecząc 13 pacjentów ipilimumabem zamiast gp100 można się spodziewać jednego dodatkowego przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie.

Parametr OR wystąpienia progresji choroby wynosi 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) i jest istotny statystycznie na korzyść ipilimumabu. Oznacza to, iż szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IPI stanowi 55% analogicznej szansy w grupie gp100. Obliczony parametr RR wynosi 0,78 (95% CI: 0,63; 0,96) i również wykazuje istotność statystyczną na korzyść ipilimumabu. Zatem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie IPI stanowi 78% tego prawdopodobieństwa w grupie gp100. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 39), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ipilimumabem zamiast gp100 uda się uniknąć jednego przypadku progresji choroby.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby) przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (IPI vs gp100).

W publikacji *Hodž 2010* przedstawiono informacje odnoszące się do średniej liczby miesięcy do uzyskania odpowiedzi w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Średni czas do uzyskania odpowiedzi w miesiącach; IPI vs gp100 (Hodž 2010)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia liczba miesięcy do uzyskania odpowiedzi (SD*)	Różnica średnich
Czas do uzyskania odpowiedzi	IPI	137	3,18 (2,54*)	0,44 (-0,32; 1,20)
	gp100	136	2,74 (3,72*)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średnia liczba miesięcy do uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych ipilimumabem wynosiła 3,18 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100 2,74 miesiąca. Obliczona różnica średnich wynosi 0,44 (95% CI: -0,32; 1,20), uzyskany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów w fazie reindukcji. Ze względu na małą liczbę pacjentów uwzględnionych w fazie reindukcji nie dokonano analizy statystycznej poniższej przedstawionych danych.

Tabela 12.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe (Hodi 2010)

Punkt końcowy		Interwencja		
		IPI (N=137)	gp100 (N=136)	IPI+gp100 (N=403)
Faza reindukcji				
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	Całkowita	1/8 (12,5)	0 (0)	0 (0)
	Częściowa	2/8 (25,0)	0 (0)	3/23 (13,0)
	Stabilizacja choroby	3,8 (37,5)	0 (0)	12/23 (52,2)
	Progresa choroby	2/8 (25,0)	1/1 (100,0)	8/23 (34,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

^NR-nie osiągnięto.

#Punkt końcowy nie był oceniany w przypadku 143 pacjentów (33 nie otrzymało żadnej dawki leku, u 110 nie oceniano guza w *baseline* lub w 12 tygodniu badania).

Największy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (10,9%) lub stabilizacją choroby (17,5%) zarejestrowano w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii. U 9 pacjentów z ww. grupy odpowiedź na leczenie utrzymywała się co najmniej 2 lata.

Pośród 31 pacjentów poddanych leczeniu ipilimumabem w fazie reindukcji (w monoterapii lub w skojarzeniu z gp100) częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 21 z nich.

Ponadto Firma Zlecająca dostarczyła wyniki dodatkowej analizy dla punktu końcowego – średnie przeżycie całkowite (*mean overall survival*). Analiza przeprowadzona na podstawie wyników z badania Hodi 2010 wykazała wydłużenie średniego przeżycia o 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących ipilimumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących szczepionkę gp100 (Aneks: Analiza korzyści klinicznej i ekonomicznej terapii ipilimumabem na tle innych leków onkologicznych).

Ocena jakości życia (ang. *health-related quality of life*)

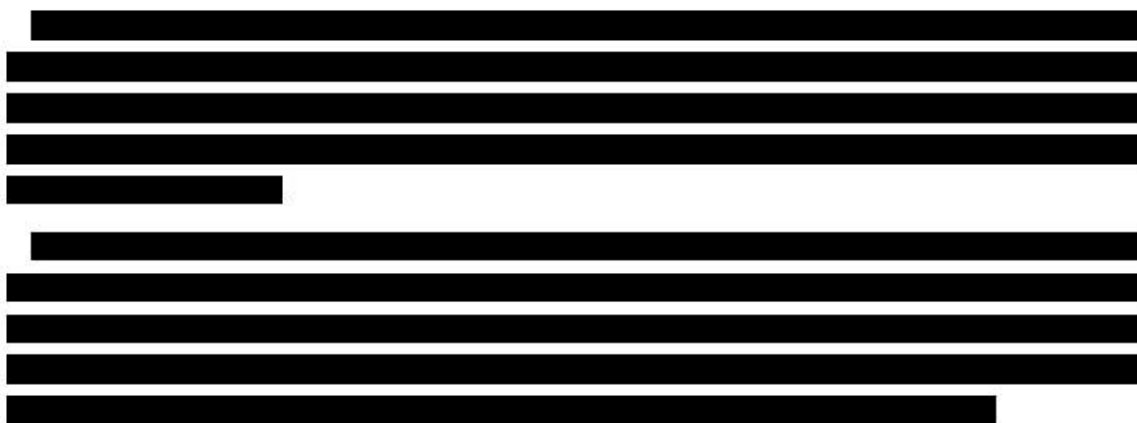
Table with redacted content (blacked out).

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



6.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowanej opcji terapeutycznej analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 643 pacjentów).

Informacje dotyczące działań niepożądanych były zbierane w okresie, do co najmniej 70 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku albo do ustąpienia lub ustabilizowania się objawów niepożądanych. Szczegółowe informacje na temat zarejestrowanych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie trwania badania. Dla punktów końcowych, których częstość występowania różniła się w istotny statystycznie sposób pomiędzy analizowanymi grupami obliczono dodatkowo parametr NNH (*number needed to harm*).

Tabela 14.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorzem szans wystąpienia działań niepożądanych; IPI vs gp100 (Hadi 2010)

Działania niepożądane	Stopień na silenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Ogółem	ogółem	IPI	131	127 (96,9)	0,99 (0,18; 5,45)	-
		gp100	132	128 (97,0)		
	stopień 3	IPI	131	49 (37,4)	0,86 (0,51; 1,46)	-
		gp100	132	54 (40,9)		
	stopień 4	IPI	131	11 (8,4)	1,42 (0,50; 4,21)	-
		gp100	132	8 (6,1)		
Związane z podawanym lekiem	ogółem	IPI	131	105 (80,2)	1,09 (0,57; 2,07)	-
		gp100	132	104 (78,8)		
	stopień 3	IPI	131	25 (19,1)	1,84 (0,88; 3,96)	-

Działania niepożądane	Stopień na silenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	stopień 4	gp100	132	15 (11,4)	11,52 (0,94; ∞) ^	-
		IPI	131	5 (3,8)		
		gp100	132	0		
Biegunka	ogółem	IPI	131	43 (32,8)	1,99 (1,10; 3,66)	8 (5; 41)
		gp100	132	26 (19,7)		
	stopień 3	IPI	131	7 (5,3)	7,40 (0,92; 335,78)	-
		gp100	132	1 (0,8)		
Nudności	ogółem	IPI	131	46 (35,1)	0,83 (0,49; 1,42)	-
		gp100	132	52 (39,4)		
	stopień 3	IPI	131	3 (2,3)	1,01 (0,13; 7,67)	-
		gp100	132	3 (2,3)		
Zaparcia	ogółem	IPI	132	27 (20,6)	0,75 (0,40; 1,38)	-
		gp100	131	34 (25,8)		
	stopień 3	IPI	132	3 (2,3)	3,07 (0,24; 162,39)	-
		gp100	131	1 (0,8)		
Wymioty	ogółem	IPI	132	31 (23,7)	1,10 (0,59; 2,04)	-
		gp100	131	29 (22,0)		
	stopień 3	IPI	132	3 (2,3)	1,01 (0,13; 7,67)	-
		gp100	131	3 (2,3)		
Ból brzucha	ogółem	IPI	131	20 (15,3)	0,90 (0,44; 1,84)	-
		gp100	132	22 (16,7)		
	stopień 3	IPI	131	2 (1,5)	0,33 (0,03; 1,87)	-
		gp100	132	6 (4,5)		
Zmęczenie	ogółem	IPI	131	55 (42,0)	1,61 (0,94; 2,75)	-
		gp100	132	41 (31,1)		
	stopień 3	IPI	131	9 (6,9)	2,36 (0,64; 10,73)	-
		gp100	132	4 (3,0)		
Utrata apetytu	ogółem	IPI	131	35 (26,7)	1,29 (0,71; 2,38)	-
		gp100	132	29 (22,0)		

Działania niepożądane	Stopień na silenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	stopień 3	IPI	131	2 (1,5)	0,67 (0,05; 5,93)	-
		gp100	132	3 (2,3)		
	stopień 4	IPI	131	0	0,14 (0,003; 6,87) ^{^^}	-
		gp100	132	1 (0,8)		
Gorączka	ogółem	IPI	131	16 (12,2)	0,66 (0,31; 1,38)	-
		gp100	132	23 (17,4)		
	stopień 3	IPI	131	0	0,14 (0,01; 2,18) ^{^^}	-
		gp100	132	2 (1,5)		
Ból głowy	ogółem	IPI	131	19 (14,5)	1,01 (0,48; 2,13)	-
		gp100	132	19 (14,4)		
	stopień 3	IPI	131	3 (2,3)	1,01 (0,13; 7,67)	-
		gp100	132	3 (2,3)		
Kaszel	ogółem	IPI	132	21 (16,0)	1,21 (0,58; 2,55)	-
		gp100	131	18 (13,6)		
Duszność	ogółem	IPI	131	19 (14,5)	0,73 (0,36; 1,46)	-
		gp100	132	25 (18,9)		
	stopień 3	IPI	131	4 (3,1)	0,66 (0,13; 2,87)	-
		gp100	132	6 (4,5)		
	stopień 4	IPI	131	1 (0,8)	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-
		gp100	132	0		
Anemia	ogółem	IPI	131	15 (11,5)	0,61 (0,28; 1,30)	-
		gp100	132	23 (17,4)		
	stopień 3	IPI	131	4 (3,1)	0,35 (0,08; 1,21)	-
		gp100	132	11 (8,3)		

[^]Obliczono metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych.

^{^^}Obliczono metodą Peto.

Wśród analizowanych działań niepożądanych jedynie biegunka występowała istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych ipilimumbem. Obliczony iloraz szans wynosi 1,99 (95% CI: 1,10; 3,66) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy gp100. Zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonym ipilimumbem jest 1,99 razy większa od analogicznej szansy w grupie gp100. Obliczony parametr NNH wynosi 8 (95% CI: 5; 41), a zatem lecząc 8 pacjentów ipilimumbem zamiast gp100 można się spodziewać jednego

dotaddkowego przypadku biegunki. Należy podkreślić, że wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane o podłożu immunologicznym.

Tabela 15.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym; IPI vs gp100 (Hodź 2010)

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		Stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR	NNT
Dermatologiczne	Ogółem	ogółem	IPI	131	57 (43,5)	3,85 (2,10; 7,18)	4 (3; 7)
			gp100	132	22 (16,7)		
		stopień 3	IPI	131	2 (1,5)	7,50 (0,47; 120,60)^^^	-
			gp100	132	0		
	Świąd	ogółem	IPI	131	32 (24,4)	2,72 (1,32; 5,83)	8 (5; 22)
			gp100	132	14 (10,6)		
	Wysypka	ogółem	IPI	131	25 (19,1)	4,95 (1,88; 15,24)	7 (5; 15)
			gp100	132	6 (4,5)		
		stopień 3	IPI	131	1 (0,8)	0,16 (0,003; 1,37)	-
			gp100	132	6 (4,5)		
	Bielactwo	ogółem	IPI	131	3 (2,3)	3,07 (0,24; 162,39)	-
			gp100	132	1 (0,8)		
Żołądkowo-jelitowe	Ogółem	ogółem	IPI	131	38 (29,0)	2,43 (1,26; 4,77)	7 (5; 22)
			gp100	132	19 (14,4)		
		stopień 3	IPI	131	10 (7,6)	10,83 (1,49; 473,34)^	15 (8; 41)
			gp100	132	1 (0,8)		
	Biegunka	ogółem	IPI	131	36 (27,5)	2,40 (1,23; 4,78)	8 (5; 25)
			gp100	132	18 (13,6)		
		stopień 3	IPI	131	6 (4,6)	6,29 (0,74; 291,39)	-
			gp100	132	1 (0,8)		
	Zapalenie jelita grubego	ogółem	IPI	131	10 (7,6)	10,83 (1,49; 473,34)	-
			gp100	132	1 (0,8)		
stopień 3		IPI	131	7 (5,3)	15,96 (1,49; ∞)^	-	

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		Stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR	NNT
Endokrynne			gp100	132	0		
			IPI	131	10 (7,6)	5,37 (1,11; 51,12)	17 (9; 80)
	Ogółem	ogółem	gp100	132	2 (1,5)		
			IPI	131	3 (2,3)	7,56 (0,78; 73,33) ^{^^}	-
		stopień 3	gp100	132	0		
			IPI	131	2 (1,5)	7,50 (0,47; 120,60) ^{^^}	-
		stopień 4	gp100	132	0		
			IPI	131	2 (1,5)	1,01 (0,07; 14,10)	-
	Niedoczynność tarczycy	ogółem	IPI	131	2 (1,5)		
			gp100	132	2 (1,5)		
	Niedoczynność przysadki	ogółem	gp100	132	0		
			IPI	131	3 (2,3)	7,56 (0,78; 73,33) ^{^^}	-
		stopień 3	gp100	132	0		
			IPI	131	1 (0,8)	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-
		stopień 4	gp100	132	0		
			IPI	131	1 (0,8)	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-
	Zapalenie przysadki	ogółem	gp100	132	0		
			IPI	131	2 (1,5)	7,50 (0,47; 120,60) ^{^^}	-
		stopień 3	gp100	132	0		
			IPI	131	2 (1,5)	7,50 (0,47; 120,60) ^{^^}	-
	Niewydolność nadnerczy	ogółem	gp100	132	0		
			IPI	131	2 (1,5)	7,50 (0,47; 120,60) ^{^^}	-
	Wzrost poziomu hormonu tyreotropiny	ogółem	gp100	132	0		
			IPI	131	1 (0,8)	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-
	Obniżenie poziomu kortykotropiny	ogółem	gp100	132	0		
			IPI	131	2 (1,5)	7,50 (0,47; 120,60) ^{^^}	-
		stopień 4	gp100	132	0		
			IPI	131	1 (0,8)	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-
0	Ogółem	ogółem	IPI	131	5 (3,8)	0,83 (0,20; 3,37)	-

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR	NNT	
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	stopień 3	gp100	132	6 (4,5)	0,13 (0,01; 1,30) ^{^^}	-	
		IPI	131	0			
	ogółem	gp100	132	3 (2,3)	0,67 (0,05; 5,93)	-	
		IPI	131	2 (1,5)			
	Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	ogółem	gp100	132	3 (2,3)	0,51 (0,05; 4,99) ^{^^}	-
			IPI	131	1 (0,8)		
	Zapalenie wątroby	ogółem	gp100	132	0	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-
			IPI	131	1 (0,8)		
	Inne	ogółem	gp100	132	3 (2,3)	2,06 (0,43; 13,00)	-
			IPI	131	6 (4,6)		
		stopień 3	gp100	132	1 (0,8)	1,01 (0,06; 16,20)	-
			IPI	131	1 (0,8)		
stopień 4		gp100	132	0	7,45 (0,15; 375,25) ^{^^}	-	
		IPI	131	1 (0,8)			

[^]Obliczono metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych.

^{^^}Obliczono metodą Peto.

Do działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, których częstość występowania pomiędzy grupami różniła się w sposób istotny statystycznie należą: działania niepożądane dermatologiczne ogółem, świąd, wysypka, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem w stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nasilenia 3, biegunka ogółem oraz działania niepożądane endokrynne ogółem. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania.

Ilorazy szans wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych ogółem, świądu oraz wysypki wynoszą odpowiednio: 3,85 (95% CI: 2,10; 7,18), 2,72 (95% CI: 1,32; 5,83) oraz 4,95 (95% CI: 1,88; 15,24). Uzyskane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy gp100. Zatem szansa wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych, świądu oraz wysypki jest odpowiednio 3,85, 2,72 oraz 4,95 razy większa w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem niż w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100. Parametry NNH wynoszą: 4 (95% CI: 3; 7) dla dermatologicznych działań niepożądanych ogółem, 8 (95% CI: 5; 22) dla świądu oraz 7 (95% CI: 5; 15) dla wysypki. Zatem lecząc 4, 8 oraz 7 pacjentów ipilimumabem zamiast

szczepionką gp100 można się spodziewać wystąpienia odpowiednio: dodatkowego dermatologicznego działania niepożądanego, świądu oraz wysypki.

Obliczone przez autorów opracowania ilorazy szans wystąpienia ocenianych punktów końcowych wynoszą odpowiednio: 2,43 (95% CI: 1,26; 4,77) dla żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych ogółem, 10,83 (95% CI: 1,49; 473,34) dla żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia oraz 2,40 (95% CI: 1,23; 4,78) dla biegunki. A zatem szansa wystąpienia analizowanych działań niepożądanych jest 2,43 (żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem), 10,83 (żołądkowo-jelitowe działania niepożądane w 3 stopniu nasilenia) oraz 2,40 (biegunka) razy większa w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab niż otrzymujących szczepionkę gp100. Parametry NNH wynoszą: 7 (95% CI: 5; 22) dla żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych ogółem, 15 (95% CI: 8; 41) dla żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia oraz 8 (95% CI: 5; 25) dla biegunki. Zatem lecząc 7, 15 oraz 8 pacjentów ipilimumabem zamiast szczepionką gp100 można się spodziewać wystąpienia dodatkowego przypadku odpowiednio: żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych ogółem, żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia oraz biegunki.

Iloraz szans wystąpienia endokrynnych działań niepożądanych ogółem wynosi 5,37 (95% CI: 1,11; 51,12) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy IPI. Szansa wystąpienia analizowanych działań niepożądanych jest zatem 5,37 razy większa w grupie ipilimumabu niż w grupie pacjentów otrzymujących gp100. Obliczony parametr NNH jest równy 17 (95% CI: 9; 80), co oznacza, że lecząc 17 pacjentów ipilimumabem zamiast gp100 można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku endokrynnego działania niepożądanego ogółem. Należy jednak podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

	[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest ipilimumab podawany dożylnie poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Ze względu na fakt, iż ipilimumab stanowi przykład innowacyjnej strategii technologicznej, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Yervoy™ w leczeniu pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III i IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

7.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowania preparatu Yervoy™ (ipilimumab) w leczeniu pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III i IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* [2], *Food and Drug Administration* [3] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [4].

W celu identyfikacji badań obserwacyjnych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na rodzaj komparatora.

Przeszukiwanie internetowych baz danych, jak i doniesień ze stron: *EMA* i *FDA* nie przyniosło rezultatu w postaci odnalezienia danych dotyczących oceny bezpieczeństwa badanego leku. Na stronie *FDA* zidentyfikowano jedynie ulotkę rejestracyjną dla ipilimumabu, na której oparto wybór i zakres działań niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu [5].

Na pełną ocenę bezpieczeństwa stosowania leku składają się obok wyników badań przedklinicznych i klinicznych, dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do lecznictwa, czyli wyniki badań epidemiologicznych, obserwacje z monitoringu przypadków zgłaszanych spontanicznie, okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR). Z uwagi na fakt, iż Yervoy™ jest lekiem, który dopiero z dniem 25 marca 2011 r. został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*FDA*) do leczenia pacjentów z nieoperacyjnym i przerzutowym czerniakiem

skóry okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania ww. leku (PSUR) pojawi się dopiero po 6 miesiącach od powyższej daty. Zatem po tym okresie należy uzupełnić i poszerzyć analizę bezpieczeństwa o dodatkowe źródła informacji uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek.

Istotnym jest także fakt, włączenia do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne (*single-arm*, opis przypadków klinicznych), mający na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

7.2.1. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

Działania niepożądane zawarte w ulotce rejestracyjnej [5] pochodzącej ze strony FDA zostały zidentyfikowane w trakcie próby klinicznej z wykorzystaniem leku Yervoy™ podawanego pacjentom z czerniakiem w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania. Badanie to (*Hodi 2010*) zostało włączone do niniejszego przeglądu, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa szczegółowo opisano w rozdziale 5.2.

7.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ipilimumabu w oparciu o badania randomizowane (*Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010*)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono trzy badania randomizowane II fazy (*Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010*), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu w terapii czerniaka zaawansowanego.

Odnalezione badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (nieadekwatna dawka, wskazanie niezgodne z rejestracyjnym – *Weber 2009, Hersh 2010*; brak aktywnego komparatora w badaniu – *Wolchok 2010*), jednakże ze względu na istotne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z ocenianą interwencją zostały ujęte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Table 25.
Charakterystyka badań z randomizacją włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka / typ badania	Kryteria włączenia / wykluczenia	N	Interwencja
Weber 2009 [1] (IIA)	Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo, faza II	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -wiek ≥ 18 lat; -histologicznie lub cytologicznie potwierdzony czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania (za wyjątkiem czerniaka oka); -oczekiwane przeżycie ≥ 4 miesiące; -stopień sprawności wg ECOG ≤ 1; <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -nielezione przerzuty do centralnego systemu nerwowego; -czas wolny od choroby nowotworowej krótszy niż 5 lat (wyjątek: leczone i wyleczone rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy skóry, powierchowy rak pęcherza moczowego lub nowotwór <i>in situ</i> szyjki macicy); -choroby autoimmunologiczne; -przyjmowanie innych badanych leków w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; -wcześniejsza terapia przeciwciałami anty-CTLA4; -immunosupresja; 	115	<p>IPI w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (open-label) oraz:</p> <p>(A) budezonid w dawce 9 mg; (B) placebo;</p> <p>doustnie, 1 × dziennie przez 16 tyg.</p>
Hersh 2010 [6] (IIA)	Prospektywne, faza II, z randomizacją, typu open-label	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -potwierdzony histopatologicznie, nieoperacyjny czerniak z co najmniej 1 mierzalną zmianą; -wiek ≥ 18 lat; -oczekiwane przeżycie ≥ 12 tygodni; -zakończenie wcześniejszej terapii antynowotworowej ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -choroby autoimmunologiczne; -inne nowotwory; 	72	<p>IPI w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie, w 4 cyklach samodzielnie (A) lub w skojarzeniu z dakarbazyną, w dawce 250 mg/m² podawaną w 6 cyklach 5-dniowych (B)</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji chorobyw grupie leczonej IPI w monoterapii możliwość zmiany leczenia na terapię skojarzoną IPI+DTIC (cross-over)</p>

Badanie	Metodyka / typ badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	N	Interwencja
<p>Wolchok 2010 [8] (II A)</p> <p>Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepione, faza II</p>		<p>-chemioterapia, immunoterapia, terapia przeciwciałami anty-CTLA4 w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania;</p> <p>-aktywne infekcje;</p> <p>-zakażenie wirusem HIV, żółtaczkę typu B lub C.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -wiek powyżej 16 lat; -zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; -choroba mierzalna (wg kryteriów WHO); -wcześniejsza terapia lekami przeciwnowotworowymi, z wyjątkiem agonistów CD137 lub modulatorów CTLA4 ; -progresja po całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie; -brak odpowiedzi na leczenie w ciągu ostatnich 12 tygodni; -niecieralancja zastosowanego schematu leczenia; -kompletny zestaw wyników badań obrazowych; -oczekiwane przeżycie ≥ 16 tygodni; -stopień sprawności wg ECOG w zakresie: 0-1; -liczba białych krwinek $\geq 2500/\mu\text{l}$; -absolutna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{l}$; -liczba płytek krwi $> 75\ 000/\mu\text{l}$; -poziom kreatyniny w osoczu $\leq 2,5 \times \text{ULN}^*$; -poziom bilirubiny $\leq 3 \times \text{ULN}^*$ (za wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta); -poziom aminotransferazy asparaginianowej $\leq 3 \times \text{ULN}^*$ u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times \text{ULN}^*$ u pacjentów z przerzutami do wątroby; -negatywny wynik testu na HIV, żółtaczkę typu B i C. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -przerzuty do mózgu; 	217	<p>IPI podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożyłnej w czterech dawkach co 3 tygodnie w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,3 mg/kg mc.; • 3 mg/kg mc.; • 10 mg/kg mc.

Analiza efektywności klicznej ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Badanie	Metodyka / typ badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	N	Interwencja
		<ul style="list-style-type: none"> -choroby autoimmunologiczne; -współwzruszające leczenie z użyciem leków przeciwnowotworowych lub immunosupresantów; -długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów; -wcześniejsza terapia lekami z uwzględnieniem immunoterapii w ciągu ostatnich 30 dni w ramach badań klinicznych; -wcześniejsza terapia z użyciem agonistów CD137 lub modulatorów CTLA4; -pierwotny czerniak oka lub śluzówki; -czas wolny od choroby nowotworowej krótszy niż 5 lat (wyjątek: leczony i wyleczony rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy skóry, powierzchniowy rak pęcherza moczowego lub leczony nowotwór in situ szyjki macicy, piersi lub pęcherza moczowego); -szczipienia przeciwko chorobom infekcyjnym w okresie do 1 miesiąca przed lub po przyjęciu dawki badanego leku; -zabiegi operacyjne (za wyjątkiem resekcji pojedynczych zmian po ocenie stanu zdrowia pacjenta w 12 tygodniu badania); -radioterapia (za wyjątkiem uśmierzania bólu); -przyjmowanie innych leków przeciwnowotworowych w ramach badań klinicznych; -wielkie podstawowe schorzenia, które mogłyby zwiększać ryzyko związane z przyjmowaniem badanego leku; -w przypadku kobiet w wieku rozrodczym brak chęci do stosowania efektywnych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania i w ciągu 8 tygodni od zaprzestania leczenia; -ciąża i okres karmienia; -pozytywny wynik testu ciążowego; -płodni, aktywni seksualnie mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, nie stosujący odpowiedniej metody antykoncepcji. 		

7.2.2.1. Działania niepożądane

W badaniu *Hersh 2010* u 81% włączonych pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem. W grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii działania niepożądane w stopniu ≥ 3 dotyczyły 12,8% pacjentów. W badaniu *Weber 2009* natomiast działania niepożądane związane z leczeniem dotyczyły ponad 90% pacjentów ogółem, większość z tych działań miała podłoże immunologiczne. W badaniu *Walchock 2010* bezpieczeństwo stosowanej opcji terapeutycznej analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 214 pacjentów). Informacje dotyczące działań niepożądanych zbierano przez okres leczenia oraz w czasie do 70 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych rejestrowanych w trzech badaniach przedstawiono w tabelach poniżej.

Table 26.
Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu Weber 2009

Działania niepożądane		Interwencja					
		IPI+BUD (N=58)			IPI+PL (N=57)		
		Ogółem n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)	Ogółem n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Związane z leczeniem		52 (90)	24 (41)	8 (14)	54 (95)	20 (35)	7 (12)
Poważne	o podłożu immunologicznym	47 (81)	17 (29)	7 (12)	48 (84)	15 (26)	7 (12)
	żołądkowo-jelitowe	28 (48)	10 (17)	4 (7)	26 (46)	11 (19)	2 (4)
	hepatologiczne	9 (16)	4 (6)	2 (3)	8 (14)	3 (5)	4 (7)
	endokrynne	5 (9)	2 (3)	1 (2)	6 (11)	3 (5)	0
	skórne	35 (60)	3 (5)	0	39 (68)	0	0
	inne	2 (3)	1 (2)	0	2 (4)	0	1 (2)

BUD-budezonid

Table 27.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła biegunka w stopniu nasilenia 2, 3 lub 4
(Weber 2009)

Stopień nasilenia	Interwencja	
	IPI+BUD (N=58)	IPI+PL (N=57)
Stopień 2, n (%)	11 (19,0)	10 (17,5)
Stopień 3, n (%)	6 (10,3)	10 (17,5)
Stopień 4, n (%)	2 (3,4)	0
Stopień ≥ 2, n (%)	19 (32,7)	20 (35,0)

BUD-budezonid

Table 28.
Najczęściej występujące (u ≥ 10% pacjentów) działania niepożądane za rejestrowane w badaniu
Hersh 2010

Działania niepożądane	Interwencja					
	IPI (N=39)		IPI+DTIC (N=35)		Cross-over (N=13)	
	Stopień 1/2 n (%)	Stopień 3/4 n (%)	Stopień 1/2 n (%)	Stopień 3/4 n (%)	Stopień 1/2 n (%)	Stopień 3/4 n (%)
Ogółem	24 (61,5)	5 (12,8)	23 (65,7)	8 (22,9)	7 (53,8)	2 (15,4)
Nudności	11 (28,2)	0	19 (54,3)	1 (2,9)	3 (23,1)	0
Zmęczenie	10 (25,6)	0	15 (42,9)	2 (5,7)	4 (30,8)	2 (15,4)
Wysypka	10 (25,6)	1 (2,6)	7 (20,0)	1 (2,9)	2 (15,4)	0
Dreszcze	9 (23,1)	0	8 (22,9)	0	1 (7,7)	0
Świąd	9 (23,1)	0	7 (20,0)	0	1 (7,7)	0
Anoreksja	5 (12,8)	0	10 (28,6)	0	1 (7,7)	0
Biegunka	8 (20,5)	0	9 (25,7)	0	0	0
Gorączka	4 (10,3)	0	6 (17,1)	1 (2,9)	0	0
	Stopień 1/4 n (%)		Stopień 1/4 n (%)		Stopień 1/4 n (%)	
O podłożu immunologicznym	ogółem	21 (53,8)	23 (65,7)	4 (30,8)		
	ciężkie	3 (7,7)	6 (17,1)	0		
	poważne	4 (10,3)	5 (14,3)	0		

	żołądkowo-jelitowe	8 (20,5)	10 (28,6)	0
	biegunka	8 (20,5)	9 (25,7)	0
	zapalenie jelita grubego	3 (7,7)	1 (2,9)	0
	skórne i tkanki podskórnej	19 (48,7)	15 (42,9)	4 (30,8)
	wysypka	11 (28,2)	8 (22,9)	2 (15,4)
	świąd	9 (23,1)	7 (20,0)	2 (15,4)
	wysypka ze świądem	2 (5,1)	2 (5,7)	1 (7,7)
	bielactwo	2 (5,1)	2 (5,7)	0
	tysienie	2 (5,1)	0	0

DTIC-dakarbazyne

Tabela 29.
Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu Wolchak 2010

Działania niepożądane		Interwencja					
		IPI 0,3 mg/kg (N=72)		IPI 3 mg/kg (N=71)		IPI 10 mg/kg (N=71)	
		ogółem	stopień 5	ogółem	stopień 5	ogółem	stopień 5
Poważne, n (%)*		26 (36,0)	15 (20,8)	35 (49,3)	14 (19,7)	38 (53,5)	15 (21,1)
Poważne związane z podawanym lekiem, n(%)*		6 (8,3)	0 (0)	13 (18,3)	0 (0)	19 (26,8)	0 (0)
		ogółem	stopień 3/4	ogółem	stopień 3/4	ogółem	stopień 3/4
Powodujące przerwania leczenia, n (%)*	ogółem	9 (12,5)	bd	7 (9,9)	bd	19 (26,8)	bd
	związane z podawanym lekiem	2 (2,8)	2 (2,8)	5 (7,0)	4 (9,9)	11 (15,5)	9 (12,7)
Najczęściej występujące, związane z leczeniem, n (%)*	biegunka	12 (16,7)	0 (0)	18 (25,3)	1 (1,4)	28 (39,4)	10 (14,1)
	nudności	11 (15,3)	0 (0)	13 (18,3)	0 (0)	17 (23,9)	1 (1,4)
	wymioty	6 (8,3)	0 (0)	5 (7,0)	1 (1,4)	10 (14,1)	0 (0)
	gorączka	2 (2,8)	0 (0)	15 (21,1)	1 (1,4)	23 (32,4)	2 (2,8)
	wysypka	3 (4,2)	0 (0)	17 (23,9)	1 (1,4)	16 (22,5)	0 (0)

	zmęczenie	16 (22,2)	1 (1,4)	12 (16,9)	1 (1,4)	16 (22,5)	2 (2,8)
	zapalenie jelita grubego	0 (0)	0 (0)	4 (9,9)	1 (1,4)	4 (9,9)	2 (2,8)
O podłożu immunologicznym, n (%)[*]	ogółem	19 (26,4) [*]	0 (0)	46 (64,9)	5 (7,0)	50 (70,4)	18 (25,4)
	żołądkowo-jelitowe	12 (16,7)	0 (0)	23 (32,4)	2 (2,8)	28 (39,4)	11 (15,5)
	hepatologiczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,8)	2 (2,8)
	endokrynne	0 (0)	0 (0)	4 (5,6)	2 (2,8)	3 (4,2)	1 (1,4)
	skórne	9 (12,5)	0 (0)	32 (45,0)	1 (1,4)	33 (46,5)	3 (4,2)
	inne	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	5 (7,0)	2 (2,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^]O podłożu immunologicznym u $\geq 5\%$ pacjentów, pozostałe działania niepożądane u $\geq 10\%$ pacjentów .

7.2.3. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania nierandomizowane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 5 badań bez randomizacji (Maker 2006, Weber 2008, Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011,), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu w terapii czerniaka zaawansowanego.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę ww. badań.

Table 30.
Charakterystyka badań bez randomizacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka/typ badania	Kryteria włączenia /wykluczenia	N	Interwencja
Maker 2006	Prospektywne, faza I/II	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -czerniak w IV stopniu zaawansowania, z mierzalnymi zmianami; -wiek \geq 16 lat; -oczekiwane przeżycie \geq 6 miesięcy; -stopień sprawności wg ECOG \leq 2; -zakończenie wcześniejszej systemowej terapii antynowotworowej \geq 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania; -negatywny status HLA-A*0201; -absolutna liczba neutrofilii \geq 1500/md; -poziom kreatyniny $<$ 2 mg/dL; -poziom bilirubiny $<$ 1,4 mg/Dl; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -choroby autoimmunologiczne; -aktywne infekcje; -ciąża oraz okres karmienia; -wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-CTLA4; -schorzenie współwyzyszące wymagające systemowej lub miejscowej terapii steroidami. 	46	<p>IPI w dawce 3 mg/kg (A) lub 5 mg/kg (B);</p> <p>W obu grupach stopniowa eskalacja dawki do 9 mg/kg.</p>
Weber 2006	Prospektywne, faza I/II	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania, z co najmniej jedną mierzalną zmianą; -stabilizacja choroby lub progresja bez przerzutów do mózgu; -wiek $>$ 18 lat; -prawidłowa funkcja układu krwiotwórczego, wątroby oraz 	88	<p>IPI w postaci pojedynczej dawki: 7,5; 10; 15 lub 20 mg/kg (A-SD) lub wielokrotne dawki leku: 2,8; 3 lub 5 mg/kg (A-MD) albo wielokrotne dawki 10 mg/kg (B).</p>

Badanie	Metodyka /typ badania	Kryteria włączenia /wykluczenia	N	Interwencja
		nerek; -negatywny wynik testu na HIV, zóbtaczkę typu B i C; -stan sprawności w skali Karnofsky'ego >70%; Kryteria wykluczenia: -aktywne choroby autoimmunologiczne; -uzależnienie od kortykosteroidów; -piewotny czerniak oka; -wcześniejsza terapia ipilimumabem;		
Ku 2010	Prospektywne, faza II	Kryteria włączenia -potwierdzony histopatologicznie czerniak w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania; -niepowodzenie lub nietolerancja co najmniej 1 linii leczenia; -zakończenie wcześniejszej terapii antynowotworowej ≥ 28 dni przed rozpoczęciem badania; -wiek ≥ 18 lat; -stopień sprawności wg ECOG ≤ 2; -prawidłowa funkcja szpiku kostnego i narządów wewnętrznych; -możliwy udział pacjentów z czerniakiem oka lub śluzówki oraz z przerzutami do mózgu; Kryteria wykluczenia -wcześniejsza terapia ipilimumabem lub zakwalifikowanie się do innego trwającego badania z użyciem ipilimumabu;	53	IPI w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach co 3 tygodnie.
OTDay 2010	Prospektywne, faza II	Kryteria włączenia -potwierdzony histopatologicznie, nawrotowy, nieoperacyjny czerniak;	155	IPI w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach co 3 tygodnie.

Badanie	Metodyka /typ badania	Kryteria włączenia /wykluczenia	N	Interwencja
		<ul style="list-style-type: none"> -choroba mierzalna (wg kryteriów WHO); -oczekiwane przeżycie ≥ 16 tygodni; -wiek ≥ 16 lat; -stopień sprawności wg ECOG ≤ 1; -niepowodzenie co najmniej jednej systemowej terapii antynowotworowej z użyciem schematów zawierających: IL-2, dakarbazynę, paklitaksel, karboplatynę, fotemustynę i/lub temozolomid; <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -przerzuty do mózgu; -choroby autoimmunologiczne; -czerniak oka lub śluzówki; -leczenie współtowarzyszące lekami antynowotworowymi lub immunosupresantami; -długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów; -wcześniejsza terapia z użyciem agonistów CD137 lub modulatorów CTLA4. 		
<p>Digiscama 2011</p>	<p>Program rozszerzonego dostępu do leku</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -potwierdzony histopatologicznie czerniak skóry, oka lub śluzówki w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania; -brak alternatywnych metod leczenia; -stopień sprawności wg ECOG ≤ 2; -zakończenie wcześniejszej terapii (chemioterapia, radioterapia, biochemioterapia, immunoterapia, zabieg chirurgiczny) ≥ 28 dni przed rozpoczęciem badania; <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> -inna systemowa terapia antynowotworowa; 	<p>27</p>	<p>IPI w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach, co 3 tygodnie.</p> <p>Możliwość terapii podtrzymującej: IPI w dawce 10 mg/kg co 12 tygodni.</p>

Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Badanie	Metodyka /typ badania	Kryteria włączenia /wykluczenia	N	Interwencja
		<ul style="list-style-type: none"> -choroby autoimmunologiczne; -inne nowotwory; -zakażenie wirusem HIV, zóltaczki typu B lub C; 		

IPI-ipilimumab, DTIC-dakarbazylna.

7.2.3.1. Działania niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych rejestrowanych u pacjentów włączonych do badań *Maker 2006*, *Weber 2008*, *Ku 2010*, *O'Day 2010*, *DiGiacomo 2011* przedstawiono w tabelach poniżej.

Table 31.
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym zarejestrowane u pacjentów włączonych do badania *Maker 2006*

Działania niepożądane	Stopień 1/2 n	Stopień 3/4 n
Ogółem	22	19
Łysienie plackowate	1	0
Zapalenie tęczówki/spojówki	2	1
Artretyzm	2	1
Zapalenie jelita grubego/biegunka	2	6
Zapalenie skóry	13	1
Zapalenie przysadki	0	8
Hipopigmentacja	1	0
Wzrost poziomu aminotransferaz	0	1
Niedoczynność tarczycy	1	0
Kanalikowo-śródmiaższowe zapalenie nerek	0	1

U pacjentów włączonych do badania *Maker 2006* zarejestrowano łącznie 41 przypadków działań niepożądanych związanych z zaburzeniami układu immunologicznego. 19 z nich było w stopniu nasilenia 3 lub 4 (16 pacjentów), natomiast 22 wykazywało 1 lub 2 stopień nasilenia (16 pacjentów).

Table 32.
Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu Weber 2008

Działania niepożądane		Interwencja		
		Grupa A – pojedyncza dawka IPI (N=30)	Grupa A – wielokrotna dawka IPI (N=34)	Grupa B (N=24)
		n* (%)	n* (%)	n* (%)
Stopień 3 lub 4, związane z leczeniem		4 (13,4)	7 (20,6)	6 (25,0)
Związane z leczeniem, stopień 3	ból brzucha	0 (0)	1 (2,9)	1 (4,2)
	tkliwość brzucha	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	niewydolność nadnerczy	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	anemia	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
	anoreksja	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)
	bóle stawów	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)
	ból nowotworowy	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)
	zapalenie jelita grubego	0 (0)	2 (5,9)	1 (4,2)
	odwodnienie	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
	biegunka	0 (0)	3 (8,8)	1 (4,2)
	biegunka krwotoczna	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)
	wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	krew w kale	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	ból kończyn	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)
	wysięk w opłucnej	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
kaszel	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	

Działania niepożądane		Interwencja		
		Grupa A – pojedyncza dawka IPI (N=30)	Grupa A – wielokrotna dawka IPI (N=34)	Grupa B (N=24)
		n* (%)	n* (%)	n* (%)
Związane z leczeniem, stopień 4	wysypka	0 (0)	0 (0)	2 (8,3)
	bielactwo	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
	zapalenie jelita grubego	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	biegunka	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	perforacje przewodu pokarmowego	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)

*Każdy z pacjentów, u którego wystąpiło działanie niepożądane danego typu został uwzględniony tylko raz, wzięto pod uwagę najwyższy stopień nasilenia objawu.

W badaniu *Weber 2008* u 86% pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z przyjmowanym lekiem. Najczęściej rejestrowano wysypkę oraz zmęczenie w stopniu nasilenia 1 lub 2.

Działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 raportowało łącznie u ok. 19% pacjentów włączonych do badania *Weber 2008*. Najczęściej była to biegunka oraz zapalenie jelita grubego.

Table 33.
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u >20% pacjentów włączonych do badania *Ku 2010*

Działania niepożądane	N=51			
	Stopień 1 n (%)	Stopień 2 n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Niewydolność nadnerczy	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Anemia	28 (55)	14 (27)	4 (8)	1 (2)
Zapalenie jelita grubego	0 (0)	1 (2)	3 (6)	1 (2)
Splątanie	0 (0)	0 (0)	3 (6)	1 (2)
Zapalenie spojówek	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Odwodnienie	0 (0)	0 (0)	3 (6)	0 (0)
Biegunka	6 (12)	3 (6)	8 (16)	0 (0)
Duszność	9 (18)	4 (8)	4 (8)	1 (2)

Działania niepożądane	N=51			
	Stopień 1 n (%)	Stopień 2 n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zmęczenie	17 (33)	9 (18)	4 (8)	0 (0)
Niedoczynność tarczycy	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Wzrost poziomu aminotransferazy a laninowej	9 (18)	5 (10)	2 (4)	2 (4)
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	11 (22)	4 (8)	2 (4)	2 (4)
Wzrost poziomu bilirubiny	0 (0)	0 (0)	2 (4)	2 (4)
Wzrost poziomu lipazy	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Infekcje	0 (0)	0 (0)	3 (6)	2 (4)
Leukopenia	10 (20)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Limfopenia	6 (12)	9 (18)	9 (18)	0 (0)
Nudności/wymioty	15 (29)	4 (8)	2 (4)	0 (0)
Neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Ból	10 (20)	8 (16)	2 (4)	0 (0)
Świąd	18 (35)	4 (8)	0	0 (0)
Wysypka	13 (25)	5 (10)	1 (2)	0 (0)
Za krzepica	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Trombocytopenia	1 (2)	2 (4)	2 (4)	1 (2)

Przynajmniej jedno działanie niepożądane związane z układem immunologicznym, w stopniu 3-4 zarejestrowano łącznie u 29% pacjentów badania *Ku 2010*.

Table 34.
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym zarejestrowane w badaniu O'Day 2010

Działania niepożądane	N=155			
	Wszystkie n (%)	Stopień 3-4 n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Ogółem	109 (70)	34 (22)	29 (19)	5 (3,2)
Skórne	76 (49,0)	5 (3,2)	5 (3,2)	0 (0)
Żołądkowo-jelitowe	48 (31,0)	13 (8,4)	12 (7,7)	1 (0,6)
Hepatologiczne	14 (9,0)	11 (7,1)	9 (5,8)	2 (1,3)
Endokrynne	9 (5,8)	2 (1,3)	2 (1,3)	0 (0)
Inne*	9 (5,8)	4 (2,6)	2 (1,3)	2 (1,3)

*Podwyższony poziom lipazy lub amylazy, zapalenie trzustki, ostre zapalenie kłębuszków nerkowych, uszkodzenia wielonarządowe, choroby autoimmunologiczne, artretyzm, zapalenie płuc.

U 84% pacjentów włączonych do badania O'Day 2010 wystąpiły działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem, przy czym w przypadku 28% pacjentów były to działania niepożądane w stopniu 3 lub 4. Najczęściej raportowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Zarejestrowano je u ponad 70% pacjentów.

Table 35.
Najczęściej występujące działania niepożądane zarejestrowane w badaniu DiGiacomo 2011 w zależności od długości leczenia w fazie indukcji

Działania niepożądane	Tydzień 1 N=27		Tydzień 4 N=25		Tydzień 7 N=24		Tydzień 10 N=21	
	Stopień 1/2	Stopień 3/4	Stopień 1/2	Stopień 3/4	Stopień 1/2	Stopień 3/4	Stopień 1/2	Stopień 3/4
Astenia	1	0	4	0	2	0	2	0
Biegunka	0	2	3	0	4	0	2	0
Gorączka	0	0	5	0	3	0	4	0
Ból	1	0	3	0	3	0	1	0
Świąd	1	0	1	0	4	0	0	0
Wysypka	3	0	3	0	1	0	4	0

W trakcie leczenia podtrzymującego zarejestrowano pojedyncze przypadki astenii, biegunki, kaszlu, świądu, niedoczynności tarczycy, dysfagii i wysypki. Większość objawów występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia.

7.2.4. Analiza profilu bezpieczeństwa ipilimumabu w oparciu o opisy przypadków klinicznych (*case reports*)

W poniższym rozdziale przeanalizowano przypadki kliniczne (*case reports*) występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii ipilimumabem u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Tabela 36. Opis działań niepożądanych na podstawie opisów przypadków (case reports)

Próba kliniczna	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Dawkowanie
Akitań 2009 [15] (IV A)	Ciężka neutropenia	42-letnia biała kobieta z zaawansowanym czerniakiem, u której rozwinęła się ciężka neutropenia (stopień 4) po poddaniu leczeniu ipilimumabem.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumabu w dawce 10 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie (4 cykle).
Barnard 2011 [16] (IV A)	Zespół Schwartza-Barttera (zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH)</i>)	75-letnia kobieta z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania poddana leczeniu ipilimumabem. W dwa miesiące po zastosowaniu leczenia wystąpiły u niej poważne bóle głowy, po wykonaniu testów diagnostycznych zidentyfikowano poważną hipernatremię oraz powiększenie przysadki mózgowej. Zdiagnozowano zespół Schwartza-Barttera leczony steroidami oraz płynami hiperosmolarnymi.	<ul style="list-style-type: none"> 3 cykle ipilimumabu w dawce 3 mg/kg masy ciała podane w dniach: 14, 35, 63.
Bhatia 2009 [17] (IV A)	Poważne zaparcia/ Neuropatia jelit	62-letni mężczyzna z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania został włączony do badania klinicznego i otrzymał leczenie ipilimumabem oraz budezonidem. W dwa tygodnie po otrzymaniu drugiej dawki leku u pacjenta pojawiły się zaparcia, natomiast w tydzień po otrzymaniu trzeciej dawki ipilimumabu zaparcia nasiliły się (stopień 3). Nawracające zaparcia były oporne na zastosowane leczenie. Pacjent zmarł z powodu arytmii serca przed zakończeniem leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie oraz budezonid podawany w początkowej dawce 9 mg/d doustnie.
Carpenter 2009 [18] (IV A)	Zapalenie przysadki mózgowej (ang. <i>hypophysitis</i>)	Przypadek 1: 70-letni mężczyzna z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania leczony ipilimumabem. Po przyjęciu trzeciej dawki u pacjenta wystąpiły halucynacje wzrokowe, brak energii, zawroty głowy w pozycji wyprostowanej oraz anoreksja. Zdiagnozowano powiększenie przysadki mózgowej leczone prednizonem lub lewotyroksyną. Przypadek 2: 44-letni mężczyzna z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania, włączony do badania klinicznego z udziałem ipilimumabu. Po przyjęciu trzeciej dawki u pacjenta występował ból, nudności, naprzemienne dreszcze i fale gorąca, anoreksja, bezsenność. Zdiagnozowano powiększenie przysadki mózgowej leczone następnie lewotyroksyną lub prednizonem.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała w 3 cyklach przez 6 tygodni. ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie.
Eckert 2008 [19] (IV A)	Sarkoidoza	Przypadek 3: 46-letnia kobieta z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania leczona ipilimumabem. Po otrzymaniu trzeciej dawki wystąpiły poważne bóle głowy oraz nudności. Zdiagnozowano powiększenie przysadki mózgowej leczone prednizonem.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie.
		67-letnia kobieta czerniakiem przerzutowym została włączona do badania klinicznego z wykorzystaniem ipilimumabu, a następnie z powodu progresji choroby została włączona do innego badania	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w 4 cyklach w dawce 0,3, 3 lub 10 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie a następnie

Próba kliniczna	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Dawkowanie
Fadel 2009 [20] (IV A)	Tocznikowe zapalenie nerek (ang. <i>lupus nephritis</i>)	64-letni mężczyzna z czerniakiem przerzutowym leczony ipilimumabem. Po dwóch tygodniach od iniekcji u pacjenta zdiagnozowano zespół nefrotyczny, a następnie tocznikowe zapalenie nerek, które leczono terapią antykoagulującą oraz prednizonem.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała podawany dożylnie co 3 tygodnie.
Hunter 2009 [21] (IV A)	Zapalenie wielomięśniowe autoimmunizacyjne (ang. <i>autoimmune polymyositis</i>)	51-letnia kobieta z czerniakiem zaawansowanym leczona ipilimumabem. Po przyjęciu dwóch dawek leku została przyjęta do szpitala z powodu dysfagii i dysztrnii. Zdiagnozowano zapalenie mięśni, które leczono podając: dożylnie gamma-globuliny przez 10 dni, wysoką dawkę solumedrolu, a następnie prednizon do prawie całkowitego ustąpienia objawów.	<ul style="list-style-type: none"> dwa cykle ipilimumabu (nie podano dawki).
Kaehler 2009 [22] (IV A)	Zapalenie przysadki mózgowej (ang. <i>hypophysitis</i>)	60-letni mężczyzna z czerniakiem zaawansowanym przyjmował jako drugą linię leczenia ipilimumab. Po przyjęciu terapii indukcyjnej nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Po przyjęciu siedmiu dawek u pacjenta pojawiły się poważne bóle głowy, wymioty, ataksja oraz zawroty głowy. Zdiagnozowano zapalenie przysadki mózgowej spowodowane ipilimumabem, które następnie leczono deksametazonem oraz tyroksyną do ustąpienia objawów choroby.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała w 4 cyklach po 3 tygodnie, a następnie terapia podtrzymująca.
Ledezma 2009 [23] (IV A)	Wysypka / świąd / zapalenie przysadki mózgowej Biegunka	<p>U 56-letniej kobiety rasy białej z czerniakiem zaawansowanym, która odpowiedziała na leczenie ipilimumabem wystąpiła wysypka w stopniu 2 (po przyjęciu drugiej dawki ipilimumabu) oraz świąd i zapalenie przysadki mózgowej w stopniu 3. Działania niepożądane zostały skutecznie wyleczone.</p> <p>Kobieta rasy białej (73 lata) odpowiedziała na leczenie czerniaka zaawansowanego ipilimumabem. W trakcie leczenia wystąpiła u niej biegunka w stopniu 3 (po przyjęciu terapii indukcyjnej oraz dwóch dawek leku w ramach leczenia podtrzymującego) skutecznie wyleczona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 3 mg/kg lub 10 mg/kg masy ciała (3 cycle). ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała podawany co 3 tygodnie w 4 cyklach, a następnie co 12 tygodni w skojarzeniu z budesonidem lub bez.

Próba kliniczna	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Dawkowanie
	Zapalenie wątroby (ang. <i>hepatitis</i>)	60-letni mężczyzna z czerniakiem zaawansowanym był leczony z użyciem ipilimumabu (w skojarzeniu z budezonidem lub bez) w ramach badania klinicznego. Po przyjęciu trzeciej dawki pacjent był hospitalizowany z powodu zdiagnozowanego zapalenia wątroby, które skutecznie wyliczono steroidami.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie (trzy cykle).
Le Min 2011 [24] (IV A)	Oftalmopatia Gravesa - Basedowa / zapalenie tarczycy (ang. <i>thyroiditis</i>)	<p>Przypadek 1: U 51-letniej kobiety z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (po przyjęciu czterech dawek) wystąpiły: ciężki ból oka, zapalenie spojówek i obrzęk wokół oczu. Zdiagnozowano oftalmopatię Gravesa-Basedowa. Przerwano leczenie ipilimumabem, podawano pacjentce medrol oraz prednizon, a następnie kontynuowano leczenie glukokortykosteroidami do ustąpienia objawów.</p> <p>Przypadek 2: 48-letni mężczyzna z zaawansowanym czerniakiem brał udział w badaniu klinicznym i był leczony ipilimumbem oraz bewacizumabem. Po przyjęciu dwóch dawek leków wystąpiły objawy, które doprowadziły do zdiagnozowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.</p> <p>Przypadek 3: 28-letnia kobieta z zaawansowanym czerniakiem została włączona do badania z ipilimumabem w skojarzeniu z bewacizumabem po kolejnej progresji choroby. Po przyjęciu trzech dawek leczenia poziom TSH gwałtownie spadł, wykazano tachykardię bez wrażliwości tarczycy i szyi, a następnie zdiagnozowano zapalenie tarczycy związane z otrzymanywanym leczeniem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała (4 dawki). ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z bewacizumabem w dawce 7,5 mg/kg.
Minor 2009 [25] (IV A)	Biegunka	Przypadek 1: 57-letnia kobieta z zaawansowanym czerniakiem z przerzutami do płuc została włączona do badania klinicznego z użyciem ipilimumabu. U pacjenta wystąpiła początkowo hipotensja, a następnie biegunka w stopniu łagodnym, która pomimo wdrożonego leczenia (mesalamina oraz loperamid) zaostrzyła się do stopnia 2. Leczenie prowadzono do czasu ustąpienia biegunki. Leczenie ipilimumabem zostało przerwane z powodu progresji choroby.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała w 3 cyklach.

Próba kliniczna	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Dawkowanie
		<p>Przypadek 2: 47-letni mężczyzna z czerniakiem przerzutowym leczony ipilimumabem, u którego po przyjęciu 5 dawki leku wystąpiła biegunka w stopniu 2, oporna na loperamid i leczona z użyciem infliksimabu oraz mesalaminy, a następnie hydrokortyzonem do ustąpienia objawów</p>	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała (4 cykle) oraz jedna dawka podtrzymująca ipilimumabu
		<p>Przypadek 3: 58-letni mężczyzna z zaawansowanym, przerzutowym czerniakiem leczony ipilimumabem. Po przyjęciu 4 dawek odnotowano jako jedyne działania niepożądane łagodną wysypkę oraz bielactwo. Po przyjęciu dawek terapii podtrzymującej u pacjenta wystąpiła biegunka w stopniu 2 oraz wysypka i zapalenie spojówek. Leczenie biegunki obejmowało podanie mesalaminy, hydrokortyzolu oraz infliksimabu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 4 cykle ipilimumabu w dawce 10 mg/kg masy ciała, a następnie terapia podtrzymująca – ipilimumab w dawce 10 mg/kg masy ciała co 12 tygodni
<p>Robinsan 2004 [26] (IVA)</p>	<p>Zapalenie błony naczyniowej oka (ang. uveitis)</p>	<p>U 57-letniego pacjenta z czerniakiem po dwóch dawkach leczenia z użyciem ipilimumabu oraz szczepionki gp100 wystąpiło niewyraźne widzenie, a podczas badania zdiagnozowano zapalenie błony naczyniowej oka. U pacjenta wystąpiły także biegunka oraz zapalenie jelita grubego. Leczenie ipilimumabem zostało przerwane. Działania niepożądane leczone z użyciem triamcynolonu oraz prednizonu, a następnie kortykosteroidami do ustąpienia objawów. Ze względu na progresję czerniaka pacjent rozpoczął leczenie z użyciem IL-2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu ze szczepionką gp100 (dwa cykle)

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy™) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w porównaniu z

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane (podtyp II A) badania kliniczne (Hodi 2010). W badaniu Hodi 2010 porównywano monoterapię ipilimumabem w dawce 3 mg/kg z monoterapią szczepionką gp100 oraz z ipilimumabem w skojarzeniu ze szczepionką gp100. Podstawowe leczenie obejmowało 4 dawki terapeutyczne, cyklu odstęp pomiędzy dawkami wynosił 3 tygodnie.

Skuteczność kliniczna

W podrozdziale poświęconym skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki uzyskane dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (mediana przeżycia; odsetek przeżyć 12-, 18- oraz 24-miesięcznych); odpowiedź na leczenie

Pacjenci bez progresji choroby mieli możliwość kontynuowania leczenia przydzielonym schematem w ramach fazy reindukcji (Hodi 2010). Oceny stanu pacjentów dokonywano w 12 tygodniu badania, a następnie w tygodniach: 16, 20, 24, później co 3 miesiące. Informacje dotyczące występowania działań niepożądanych zbierano przez cały okres leczenia oraz przez min. 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

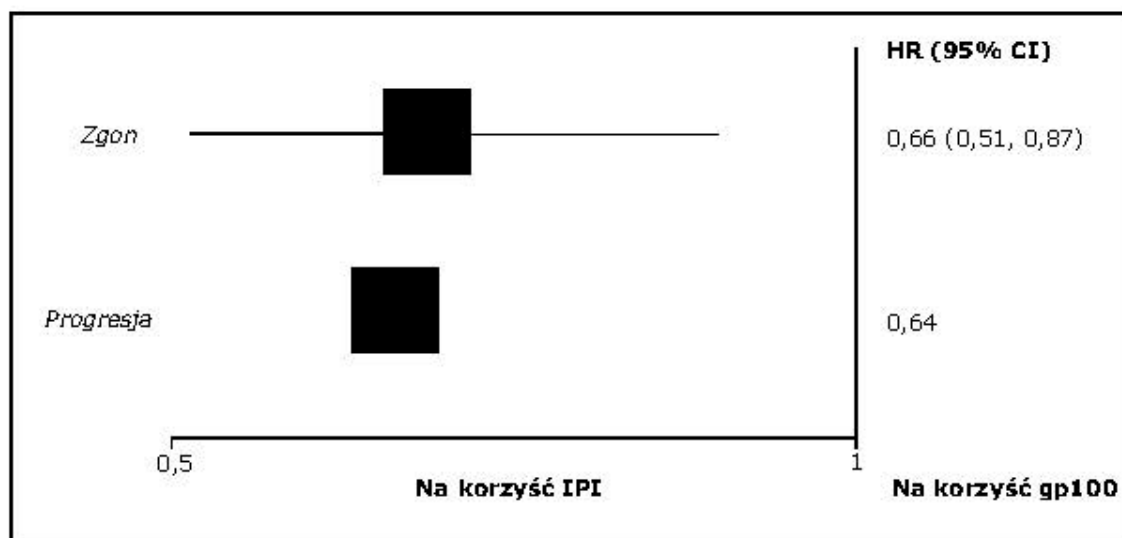
(całkowita, częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji.

Przeżycie całkowite, Przeżycie bez progresji choroby

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ipilimumabem wyniosła 10,1 (95%CI: 8,0-13,8) miesiąca, natomiast otrzymujących gp100: 6,4 (95%CI: 5,5-8,7) miesiąca. Hazard względny wystąpienia zgonu ogółem wynosi 0,66 (95%CI: 0,51-0,87), co oznacza 44% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w porównaniu do pacjentów

otrzymujących szczepionkę gp100. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść IPI.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby zamieszczony w badaniu *Hodi 2010* wynosił 0,64, a zatem w grupie IPI nastąpiła 36% redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy gp100. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

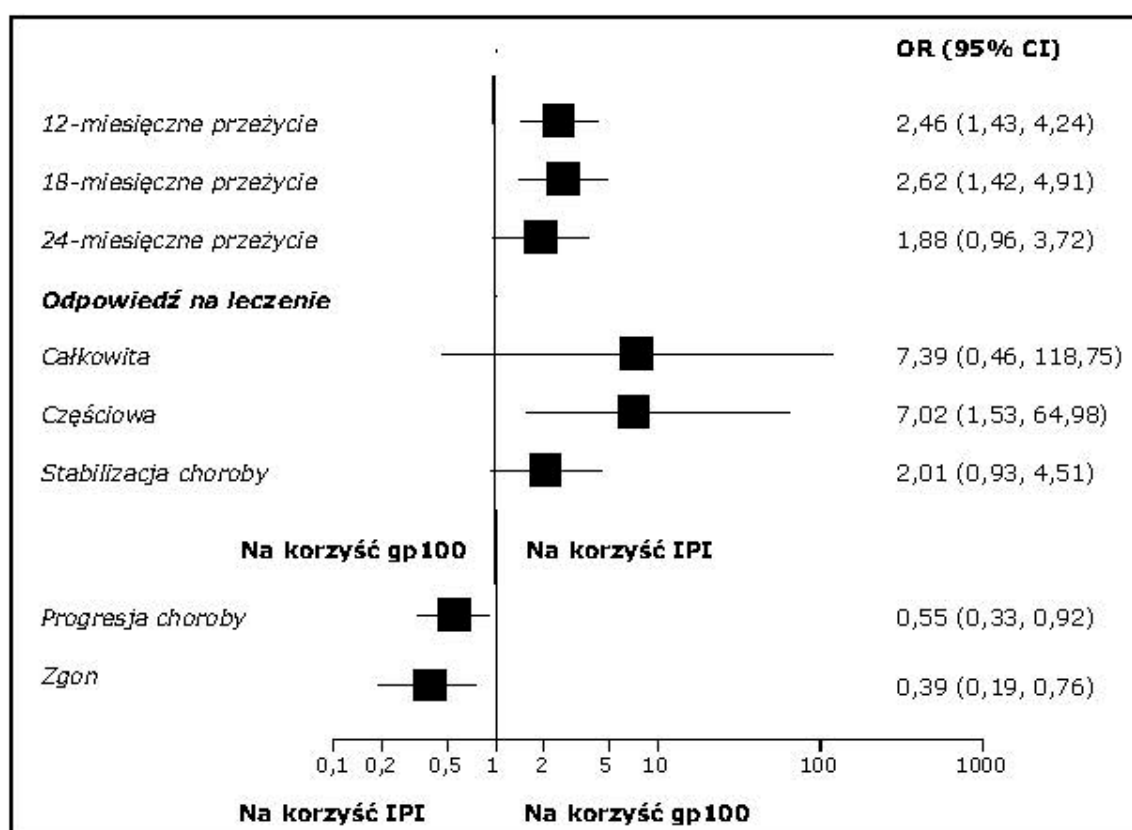


Zgony, 12-,24-,36-miesięczne przeżycie; najlepsza odpowiedź na leczenie

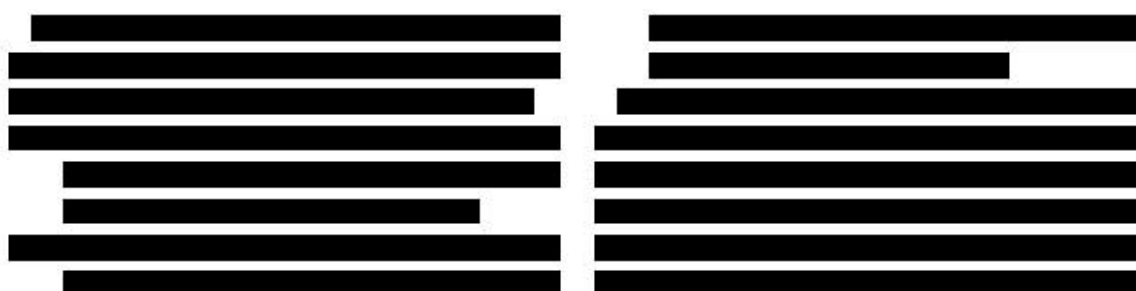
Pomiędzy porównywanymi interwencjami odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść ipilimumabu w ocenie 12- i 18-miesięcznego przeżycia, uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, a także wystąpienia progresji choroby oraz zgonu pacjenta. Szansa wystąpienia 12- i 18-miesięcznego przeżycia wśród pacjentów leczonych z użyciem ipilimumabu jest odpowiednio 2,46 i 2,62 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100. Szansa wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie

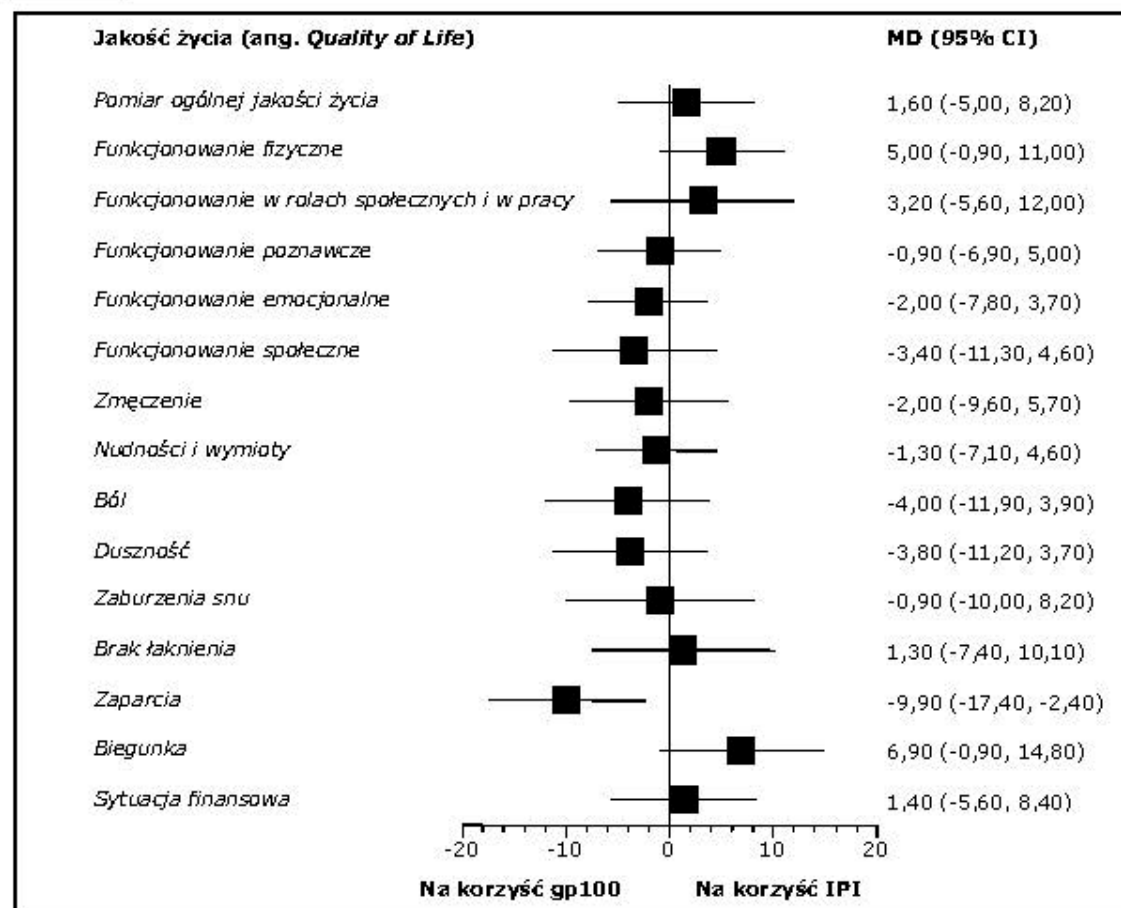
w grupie IPI jest 7 razy większa od analogicznej szansy w grupie gp100. Analiza statystyczna wykazała również iż stosowanie ipilimumabu jest związane ze statystycznie istotnie mniejszą szansą wystąpienia progresji choroby oraz zgonu.

W ocenie pozostałych punktów końcowych (24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.



Ocena jakości życia





Bezpieczeństwo

Wśród analizowanych działań niepożądanych jedynie biegunka występowała istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych ipilimumbem. Obliczony iloraz szans wynosi 1,99 (95% CI: 1,10; 3,66) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy gp100.

Do działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, których częstość występowania pomiędzy grupami różniła się w sposób istotny statystycznie należą: działania niepożądane dermatologiczne ogółem, świąd, wysypka, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem w stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nasilenia 3, biegunka ogółem oraz działania niepożądane endokryne ogółem. W przypadku pozostałych działań

niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania.

Ze względu na przedstawiony badaniu (Hodri 201) szczegółowy profil bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu, autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na przedstawienie w podsumowaniu jedynie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: dermatologicznych oraz związanych z układem pokarmowym (wskazanych przez autorów badań jako najczęściej występujące AEs związane z przyjmowaniem ipilimumabu), jak również działań niepożądanych ogółem oraz poważnych działań niepożądanych.

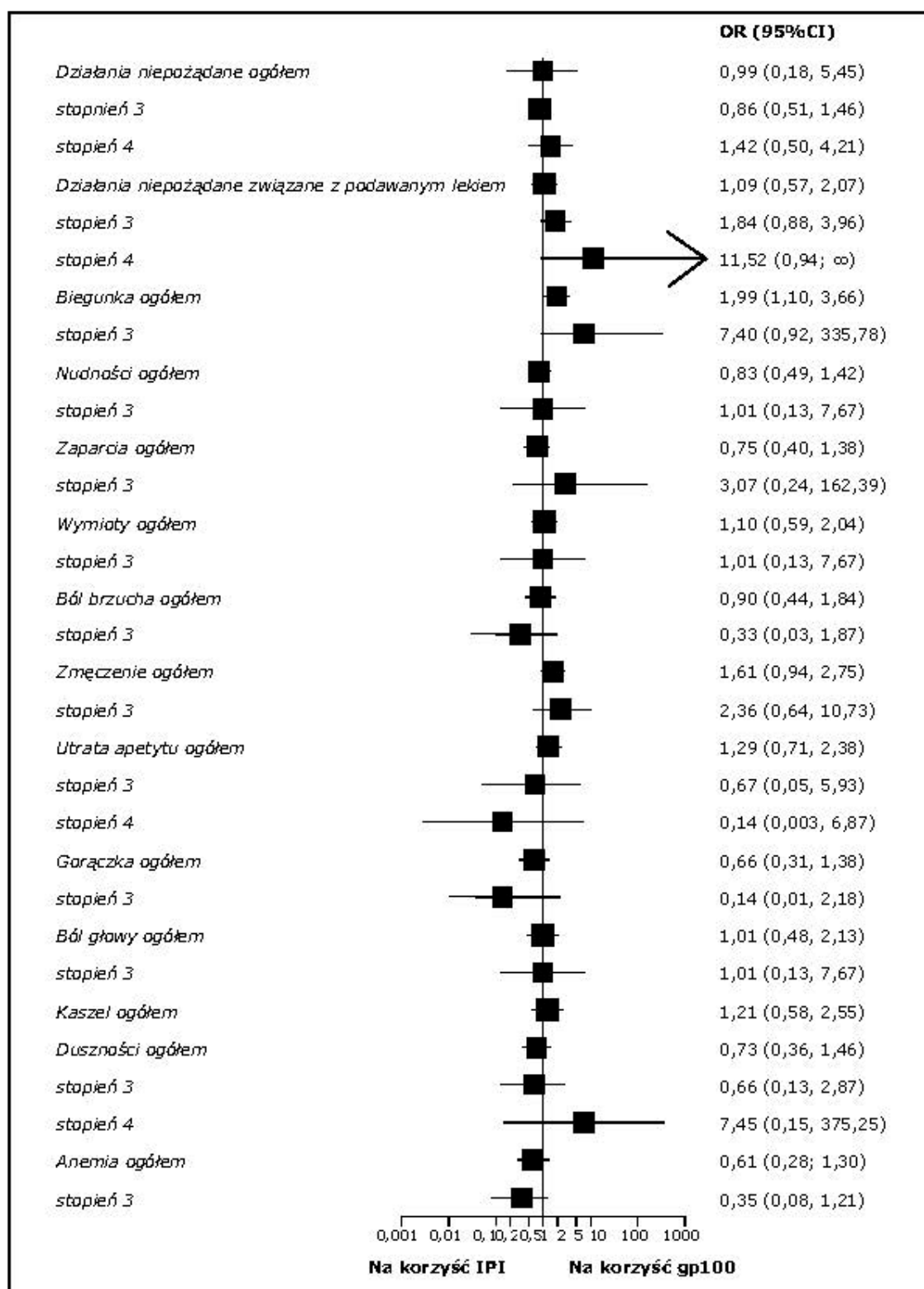
Działania niepożądane ogółem w stopniu 1-4 dotyczyły 96,6% pacjentów, w stopniu 3 – 37,4% oraz w stopniu 4 – 8,4%, przy czym za związane

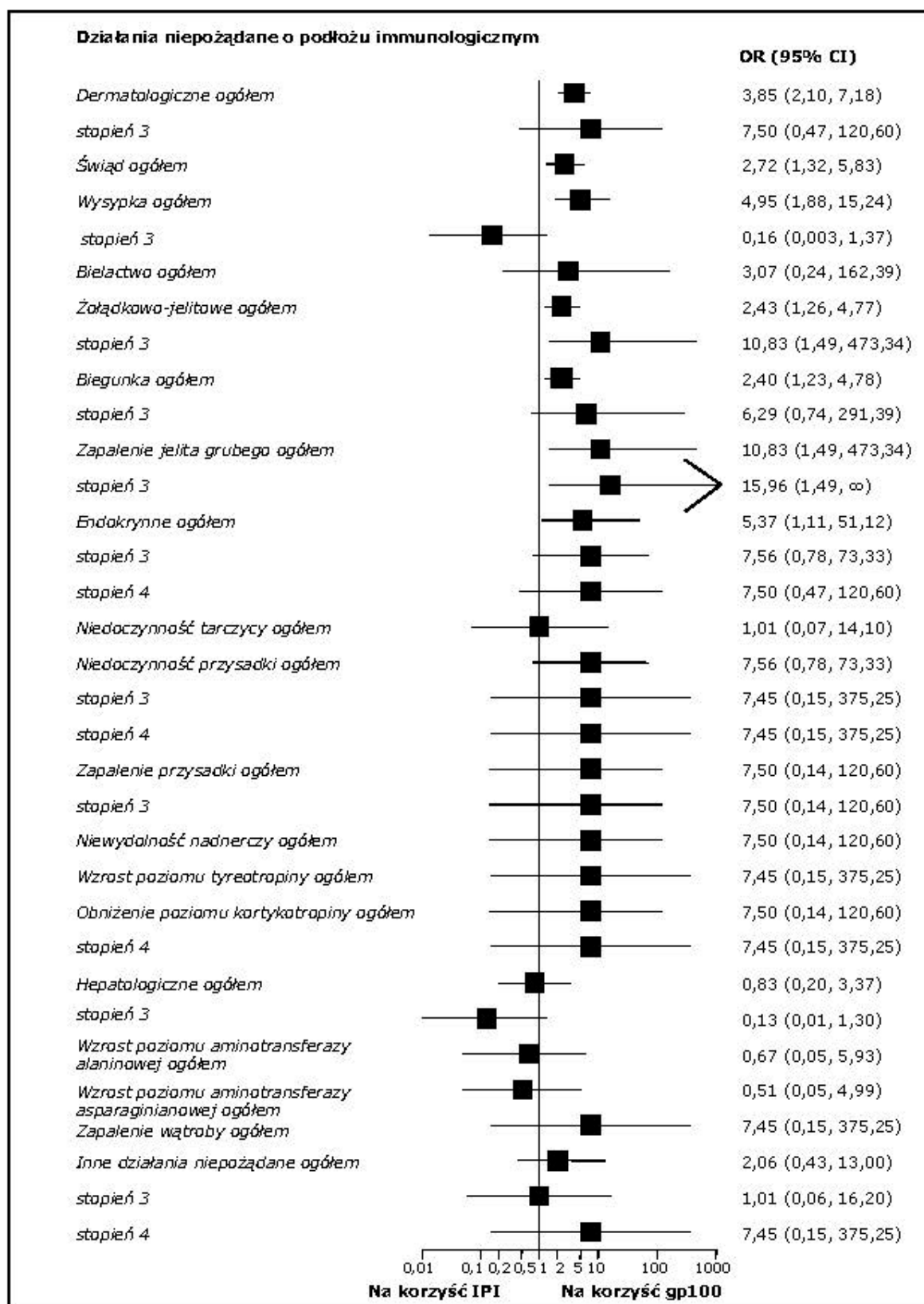
z przyjmowaniem ipilimumabu uznano działania w stopniu 1-4 występujące u 80,2%, w stopniu 3 u 19,1% oraz w stopniu 4 u 3,8% pacjentów.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, dermatologiczne odnotowano u 43,5 % pacjentów z badania *Hodi 2010*, w tym: świąd (24,4%), wysypka (19,1%), bielactwo (2,3%).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, żołądkowo-jelitowe raportowano u 29,0 % w badaniu

Hodi 2010, w tym: biegunka (27,5%) oraz zapalenie jelita grubego (7,6%). Na podstawie wyników zamieszczonych w badaniu *Hodi 2010* można zauważyć, że działanie niepożądane o podłożu immunologicznym w 3 stopniu nasilenia dotyczyły jedynie niewielkiego odsetka pacjentów (dermatologiczne ogółem: 1,5%; żołądkowo-jelitowe ogółem: 7,6%).





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE

Tabela 37.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Hodź 2010*, w którym zastosowano ipilimumab w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w porównaniu ze schematami terapeutycznymi stosowanymi w Polsce

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)							
<i>Hodź 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: Progresa							
<i>Hodź 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: Zgon							
<i>Hodź 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	krytyczna
punkt końcowy: 12-miesięczne przeżycie							
<i>Hodź 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	krytyczna
punkt końcowy: punkt końcowy: 18-miesięczne przeżycie							
<i>Hodź 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2*	wysoka**	krytyczna
punkt końcowy: 24-miesięczne przeżycie							
<i>Hodź 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	krytyczna

Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	ważne
punkt końcowy: Najlepsza odpowiedź na leczenie (całkowita)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2**	wysoka**	ważne
punkt końcowy: Najlepsza odpowiedź na leczenie (częściowa)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	ważne
punkt końcowy: Najlepsza odpowiedź na leczenie (stabilizacja choroby)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	ważne
punkt końcowy: Najlepsza odpowiedź na leczenie (progressja)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka**	ważne
punkt końcowy: czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka***	ważne
punkt końcowy: Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, stabilizacja, progressja)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia [^]	ważne
punkt końcowy: Ocena jakości życia (ang. <i>health-related quality of life</i>)⁸							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważne

¹ Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

* Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w postaci mediany (95% CI), hazardu względnego (HR) oraz wartości p

** Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w postaci parametru OR (95% CI)

*** Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w postaci różnicy średnich (95% CI)

^Δ Nie przeprowadzono obliczeń statystycznych, wyniki przedstawiono w sposób opisowy (n, %)

^Δ Jakość życia pacjentów oceniono w oparciu o HRQL oraz kwestionariusz EORTC QLQ-C30

RB=2,08 (95% CI:1,34; 3,26)

** RB=6,45 (95% CI:1,67; 25,31).

Tabela 38.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Hadzi 2010*, w którym zastosowano ipilimumab w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w porównaniu ze schematami terapeutycznymi stosowanymi w Polsce (bezpieczeństwo)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zerodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
Hadzi 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Działania niepożądane (ogółem, 3 stopień, 4 stopień nasilenia)							
Hadzi 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Działania niepożądane związane z podawanym lekiem (ogółem, 3 stopień, 4 stopień nasilenia)							
Hadzi 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Działania niepożądane (biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, utrata apetytu, gorączka, ból głowy, kaszel, duszność, anemia)							
Hadzi 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Dermatologiczne działania niepożądane ogółem (ogółem, świąd, wysypka)							

Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2**	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Dermatologiczne działania niepożądane w stopniu 3 (ogółem, świąd, wysypka)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem (ogółem, biegunka, zapalenie jelita grubego)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2***	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane w stopniu 3 (ogółem, biegunka, zapalenie jelita grubego)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2*	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Endokryne działania niepożądane (ogółem, 3 stopień, 4 stopień nasilenia)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2**	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Hepatologiczne działania niepożądane (ogółem, 3 stopień, 4 stopień nasilenia)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne
punkt końcowy: Inne działania niepożądane (ogółem, 3 stopień, 4 stopień nasilenia)							
Hodź 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka*	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

* Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w postaci parametru OR (95% CI)

** Działania niepożądane ogółem: RR= 2,61 (95% CI: 1,72; 4,03), świąd ogółem: RR= 2,30 (95% CI: 1,31; 4,10), wysypka ogółem: RR=4,20 (95% CI:1,84; 9,72).

*** Dermatologiczne działania niepożądane ogółem: RR= 2,61 (95% CI: 1,72; 4,03), świąd ogółem: RR= 2,30 (95% CI: 1,31; 4,10), wysypka ogółem: RR=4,20 (95% CI:1,84; 9,72).

**** Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem: RR= 2,02 (95% CI: 1,24; 3,31), biegunka ogółem: RR= 2,01 (95% CI: 1,22; 3,36), zapalenie jelita grubego ogółem: RR=10,07 (95% CI:1,70; 60,69).

* Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane w stopniu 3 ogółem: RR= 10,08 (95% CI: 1,70; 60,69), biegunka w 3 stopniu nasilenia: RR= 6,04 (95% CI: 0,98; 38,00)

** Parametr RR dla endokrynych działań niepożądanych ogółem wynosi 5,04 (95% CI: 1,27; 20,23)

10. WNIOSKI

10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem niniejszej analizy jest odpowiedź na pytanie: Czy stosowanie ipilimumabu w leczeniu czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii jest skuteczniejsze i wykazuje „lepszy” profil bezpieczeństwa niż obecnie stosowane w Polsce schematy terapeutyczne ?

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ipilimumab z aktualnie stosowanymi schematami terapeutycznymi. Jedynym zidentyfikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem było badanie *Hodi 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu vs szczepionka gp100.

Randomizowane badanie kliniczne (*Hodi 2010*) zaklasyfikowano jako badanie eksperymentalne z podwójnym zaślepieniem (podtyp II A). W badaniu porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu (w dawce 3 mg/kg) ze szczepionką gp100 oraz z ipilimumabem w skojarzeniu z gp100. Podstawowe leczenie ipilimumabem obejmowało 4 dawki terapeutyczne, odstęp pomiędzy dawkami wynosił 3 tygodnie. Pacjenci bez progresji choroby mieli możliwość kontynuowania leczenia przydzielonym schematem w ramach fazy reindukcji (*Hodi 2010*).

Zgodnie z przeprowadzoną analizą statystyczną stosowanie ipilimumabu związane jest z istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów w porównaniu do szczepionki gp100. Mediana przeżycia pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała wyniosła: 10,1 miesiąca (95% CI: 8,0; 13,8), natomiast z gp100 - 6,4 miesiąca (95%CI: 5,5; 8,7).

Ponadto przeprowadzona analiza statystyczna wykazała większą skuteczność ipilimumabu w odniesieniu do przeżycia bez progresji oraz uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie. Leczenie ipilimumabem w porównaniu do stosowania szczepionki gp100 u pacjentów z czerniakiem zaawansowanym istotnie wpływa na wydłużenie życia. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 oraz 18 miesięcy jest istotnie wyższy w grupie IPI w porównaniu do grupy gp100.

Należy podkreślić, iż około 23,5% pacjentów wykazuje 24-miesięczne przeżycie, co zdaniem eksperta medycznego świadczy o długotrwałej skuteczności stosowania ipilimumabu. Biorąc pod uwagę medianę przeżycia pacjentów z czerniakiem zaawansowanym wynoszącą 3-6 miesięcy,

osiągnięcie 24-miesięcznego przeżycia przez ¼ wszystkich pacjentów włączonych do ww. badań klinicznych można uznać za znaczący efekt terapeutyczny.

[REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa oceniano zarówno działania niepożądane ogółem jak i o podłożu immunologicznym. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej działania niepożądane ogółem wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, jedynie wystąpienie biegunki odnotowywane było istotnie częściej wśród pacjentów przyjmujących ipilimumab.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u ok. 60% pacjentów. Należy podkreślić, iż jedynie u ok. 10%-15% wystąpiły AE w 3 lub 4 stopniu nasilenia. AEs o podłożu immunologicznym najczęściej związane były ze skórą oraz układem pokarmowym. Stosowanie ipilimumabu związane jest z częstszym występowaniem takich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, jak: działania niepożądane dermatologiczne ogółem, świąd, wysypka, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane ogółem, w stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nasilenia 3, biegunka ogółem oraz działania niepożądane endokrynne ogółem. Należy mieć na uwadze, że są to działania niepożądane łatwe do opanowania za pomocą zalecanego postępowania medycznego, związane z mechanizmem działania leku.

[REDACTED]

Podsumowując, stosowanie ipilimumabu w leczeniu czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii wiąże się z występowaniem korzyści klinicznej w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów i jest skuteczniejsze niż stosowanie szczepionki gp100 – [REDACTED]

[REDACTED] Profil bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu jest akceptowalny, a najczęściej występujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczą skóry i układu pokarmowego i są w pełni wyleczalne.

10.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Celem przedstawionej w niniejszym opracowaniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest ipilimumab podawany w postaci infuzji dożylnych w dawce 3 mg/kg, poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Na podstawie dodatkowej oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne wykluczone z głównej części przeglądu potwierdzono, iż do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ipilimumabu należą działania o podłożu immunologicznym związane z skórą oraz układem pokarmowym. Wśród zidentyfikowanych działań niepożądanych większość była łatwa do opanowania za pomocą zalecanego postępowania medycznego.

Ponadto analiza przypadków klinicznych wykazała, iż poza przedstawionymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi podczas stosowania ipilimumabu mogą wystąpić: neuropatia jelit, sarkoidoza, zapalenie wielomięśniowe autoimmunologiczne zespół Schwartz-Barttera, toczniowe zapalenie nerek. Wszystkie przedstawione w publikacjach dotyczących przypadków klinicznych działania niepożądane były możliwe do wyleczenia za pomocą standardowego postępowania zalecanego w leczeniu poszczególnych schorzeń.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa leczenia ipilimumabu jest akceptowalny, a związane z leczeniem działania niepożądane, chociaż liczne mają głównie niski stopień nasilenia i są stosunkowo łatwe do wyleczenia. Zważywszy na fakt, iż leczenie nowotworów zwykle związane jest z ciężkimi i trudnymi do pokonania objawami, można stwierdzić, iż stosowanie ipilimumabu może być bezpieczną terapią w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Należy jednak mieć na uwadze, iż przedstawione wnioski ograniczone jest brakiem danych pochodzących z badań obserwacyjnych oraz raportu PSUR.

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego dokumentu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Bezpośrednie dowody z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych są najlepszym źródłem wiedzy dotyczącej efektywności porównywanych technologii medycznych.

Do analizy włączono jedno randomizowane badania kliniczne (podtyp II A) z podwójnym zaślepieniem (*Hodri 2010*), w którym oceniano efektywność kliniczną ipilimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w porównaniu ze szczepionką gp100 oraz terapią skojarzoną (ipilimumab + szczepionka gp100). Badanie charakteryzuje się wysoką wiarygodnością (uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad). W badaniu analizowano dużą grupę pacjentów.

Analizę ITT zachowano jedynie w ocenie skuteczności, natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Nie zachowanie analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) może skutkować zaburzeniem procesu randomizacji, a tym samym nierównomiernym rozłożeniem czynników zakłócających (tj. wiek, stopień zaawansowania choroby, płeć etc.), co w efekcie może prowadzić do prze- lub niedoszacowania otrzymanych wyników.

Okres leczenia wynosił 9 tygodni (4 dawki ipilimumabu podawane co 3 tygodnie), natomiast okres obserwacji był indywidualny dla każdego pacjenta i wynosił minimum 70 dni od czasu przyjęcia ostatniej dawki leku. Brak informacji o dokładnym czasie wystąpienia przedstawionych w badaniu działań niepożądanych utrudnia dokonanie oceny bezpieczeństwa.

[Redacted text block]

Na uwagę zasługuje fakt stosunkowo niedawnego wprowadzenia leku na rynek i wynikający z tego powodu brak PSUR (*Periodic Safety Update Report*), przez co pełna ocena bezpieczeństwa jest znacznie utrudniona. Brak także w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa badań IV fazy przedstawiających tzw. efektywność praktyczną ipilimumabu. Wiarygodność wewnętrzna tego

rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu przedstawiono zarówno w analizie, jak i w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa oparta na kompletnych i dokładnych danych pośrednio dostarcza potencjalnych informacji na temat jakości życia leczonych chorych.

Należy także podkreślić, iż w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowe wyniki pochodzące z badań wyłączonych z analizy głównej ze względu na nieadekwatną populację (*Hersh 2010, Weber 2009*), brak aktywnego komparatora (*Wolchok 2010*) lub nieadekwatną interwencję – nieadekwatną dawkę lub eskalację dawki (*Maker 2006, Weber 2008, DiGiacomo 2011, Ku 2010, ODay 2010*). W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa w dokumencie zawarto ponadto opisy przypadków klinicznych, u których stosowanie ipilimumabu związane było z rzadko pojawiającymi się działaniami niepożądanymi.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM analiza efektywności polega na porównaniu wyników zdrowotnych ocenianej technologii (sposobu postępowania) z wynikami zdrowotnymi alternatywnych sposobów postępowania.

[Redacted text block]

Należy mieć na uwadze, iż metaanaliza *Korn et al. 2008* nie jest przeglądem systematycznym zgodnie z kryteriami Cook'a. Nie uwzględnia zatem wszystkich badań oceniających efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Ponadto celem niniejszej metaanalizy nie było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej gp100 z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. Metaanaliza *Wada et al. 2011* dostępna jest jedynie w postaci posteru konferencyjnego, co uniemożliwia precyzyjną ocenę jej wiarygodności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Dyskusja

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do analizy nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

[Redacted text block]

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy przeanalizowano także piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. W przypadku badań z użyciem ipilimumabu przeszukano również rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov, a poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono jedno randomizowane badanie porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu w dawce 3 mg/kg w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z aktywnym komparatorem – szczepionką gp100 (Hodi 2010).

[Redacted text block]

12.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1]. Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [1].

Populację docelową dla ipilimumabu stanowią pacjenci z nieresekcyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania. W większości przypadków pacjenci z tak zaawansowanym czerniakiem przeszli już leczenie dostępnymi terapiami (wycięcie zmiany pierwotnej, chemioterapia), które okazały się nieskuteczne lub przyniosły krótkotrwałą poprawę stanu zdrowia, po czym nastąpiła wznowa nowotworu.

Dodatkowo jak podkreślają eksperci krajowi i zagraniczni brak jest skutecznych metod leczenia czerniaka zaawansowanego. Biorąc pod uwagę obowiązujące wytyczne postępowania klinicznego oraz krótkie przeżycie całkowite pacjentów poddanych stosowanym w Polsce terapiom, najodpowiedniejszym podejściem wydaje się być kierowanie chorych z tak zaawansowanym nowotworem do badań klinicznych z udziałem innowacyjnych, niezarejestrowanych jeszcze form terapii, które dają szansę na dłuższe przeżycie lub poprawę jakości życia [2, 3].

W oparciu o dane literaturowe oraz metaanalizy *Korn et al. 2008* i *Wada et al. 2011* można przypuszczać, iż skuteczność aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka zaawansowanego jest zbliżona do skuteczności szczepionki gp100. [REDACTED]

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Jest to populacja zgodna z populacją, która będzie zawarta w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Yervoy™. Zatem populacja pacjentów analizowana w badaniach klinicznych odpowiada populacji docelowej, czyli chorych, którzy w praktyce klinicznej będą otrzymywać ipilimumab.

W badaniu analizowano jedynie pacjentów ze statusem pozytywnym HLA-A*0201, jednakże w analizie *Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials* (Wolchok et al. 2010) wykazano, iż efektywność kliniczna ipilimumabu jest niezależna od statusu HLA-A*0201. Zatem uzyskane wyniki można odnieść do populacji generalnej.

Przyjęty w badaniu włączonym do analizy sposób dawkowania ipilimumabu jest zgodny z ChPL Yervoy™. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W analizowanym badaniu ocenianymi punktami końcowymi były bowiem: przeżycie całkowite (mediana przeżycia, przeżycie 12-,18-,24-miesięczne), odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby) oraz działania niepożądane, w tym działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Należy nadmienić, iż przeżycie całkowite uważane jest za „złoty standard” w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych [5].

Duża liczebność próby, odpowiednio długi okres obserwacji oraz zgodność populacji i dawki leku z Charakterystyką Produktu Leczniczego pozwalają na stwierdzenie, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie oceny wiarygodności włączonych badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Próba kliniczna *Hodif 2010* włączona do analizy jest eksperymentalnym badaniem wieloośrodkowym z randomizacją (podtyp *IIA*) oraz podwójnym zaślepieniem. W badaniu porównywano efektywność kliniczną monoterapii ipilimumabem ze szczepionką gp100 oraz terapią skojarzoną (ipilimumab+szczepionka). Ipilimumab podawany był w postaci 90-minutowych infuzji dożylnych, w 4 dawkach co 3 tygodnie. Po zakończeniu 4 dawki, pacjenci bez progresji mieli możliwość kontynuowania leczenia przydzielonym schematem w ramach fazy reindukcji (*Hodif 2010*).

Autorzy próby klinicznej przedstawili informacje na temat rodzaju zastosowanej metody alokacji pacjentów do grup terapeutycznych (blokowa, ze stratyfikacją) oraz sposób zaślepienia. Procedura dotycząca zastosowanej opcji terapeutycznej była utrzymana w tajemnicy przed pacjentami włączonymi do badania, badaczami, personelem placówek medycznych, w których podawany był lek. Stronę niez zaślepioną stanowili farmaceuci oraz sponsor badania (*Hodif 2010*) w celu umożliwienia ciągłego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności zastosowanej opcji terapeutycznej.

Badanie *Hodif 2010* charakteryzują się wysoką wiarygodnością – uzyskało maksymalną liczbę punktów (5) w skali Jadad.

W publikacji zamieszczono informacje na temat utraty pacjentów z leczenia. Analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności stosowanej opcji terapeutycznej, natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

[REDACTED]

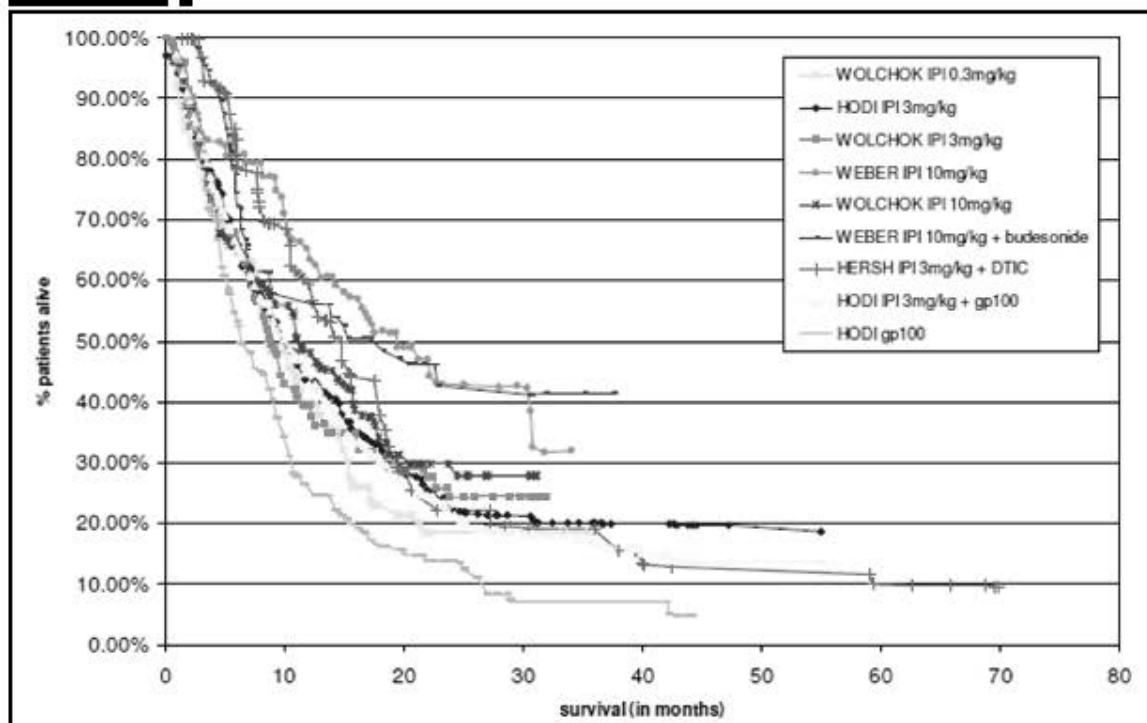
[Redacted text block]

12.5. Dyskusja z przeglądaniami

[Redacted text block]

[REDACTED]

6



[REDACTED]

12.6. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Badania ujęte w dodatkowej ocenie skuteczności nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (nieadekwatna dawka-10 mg/kg lub eskalacja dawki, wskazanie niezgodne z rejestracyjnym-I linia leczenia, brak aktywnego komparatora). Zdecydowano jednak o przedstawieniu informacji dotyczących skuteczności stosowania ipilimumabu u pacjentów włączonych do ww. badań. Do niniejszej analizy włączono ogółem 6 badań, w tym: 3 randomizowane - *Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010* i 3 bez randomizacji - *Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011*.

Charakterystyka badań uwzględnionych w niniejszym rozdziale została przedstawiona w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (Rozdział 7).

12.6.1. Skuteczność kliniczna

W dodatkowej ocenie skuteczności uwzględniono jedynie dane dotyczące wpływu ipilimumabu na przeżycie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

12.6.1.1. Skuteczność kliniczna w oparciu o badania randomizowane

Szczegółowe informacje dotyczące przeżycia pacjentów włączonych do badań randomizowanych II fazy (*Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010*) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Przeżycie pacjentów włączonych do badań Weber 2009 i Hersh 2010

Punkt końcowy	Weber 2009		Hersh 2010		Walchak 2010		
	IPI+BUD (N=58)	IPI+PL (N=57)	IPI (N=32)*	IPI+DTIC (N=32)*	IPI 0,3 mg/kg (N=73)	IPI 3 mg/kg (N=72)	IPI 10 mg/kg (N=72)
Mediana czasu obserwacji, m-ce (95% CI)	12,6 (5,6; 22,1)	16,3 (9,1; 21,4)	16,4	20,9			
Mediana przeżycia całkowitego, m-ce (95% CI)	17,7 (6,8; NR)	19,3 (12,0; NR)	11,4 (6,1; 15,6)	14,3 (10,2; 18,8)	8,6 (7,7; 12,7)	8,7 (6,9; 12,1)	11,4 (6,9; 16,1)
12-miesięczne przeżycie, % (95% CI)	55,9 (42,7; 68,8)	62,4 (49,4; 75,1)	45	62	39,6 (28,2; 51,2)	39,3 (28,0; 50,9)	48,6 (36,8; 60,4)
18-miesięczne przeżycie, % (95% CI)	bd	bd	21	24	23,0 (13,4; 33,6)	30,2 (19,8; 41,4)	34,5 (23,4; 46,2)
24-miesięczne przeżycie, % (95% CI)	40,5 (27,12; 54,37)	41,7 (28,30; 55,46)	9	20	18,4 (9,6; 28,2)	24,2 (14,4; 34,8)	29,8 (19,1; 41,1)

BUD-budezonid, DTIC-dakarbazylna, NR-nie osiągnięto.

*Analiza *per protocol*.

Dodatkowo autorzy badania *Hersh 2010* zamieścili informację, iż 6 pacjentów (2 leczonych monoterapią IPI i 4 leczonych terapią skojarzoną) osiągnęło przeżycie > 4 lat od pierwszego podania leku.

Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności ocenianym w badaniu *Walchak 2010* była najlepsza odpowiedź na leczenie ogółem przedstawiana jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie. Odpowiedź na leczenie oceniana była po zakończeniu fazy indukcji (24 tygodni od randomizacji).

Tabela 40.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe (Walchak 2010)

Punkt końcowy		Interwencja		
		IPI 0,3 mg/kg (N=73)	IPI 3 mg/kg (N=72)	IPI 10 mg/kg (N=72)
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana przeżycia dla okresu obserwacji, m-ce (IQR)^	8,3 (3,5; 15,3)	8,7 (4,0; 22,3)	10,7 (3,6; 23,3)
Przeżycie wolne od progresji*, % (95% CI)		2,7 (0,0; 7,3)	12,9 (0,0; 25,9)	18,9 (7,9; 28,9)
Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)†	Całkowita	0 (0)	0 (0)	2 (2,8)
	Częściowa	0 (0)	3 (4,2)	6 (8,3)
	Stabilizacja choroby	10 (13,7)	16 (22,2)	13 (18,1)

Punkt końcowy		Interwencja		
		IPI 0,3 mg/kg (N=73)	IPI 3 mg/kg (N=72)	IPI 10 mg/kg (N=72)
	Progresja choroby	43 (58,9)	41 (56,9)	36 (50,0)
	Nie oceniano	20 (27,4)	12 (16,7)	15 (20,8)
Odsetek najlepszej odpowiedzi na leczenie,% (95% CI)		0 (0,0; 4,9)	4,2 (0,9; 11,7)	11,1 (4,9; 20,7)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią lub stabilizacją choroby,% (95% CI)		13,7 (6,8; 23,8)	26,4 (16,7; 38,1)	29,2 (19,0; 41,1)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią lub stabilizacją choroby w czasie \geq 24 tyg, % (95% CI)		0 (0,0; 4,9)	3 (0,3; 9,7)	7 (2,3; 15,5)

^Odstęp międzykwartylowy.

§Obliczono na podstawie dostępnych danych.

*24 tygodnie.

Wraz ze wzrostem dawki ipilimumabu rejestrowano zwiększanie się odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie (11,1% dla IPI 10 vs 4,2 dla IPI 3 vs 0 dla IPI 0,3). Również mediana przeżycia była wyższa u pacjentów leczonych najwyższą dawką ipilimumabu (10 mg/kg) i wynosiła 11,4 miesiąca.

12.6.1.2. Skuteczność kliniczna w oparciu o badania nierandomizowane

Szczegółowe informacje dotyczące przeżycia pacjentów włączonych do badań nierandomizowanych (Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Przeżycie pacjentów włączonych do badań Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011

Punkt końcowy	Ku 2010	O'Day 2010	DiGiacomo 2011
	IPI 10 mg/kg	IPI 10 mg/kg	IPI 10 mg/kg
Mediana czasu obserwacji, m-ce (zakres)	bd	10,0 (0,23-33,1)	9,6
Mediana przeżycia bez progresji, m-ce (95% CI)	2,6 (2,3; 5,2)	bd	bd
Mediana przeżycia całkowitego, m-ce (95% CI)	7,2 (4,0; 13,3)	10,2 (7,6; 16,3)	9,6 (4,2; 15)
12-miesięczne przeżycie, % (95% CI)	bd	47,2 (39,5; 55,1)	34,8 (9,6)*
18-miesięczne przeżycie, % (95% CI)	bd	39,4 (31,7; 47,2)	bd
24-miesięczne przeżycie, %	bd	32,8	23,5 (8,4)*

(95% CI)	(25,4; 40,5)
-----------------	--------------

*wynik przedstawiono jako błąd standardowy.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ipilimumab	1
2.	MDX-CTLA-4	0
3.	MDX 010	1
4.	MDX010	0
5.	MDX-010	1
6.	bms 734016	0
7.	bms734016	0
8.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7)	1

Data wyszukiwania 03.02.2011

13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z użyciem ipilimumabu

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"ipilimumab"[Substance Name]	85
2.	ipilimumab	127
3.	MDX-CTLA-4	127
4.	MDX 010	132
5.	MDX010	127
6.	MDX-010	132
7.	bms 734016	1
8.	bms734016	1
9.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8)	132

Data wyszukiwania 03.02.2011r.

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(ipilimumab):ti,ab,kw	13
2.	(MDX-CTLA-4):ti,ab,kw	0
3.	(MDX 010):ti,ab,kw	5
4.	MDX010	3
5.	MDX-010	5
6.	bms 734016	0
7.	bms734016	0
8.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7)	15

Data wyszukiwania 03.02.2011r.

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'ipilimumab'/syn AND [embase]/lim	586
2.	'mdx cta 4' AND [embase]/lim	3
3.	mdx AND 010 AND [embase]/lim	203
4.	'mdx010'/syn AND [embase]/lim	586
5.	'mdx 010'/syn AND [embase]/lim	586
6.	bms AND 734016 AND [embase]/lim	7
7.	'bms734016'/syn AND [embase]/lim	586
8.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7)	601

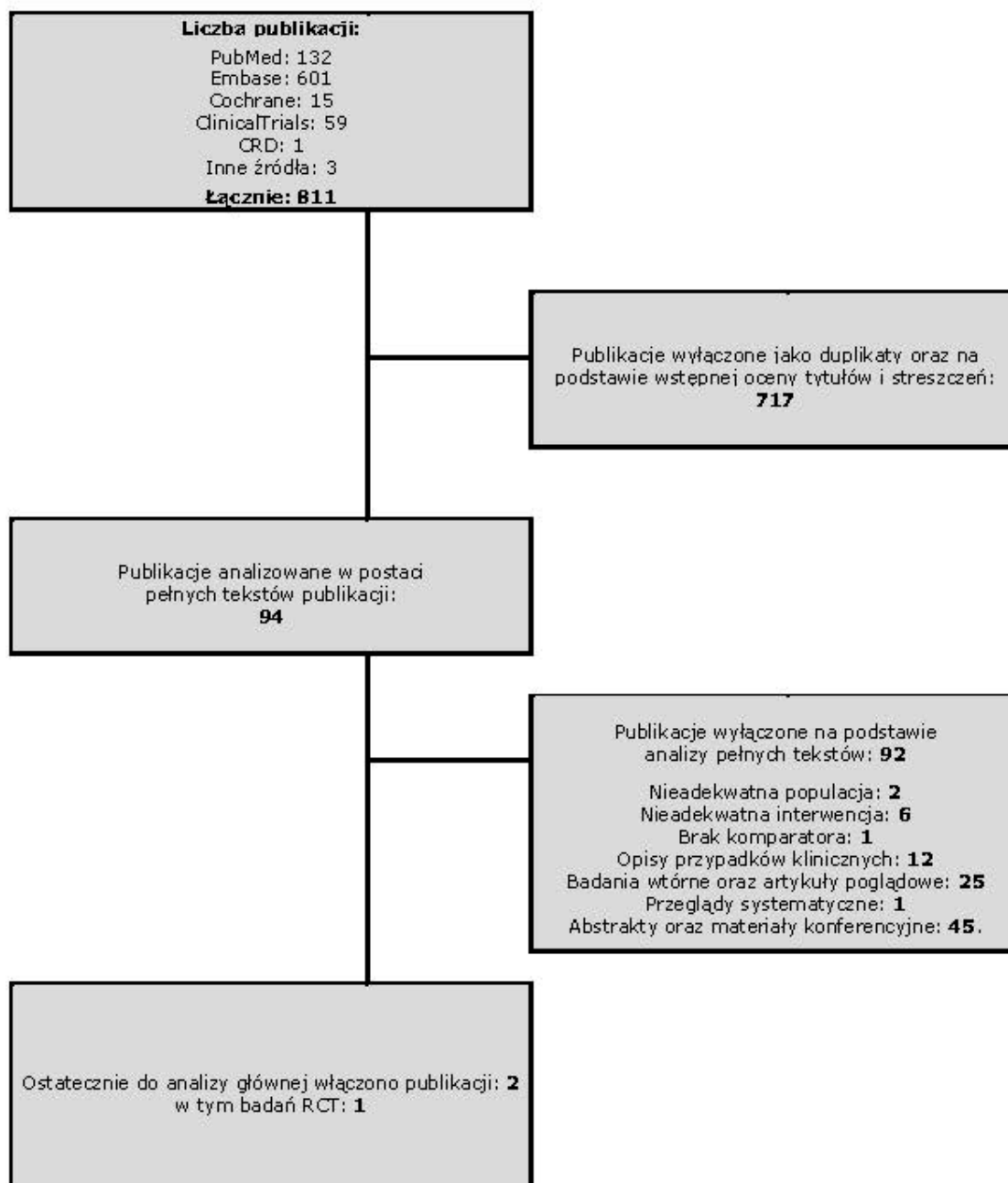
Data wyszukiwania 03.02.2011 r.

■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■
■	[redacted]	■

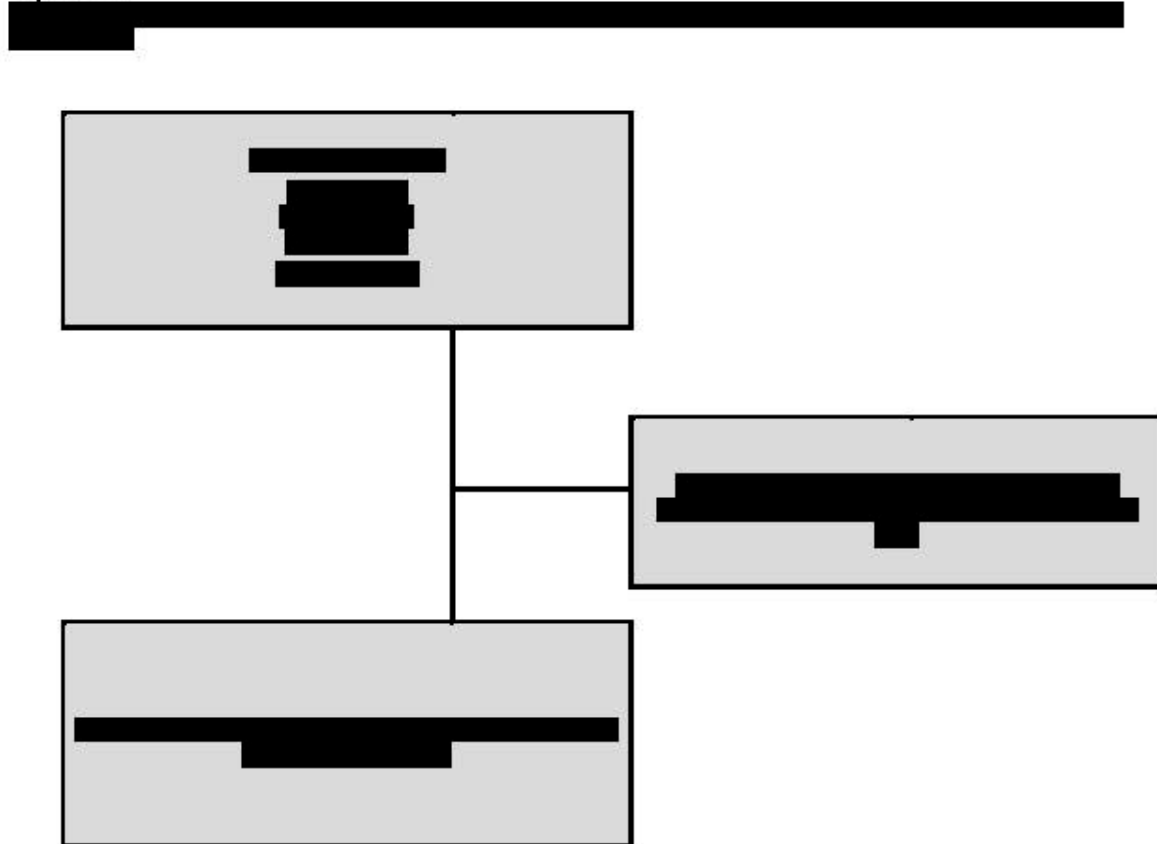
13.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.

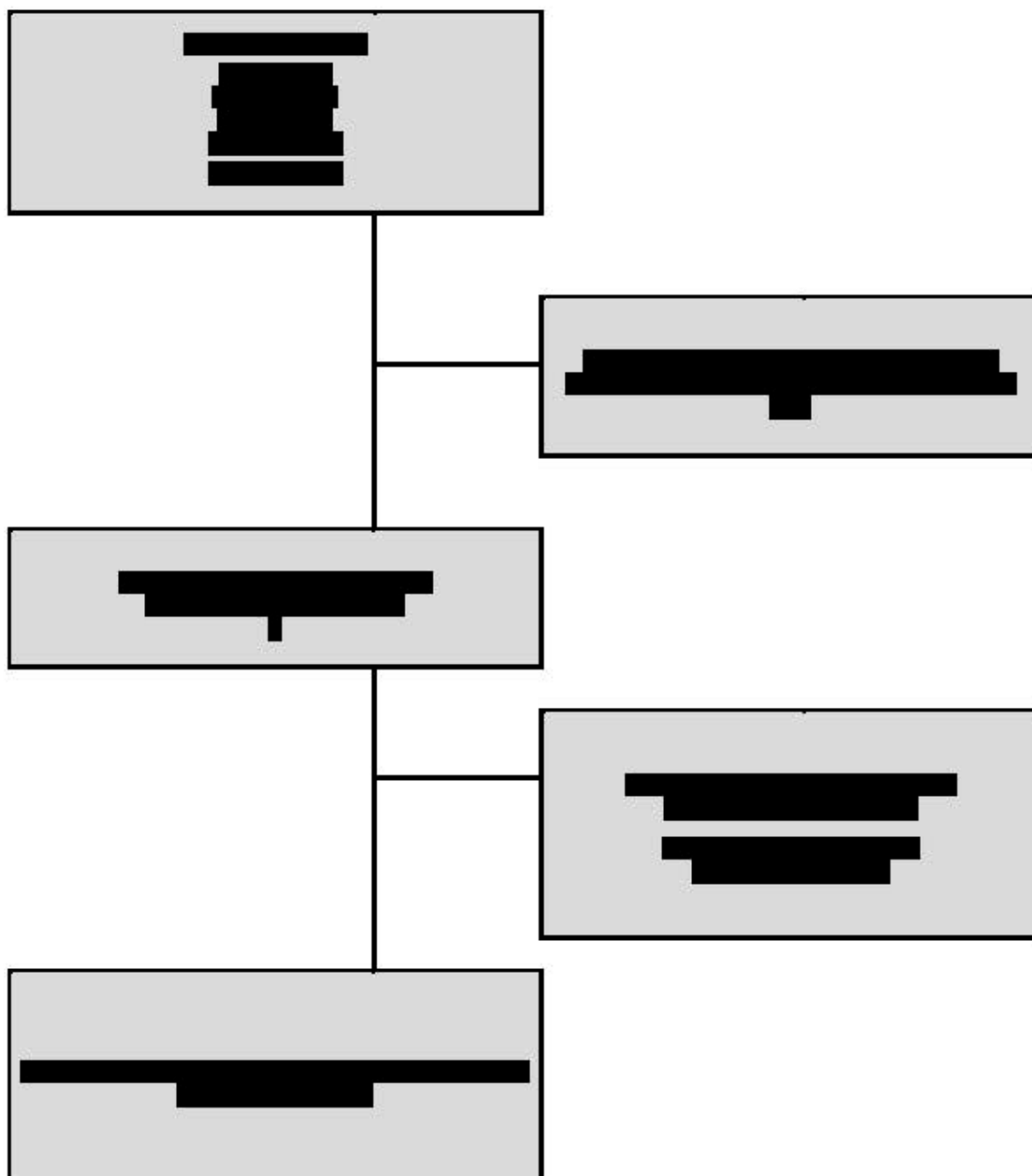
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem ipilimumabu (QUOROM)



Wykres 2.



Wykres 3.



13.5. Opis skali Jadad

Tabela 52.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informacje o utracie pacjentek z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

13.5.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 53.
Ocena wiarygodności badania *Hodi 2010*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 54.

	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	3

Tabela 55.

	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	5

13.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.

Tabela 56.
Charakterystyka badania *Hodź 2010*

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja [N]	Oceniane punkty końcowe	Jadad
<i>Hodź 2010 (podtyp IIA)</i>	RCT, z podwójnym zaślepieniem	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; • wcześniejsza linia leczenia z użyciem jednego lub kilku z leków: dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna, IL-2; • wiek > 18 lat; • brak leczenia systemowego w ciągu 28 dni poprzedzających włączenie do badania. <p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny czerniak oka; • wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-CTLA-4 lub szczipionkami antynowotworowymi; • choroby autoimmunologiczne; • aktywne, nieleczone przerzuty do centralnego systemu nerwowego; • ciąża lub laktacja; • współwzruszające leczenie z użyciem leków przeciwnowotworowych lub immunosupresantów; • długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów. 	<p>IPI: 3 mg/ kg masy ciała pacjenta podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożyłnej w 4 cyklach co 3 tygodnie (faza indukcyjna) (N=137)</p> <p>gp100: 1 mg (210M) w prawe udo i 1 mg (288V) w lewe udo + PL (N=136)</p> <p>IPI w dawce 3 mg/kg mc. podawany w postaci 90 - minutowej infuzji dożyłnej w czterech cyklach co 3 tygodnie + gp100: 1 mg (210M) w prawe udo i 1 mg (288V) w lewe udo (N=403)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżyście całkowite; • Odpowiedź na leczenie; • Bezpieczeństwo. 	5

Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy™) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III i oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii

Uwagi dotyczące badania:

Iwo badania: wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne.

Podtytuł badania: II A.

Ilość ośrodków: 125 (ośrodki rozmieszczone na terenie Ameryki Północnej, Południowej, Europy i Afryki).

Kryteria włączenia i wykluczenia: kryteria włączenia określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: zaplanowano włączenie 500 pacjentów do grup: qp100 oraz IP1+qp100, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 90% przy założeniu 385 zgonów w badanych grupach wykryć różnicę w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami.

Opis metody randomizacji: W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania nowotworu (wg oceny M) oraz wcześniejsze leczenie interfeukiną 2 (IL-2).

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Analiza „intention-to-treat”: zachowana w ocenie skuteczności; niezachowana w ocenie skuteczności.

Utrata pacjentów z badania: spośród wszystkich randomizowanych pacjentów 33 nie otrzymało żadnej dawki leku, z powodu zgony, wycofania zgody, niezgodności z protokołem lub decyzji badacza. Na etapie terapii przed zakończeniem przewidzianego leczenia (4 cykle) utracono z leczenia łącznie 232 pacjentów, z powodu działań niepożądanych, progresji choroby lub innych przyczyn.

Sponsorzy: Medarex, Bristol-Myers Squibb

13.7. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizy (inicjały):..... Data:.....

Badanie: Wynik oceny w skali Jadad: Podtyp AOTM:					
Populacja		Interwencja		Punkty końcowe	
<u>Kryteria włączenia:</u>					
<u>Kryteria wykluczenia:</u>					
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:
<u>Typos badania:</u>
<u>Maskowanie:</u>
<u>Sposób randomizacji:</u>
<u>Analiza „intention-to-treat”:</u>
<u>Utrata pacjentów z badania:</u>
<u>Kontekst:</u>
<u>Informacja o sponsorze:</u>
<u>Publikacje:</u>

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

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

14. PIŚMIENICTWO

14.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org, 2008.
3. Analiza problemu decyzyjnego ipilimumabu (Yervoy™) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Instytut Arcana. Kraków 2011
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1-12.
6. Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment. MapiValue. 2011.
7. Dąbrowska B, Klin A. Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia. Raport. Luty 2011.(PENTOR).

14.2. Problem zdrowotny

1. Szczeklik A (red.) Choroby wewnętrzne T. II. Medycyna Praktyczna. Kraków.
2. Wolnicka-Głubisz A., Płonka P. "Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry", Współczesna Onkologia 2007; 11(9):419-429
3. Ruka W et al. Czerniaki skóry - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Przegl Dermatol 2009 (96): 1932-203
4. Krzakowski M. (red) Onkologia kliniczna. T. II. Wydawnictwo Medyczne BORGIS.
5. Mackiewicz J, Kwinta Ł. Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego. Współczesna Onkologia 2010; 14 (1):15-22
6. Kyder W, Teresiak M. Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury. Współczesna Onkologia (2006), vol. 10; 9 (437-448)
7. Ruka W. (red) "Czerniak skóry" (http://www.puo.pl/pdf/czerniak_skory.pdf)
8. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii (<http://epid.coi.waw.pl/km/>)
9. Fricker J. "New era In metastatic melanoma", Molecular Oncology 2010 (4):91-97
10. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/06.

11. Ganesan P. et al. "Systemic therapy for melanoma", *The National Medical Journal of India* 2010;23(1):21-26
12. <http://uwm-onkologia.edu.pl>
13. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009, Polska Unia Onkologii (www.onkologia.zalecenia.med.pl)
14. Dummer et al. "Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow - up" *Annals of Oncology* 2009 (Suppl 4) 129-131
15. NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Panel Members Melanoma (www.nccn.com)
16. Algazi A. et al. "Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects", *Cancer Management and Research* 2010 (2):197-211

14.3. Badania z ipilimumabem włączone do analizy

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, Van Den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JJ, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A and Urban WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 363: 711-723, 2010.
2. Protokół do badania *Hodi 2010* [data on file].

14.4. Badania z ipilimumabem wyłączone z analizy

Brak aktywnego komparatora

1. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie TJ, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ and Lebbe C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 11: 155-164, 2010.

Nieadekwatna populacja

2. Hersh E. et al. "A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma" *Invest New Drugs*. 2010 Epub 16 Jan 2010;
3. Weber J. et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma" *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5591-8;

Nieadekwatna interwencja

4. Maker A. et al. "Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma" *J Immunother*. 2006;29(4):455-63;
5. Weber J. et al. "Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma" *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5950-6;
6. DiGiacomo A. et al. "Ipilimumab experience in heavily pretreated patients with melanoma in an expanded access program at the University Hospital of Siena (Italy)" *Cancer Immunol Immunother*. 2011 Apr;60(4):467-77;

7. Ku G. et al. "Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting" *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1767-75;
8. O'Day et al. "Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study" *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1712-7;
9. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shankar S, Chen TC, Korman A, Allison JP and Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 4712-4717, 2003.

Opisy przypadków klinicznych

10. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, Lawson DH, Ibrahim R, Papadopoulos NE and Arellano ML. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 Antibody). *J Immunother* 32: 322-324, 2009.
11. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, Nahed BV and Coumans JV. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol* 19:25.
12. Bhatia S, Huber BR, Upton MP and Thompson JA. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: A case report. *J Immunother* 32: 203-205, 2009.
13. Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, Weber J and Murtagh FR. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *Am J Neuroradiol* 30: 1751-1753, 2009.
14. Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, Phan A, Kiakouama L and Thomas L. Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology* 218: 69-70, 2009.
15. Fadel F, El Karoui K and Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *New Engl J Med* 361: 211-212, 2009.
16. Hunter G, Voll C and Robinson CA. Autoimmune inflammatory myopathy after treatment with ipilimumab. *Can J Neurol Sci* 36: 518-520, 2009.
17. Kaehler KC, Egberts F, Lorigan P and Hauschild A. Anti-CTLA-4 therapy-related autoimmune hypophysitis in a melanoma patient. *Melanoma Res* 19: 333-334, 2009.
18. Ledezma B. Ipilimumab for advanced melanoma: A nursing perspective. *Oncol Nurs Forum* 36: 97-104, 2009.
19. Min L, Vaidya A and Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 164: 303-307, 2011.
20. Minor DR, Chin K and Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother Radiopharm* 24: 321-325, 2009.
21. Robinson MR, Chan CC, Yang JC, Rubin BI, Gracia GJ, Sen HN, Csaky KG and Rosenberg SA. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: A new cause of uveitis. *J Immunother* 27: 478-479, 2004.

Badania wtórne oraz artykuły poglądowe

22. Abraham J. Ipilimumab improves survival in previously treated metastatic melanoma. *Community Oncol* 7: 395-396, 2010.

23. Agarwala SS, Di Pietro A, Flaherty KT, Garbe C, Grob JJ, Kashani-Sabet M, Kirkwood JM, Leachman S, Messina J, O'day S, Ribas A and Sondak V. Meeting report from the third global workshop on melanoma. *Pigm Cell Melanoma Res* 23: e1-e7, 2010.
24. Agarwala SS. Novel immunotherapies as potential therapeutic partners for traditional or targeted agents: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 blockade in advanced melanoma. *Melanoma Res* 20: 1-10, 2010.
25. Agarwala SS and O'Day SJ. Current and future adjuvant immunotherapies for melanoma: Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 as a novel approach. *Cancer Treat Rev* 37: 133-142, 2011.
26. Algazi, A. P., Soon, C. W., and Daud, A. I. Treatment of cutaneous melanoma: Current approaches and future prospects. *Cancer Management and Research* 2(1), 197-211. 2010. Ref Type: Generic
27. Ascierto PA, Simeone E, Sznol M, Fu YX and Melero I. Clinical experiences with anti-CD137 and anti-PD1 therapeutic antibodies. *Semin Oncol* 37: 508-516, 2010.
28. Boasberg P, Hamid O and O'day S. Ipilimumab: Unleashing the power of the immune system through CTLA-4 blockade. *Semin Oncol* 37: 440-449, 2010.
29. Callahan MK, Wolchok JD and Allison JP. AntiCTLA-4 antibody therapy: Immune monitoring during clinical development of a novel immunotherapy. *Semin Oncol* 37: 473-484, 2010.
30. Eggermont AMM, Testori A, Maio M and Robert C. AntiCTLA-4 antibody adjuvant therapy in melanoma. *Semin Oncol* 37: 455-459, 2010.
31. Eggermont AMM. Advances in systemic treatment of melanoma. *Ann Oncol* 21: vii339-vii344, 2010.
32. Esper P. Immune modulation in melanoma and advanced cancer therapy: anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibodies. *Clin J Oncol Nurs* 13: 547-554, 2009.
33. Ganesan P and Bakhshi S. Systemic therapy for melanoma. *Natl Med J India* 23: 21-27, 2010.
34. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V, Chin K, Canetta R and Humphrey R. Development of ipilimumab: Contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 37: 533-546, 2010.
35. Jaeger D, Halama N and Zoernig I. Advanced malignant melanoma: Immunologic and multimodal therapeutic strategies. *J Oncol* 2010.
36. Ledezma B. Ipilimumab for advanced melanoma: A nursing perspective. *Oncol Nurs Forum* 36: 97-104, 2009.
37. Margolin KA, Di Giacomo AM and Maio M. Brain metastasis in melanoma: Clinical activity of CTLA-4 antibody therapy. *Semin Oncol* 37: 468-472, 2010.
38. Movva S and Verschraegen C. The monodonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab (MDX-010), a novel treatment strategy in cancer management. *Expert Opin Biol Ther* 9: 231-241, 2009.
39. Phan GQ, Weber JS and Sondak VK. CTLA-4 blockade with monoclonal antibodies in patients with metastatic cancer: surgical issues. *Ann Surg Oncol* 15: 3014-3021, 2008.
40. Reichert JM. Antibodies to watch in 2010. *mAbs* 2: 84-100, 2010.
41. Ribas A. Anti-CTLA4 antibody clinical trials in melanoma. *Update Cancer Ther* 2: 133-139, 2007.

42. Ruttinger D, Winter H, Van Den Engel NK, Hatz R, Jauch KW, Fox BA and Weber JS. Immunotherapy of cancer: Key findings and commentary on the third tegernsee conference. *Oncologist* 15: 112-118, 2010.
43. Sivendran S, Glodny B, Pan M, Merad M and Saenger Y. Melanoma immunotherapy. *Mt Sinai J Med* 77: 620-642, 2010.
44. Tarhini A, Lo E and Minor DR. Releasing the brake on the immune system: Ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 25: 601-613, 2010.
45. Weber J. Ipilimumab: Controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother* 58: 823-830, 2009.
46. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Schadendorf D, de Pril V, Heller K, Chen TT, Ibrahim R, Hoos A, O'Day SJ. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun.* 2010;10:9.

Przeglądy systematyczne

47. Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment. *MapiValue*. 2011.

Abstrakty oraz materiały konferencyjne

48. Aamdal S, Wolchok JD, Weber J, Hamid O, O'day S, Schmidt H, Berman D and Chasalow SD. Changes in peripheral blood absolute lymphocyte count (ALC) may guide patient selection for continued treatment with ipilimumab. *Eur J Cancer Suppl* 7: 579, 2009.
49. Altomonte M, Queirolo P, Testori A, Ascierto P, Danielli R, Di Giacomo AM, Chiarion Sileni V, Del Vecchio M, Ridolfi R and Maio M. The Italian experience on the feasibility and safety of ipilimumab therapy in pretreated metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer Suppl* 7: 585, 2009.
50. Amin A, DePril V, Hamid O, Wolchok J, Maio M, Neyns B, Chin K, Ibrahim R, Hoos A and O'day S. Evaluation of the effect of systemic corticosteroids for the treatment of immune-related adverse events (irAEs) on the development or maintenance of ipilimumab clinical activity. *J Clin Oncol* 27: 9037, 2009.
51. Berman DM, Wolchok J, Weber J, Hamid O, O'day S and Chasalow SD. Association of peripheral blood absolute lymphocyte count (ALC) and clinical activity in patients (pts) with advanced melanoma treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 27: 3020, 2009.
52. Danielli R, Queirolo P, Testori A, Plummer R, Razi E, Chiarion Sileni V, Calabro L, Di Giacomo AM, Ridolfi R and Maio M. Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients: Safety and clinical efficacy. *Eur J Cancer Suppl* 7: 581, 2009.
53. Di Giacomo A, Danielli R, Calabro L, Guidoboni M, Miracco C, Biagioli M, Mazzei M, Altomonte M and Maio M. Ipilimumab in the common daily practice: Feasibility, safety, and efficacy in heavily pretreated metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 27: e20002, 2009.
54. Di Giacomo AM, Danielli R, Calabro L, Bertocci E, Nannicini C, Miracco C, Biagioli M, Mazzei MA, Altomonte M and Maio M. Ipilimumab in the common daily practice: Feasibility, safety, efficacy and long-term follow-up in heavily pretreated metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer Suppl* 7: 585, 2009.
55. Eggermont A. Emerging therapies in melanoma. *Eur J Cancer Suppl* 8: 84, 2010.

56. Haanen JB, Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Robert C, Schadendorf D, Van Den Eertwegh AJ, Chen T, Hoos A and Urba WJ. Ipilimumab improves overall survival in patients with previously treated, advanced melanoma: Long-term survival results from a phase III trial. *Ann Oncol* 21: viii402, 2010.
57. Hamid O. Dose effect of ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from a phase II, randomized, dose-ranging study [abstract no. 9025]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 26: 489, 2008.
58. Hamid O, Chasalow SD, Tsuchihashi Z, Alaparthi S, Galbraith S and Berman D. Association of baseline and on-study tumor biopsy markers with clinical activity in patients (pts) with advanced melanoma treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 27: 9008, 2009.
59. Harmankaya K, Minor D, Linette G, Ridolfi R, Corsa J, Ibrahim R and Lebbe C. Ipilimumab re-induction after progression in patients with advanced melanoma enrolled in Phase II clinical trials. *Eur J Cancer Suppl* 7: 582, 2009.
60. Hersey P, Studdert AL and Hodi FS. Evaluating non-standard responses with standard criteria - Future consideration in immunotherapy. *Asia-Pac J Clin Oncol* 5: A63-A64, 2009.
61. Hersh E, Weber J, Powderly J, Pavlik A, Nichol G, Yellin M, Cranmer L, Urba W and O'day S. Long-term survival of patients (pts) with advanced melanoma treated with ipilimumab with or without dacarbazine. *J Clin Oncol* 27: 9038, 2009.
62. Hersh EM, Weber J, Powderly J, Yellin M, Kahn K, Pavlick A, Samlowski W, Nichol G and O'day S. A phase II, randomized multi-center study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in stage IV metastatic malignant melanoma [abstract]. *Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings* 22: 709, 2004.
63. Hersh EM, Weber JS, Powderly JD, Khan K, Pavlick AC, Samlowski WE, O'Day SJ, Nichol G, Yellin MJ and Cranmer L. Disease control and long-term survival in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma treated with ipilimumab (MDX- 010) with or without dacarbazine [abstract no. 9022]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 26: 488, 2008.
64. Hoos A, Chasalow SD, Parker SM, Siegel J, Tsuchihashi Z, Wu D, Bennett K, Alaparthi S, Ronczka A and Berman D. Ipilimumab 10 mg/kg induction dosing promotes t-cell activation in patients with advanced melanoma [Abstract No. 785P]. *Annals of Oncology* 19: 244, 2008.
65. Lawrence DP, Hamid O, McDermott DF, Puzanov I, Sznol M, Clark J, Logan T, Hodi FS, Heller KN and Margolin KA. Phase II trial of ipilimumab monotherapy in melanoma patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 28: 2010.
66. Lebbe C, Hoos A, Chin K, Li J, Neyns B, Linette G, Negrier S, Schadendorf D, Smylie M and Wolchok J. Effect of dose on efficacy and safety in ipilimumab-treated patients with advanced melanoma - Results from a phase II, randomized, dose-ranging study. *Ann Oncol* 19: viii239-viii240, 2008.
67. Lebbe C, McDermott DF, Robert C, Lorigan P, Ottensmeier CH, Wolchok J, Garbe C, Messina M, Hoos A and Weber JS. Ipilimumab improves survival in previously treated, advanced melanoma patients with poor prognostic factors: Subgroup analyses from a phase III trial. *Ann Oncol* 21: viii401, 2010.
68. Lorigan P, Sosman JA, Haanen JB, Lutzky J, Hogg D, Gore M, Urba WJ, de Pril V, Ibrahim R and Wolchok J. Clinical response to ipilimumab: Effect of systemic corticosteroids used to manage immune-related adverse events (irAEs). *Ann Oncol* 21: viii404, 2010.
69. Lutzky J, Wolchok J, Hamid O, Lebbe C, Pehamberger H, Linette G, de Pril V, Ibrahim R, Hoos A and O'day S. Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall

- survival in patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 27: 9034, 2009.
70. Lynch TJ, Bondarenko IN, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko RT, Sebastian M, Siegel J, Cuillerot J and Reck M. Phase II trial of ipilimumab (IPI) and paclitaxel/carboplatin (P/C) in first-line stage IIIb/IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28: 2010.
71. Maio M, Hoos A, Ibrahim R, Gajewski T, Pehamberger H, Wolchok J and O'day S. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma who had progressed on one or more prior therapies: Results from a single-arm, multicenter study. *Ann Oncol* 19: viii241, 2008.
72. Maio M, Lebbe C, Chiarion Sileni V, Siegel J, Hoos A, Humphrey R, O'day S, Wolchok J, Weber J and Harmankaya K. Long-term survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab at 10mg/kg: Ongoing analyses from completed Phase II trials. *Eur J Cancer Suppl* 7: 578, 2009.
73. Margolin K, Lawrence D, Hamid O, McDermott D, Puzanov I, Szol M, Richards J, Clark J, Logan T and Hodi S. Phase II multi-institution trial of ipilimumab for patients with melanoma and brain metastasis. *Eur J Cancer Suppl* 7: 578, 2009.
74. O'Day S, Weber J, Lebbe C, Maio M, Pehamberger H, Harmankaya K, Siegel J, Hoos A, Humphrey R and Wolchok J. Effect of ipilimumab treatment on 18-month survival: Update of patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 27: 9033, 2009.
75. O'Day S, Hodi FS, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Zhu X, Yellin MJ, Hoos A and Urban WJ. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. *J Clin Oncol* 28: 2010.
76. Ottensmeier C, Weber R, Haanen JB, Robert C, Schadendorf D, Lutzky J, Peschel C, Messina M, Ibrahim R and O'day S. Ipilimumab produces durable objective responses in patients with previously treated, advanced melanoma: Results from a phase III trial. *Ann Oncol* 21: viii401-viii402, 2010.
77. Parker S, Berman D, Bennett KL, Alaparthi S, Tsuchihashi Z, Chasalow SD and Zhan P. Increased humoral and cellular immunity in patients (pts) with advanced melanoma treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 27: 3031, 2009.
78. Pavlick AC, Ott PA, Kannan R, Madden M, Sorlie C, Escano C, Escalon J, Hernando-Monge E, Osman I and Bhardwaj N. Hair depigmentation as an indicator of durable response to CTLA-4 therapy. *J Clin Oncol* 28: 2010.
79. Pierret L, Wilgenhof S, Corthals J, Roelandt T, Thielemans K and Neyns B. Correlation between prior therapeutic dendritic cell vaccination and the outcome of patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 27: e20006, 2009.
80. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, Levy CL, Rosenberg SA and Phan GQ. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade with ipilimumab: Long-term follow-up of 179 patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 28: 2010.
81. Revicki D, Kotapati S and Villanueva I. Impact of ipilimumab on the health-related quality of life (HRQL) of patients with previously treated unresectable stage III or IV melanoma. *Eur J Cancer Suppl* 7: 581, 2009.
82. Revicki D, Kotapati S, Van Den Eertwegh AJ, Lorigan P, Linette G, Ottensmeier CH, Lebbe C, Messina M, Abdallah K and Wagner S. Health related quality of life (HRQL) outcomes of ipilimumab treatment in

- patients with previously treated unresectable stage III or iv melanoma (USIII/IV MEL). *Ann Oncol* 21: viii402-viii403, 2010.
83. Robert C, Hodi FS, O'Day SJ, Peschel C, Ottensmeier CH, Trefzer U, Lorigan P, Messina M, Ibrahim R and Schadendorf D. Re-induction with ipilimumab, GP100 peptide vaccine, or a combination of both in a phase III study of previously-treated patients with advanced melanoma: Update of clinical characteristics of patients. *Ann Oncol* 21: viii403-viii404, 2010.
 84. Schadendorf D, Wolchok J, Neyns B, Lebbe C, Harmankaya K, Verschraegen C, Chin K, de Pril V, Hoos A and Maio M. Activity of ipilimumab at 10mg/kg in patients with advanced melanoma is independent of baseline prognostic factors. *Eur J Cancer Suppl* 7: 579, 2009.
 85. Schmidt H, Hamid O, Nissan A, Guida M, Aamdal S, Hansson J, Ridolfi R, Berman D and Chasalow SD. Identification of tumor biopsy markers as potential predictors of ipilimumab clinical activity in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer Suppl* 7: 577, 2009.
 86. Smylie M, Francis S, Neyns B, Maio M, Minor D, Verschraegen C, Chin K, Ibrahim R, Hoos A and Schadendorf D. Effect of ipilimumab at 10 mg/kg on disease control in patients (pts) with M1c-stage melanoma in relation to baseline lactate dehydrogenase (LDH) levels. *J Clin Oncol* 27: 9041, 2009.
 87. Thompson JA. Effect of prior treatment status on the efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in treatment-naive and previously treated patients with advanced melanoma [abstract no. 9055]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 26: 496, 2008.
 88. Weber JS, Berman D, Siegel J, Minor D, Maraveyas A and Hamid O. Clinical activity of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *Ann Oncol* 19: viii244, 2008.
 89. Weber JS, Sarnaik A, Targan S, Yu B, Morelli D, Urbas P, Maker N, Yellin M and Nichol G. Phase II trial of extended dose anti-CTLA-4 antibody ipilimumab (formerly MDX-010) with a multipeptide vaccine for resected stages IIIC and IV melanoma. *J Clin Oncol* 27: 9023, 2009.
 90. Weber JS, Hamid O, Wolchok J, Amin A, Masson E, Goldberg S, Williams D, Parker S, Alaparthi S and O'Day SJ. Assessment of pharmacokinetic interaction between ipilimumab and chemotherapy in a randomized study. *Ann Oncol* 21: viii403, 2010.
 91. Wolchok JD, de Pril V, Linette G, Waterfield W, Gajewski T, Chiarion-Sileni V, Ibrahim R, Chin K, Hoos A and Hamid O. Efficacy of ipilimumab 10 mg/kg in advanced melanoma patients (pts) with good and poor prognostic factors. *J Clin Oncol* 27: 9036, 2009.
 92. Yuan J, Gnjatic S, Li H, Powel S, Gallardo HF, Ritter E, Ku GY, Jungbluth AA, Segal NH, Rasalan TS, Manukian G, Xu Y, Roman RA, Terzulli SL, Heywood M, Pogoriler E, Ritter G, Old LJ, Allison JP and Wolchok JD. CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 20410-20415, 2008.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
2. *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu);
3. *Food and Drug Administration* (www.fda.gov);
4. *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl);
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (www.fda.gov);
6. Hersh E. et al. "A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma" *Invest New Drugs*. 2010 Epub 16 Jan 2010;
7. Weber J. et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma" *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5591-8;
8. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie TJ, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ and Lebba C. Ipilimumab

monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 11: 155-164, 2010.

9. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, Targan SR and Wang HL. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun* 10: 11, 1924. (publikacja do badania *Weber 2009*)
10. Maker A. et al. "Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma" *J Immunother*. 2006;29(4):455-63;
11. Weber J. et al. "Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma" *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5950-6;
12. Ku G. et al. "Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting" *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1767-75;
13. O'Day et al. "Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study" *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1712-7;
14. DiGiacomo A. et al. "Ipilimumab experience in heavily pretreated patients with melanoma in an expanded access program at the University Hospital of Siena (Italy)" *Cancer Immunol Immunother*. 2011 Apr;60(4):467-77;

Przypadki kliniczne (case)

15. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, Lawson DH, Ibrahim R, Papadopoulos NE and Arellano ML. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 Antibody). *J Immunother* 32: 322-324, 2009.
16. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, Nahed BV and Coumans JV. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol* 1925.
17. Bhatia S, Huber BR, Upton MP and Thompson JA. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: A case report. *J Immunother* 32: 203-205, 2009.
18. Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, Weber J and Murtagh FR. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *Am J Neuroradiol* 30: 1751-1753, 2009.
19. Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, Phan A, Kiakouama L and Thomas L. Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology* 218: 69-70, 2009.
20. Fadel F, El Karoui K and Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *New Engl J Med* 361: 211-212, 2009.
21. Hunter G, Voll C and Robinson CA. Autoimmune inflammatory myopathy after treatment with ipilimumab. *Can J Neurol Sci* 36: 518-520, 2009.
22. Kaehler KC, Egberts F, Lorigan P and Hauschild A. Anti-CTLA-4 therapy-related autoimmune hypophysitis in a melanoma patient. *Melanoma Res* 19: 333-334, 2009.
23. Ledezma B. Ipilimumab for advanced melanoma: A nursing perspective. *Oncol Nurs Forum* 36: 97-104, 2009.
24. Min L, Vaidya A and Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 164: 303-307, 2011.

25. Minor DR, Chin K and Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother Radiopharm* 24: 321-325, 2009.
26. Robinson MR, Chan CC, Yang JC, Rubin BI, Gracia GJ, Sen HN, Csaky KG and Rosenberg SA. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: A new cause of uveitis. *J Immunother* 27: 478-479, 2004.

14.8. gp100 jako komparator w badaniu *Hodi* 2010

1. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, Moon J, Sondak VK, Atkins MB, Eisenhauer EA, Parulekar W, Markovic SN, Saxman S, Kirkwood JM. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527-34.
2. Jarczewska DŁ, Ryś P, Plisko R, Blicharz M (2007) Wieża statystyki. *Menedżer Zdrowia*. październik-listopad 8/2007.
3. Wada, R., et al., Meta-analysis of Kaplan-Meier overall survival curves from selected randomized controlled Phase II/III trials in advanced melanoma, in American Conference on Pharmacometrics 2011: San Diego, CA, USA.
4. Royal College of Surgeons in Ireland Management of Cutaneous Melanoma Clinical Guidelines, 2006; Garbe, C., et al., Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2010. 46(2): p. 270-083.
5. Dummer, R., et al., Melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010. 21(Supplement 5): p. v194-7.
6. Downey, S.G., J.A. Klapper, and F.O. Smith, Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clinical Cancer Research*, 2007. 13(22): p. 6682-6688.
7. Schwartzenuber, D.J., et al., gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364: p. 2119-27.
8. Schwartzenuber, D.J., et al., A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(18s): p. suppl; abstr CRA901.
9. Crosby, T., et al., Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (review). *Cochrane Library* 2009(3).

14.9. Publikacje dotyczące gp100

1. Salgaller ML, Marincola FM, Cormier JN, Rosenberg SA. (1996) Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides. *Cancer Res*. 56(20):4749-57.
2. Rosenberg SA, Zhai Y, Yang JC, Schwartzenuber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Seipp CA, Einhorn JH, Roberts B, White DE. (1998) Immunizing patients with metastatic melanoma

- using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. *J Natl Cancer Inst.* 16;90(24):1894-900.
3. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Sznol M, Schwarz SL, Spiess PJ, Wunderlich JR, Seipp CA, Einhorn JH, Rogers-Freezer L, White DE. (1999) Impact of cytokine administration on the generation of antitumor reactivity in patients with metastatic melanoma receiving a peptide vaccine. *J Immunol.* 163(3):1690-5.
 4. Lee KH, Wang E, Nielsen MB, Wunderlich J, Migueles S, Connors M, Steinberg SM, Rosenberg SA, Marincola FM. (1999) Increased vaccine-specific T cell frequency after peptide-based vaccination correlates with increased susceptibility to in vitro stimulation but does not lead to tumor regression. *J Immunol.* 163(11):6292-300.
 5. Stewart JH 4th, Rosenberg SA. (2000) Long-term survival of anti-tumor lymphocytes generated by vaccination of patients with melanoma with a peptide vaccine. *J Immunother.* 23(4):401-4.
 6. Smith JW 2nd, Walker EB, Fox BA, Haley D, Wisner KP, Doran T, Fisher B, Justice L, Wood W, Vetto J, Maecker H, Dols A, Meijer S, Hu HM, Romero P, Alvord WG, Urba WJ. (2003) Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. *J Clin Oncol.* 21(8):1562-73.
 7. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Topalian SL, Sherry RM, Restifo NP, Wunderlich JR, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, Gritz L, Panicali DL, White DE. (2003) Recombinant fowlpox viruses encoding the anchor-modified gp100 melanoma antigen can generate antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 9(8):2973-80.
 8. Di Pucchio T, Pilla L, Capone I, Ferrantini M, Montefiore E, Urbani F, Patuzzo R, Pennacchioli E, Santinami M, Cova A, Sovena G, Arienti F, Lombardo C, Lombardi A, Caporaso P, D'Atri S, Marchetti P, Bonmassar E, Parmiani G, Belardelli F, Rivoltini L. (2006) Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp100 peptides plus IFN-alpha results in the activation of specific CD8(+) T cells and monocyte/dendritic cell precursors. *Cancer Res.* 66(9):4943-51.
 9. Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, Yang JC, Topalian SL, Royal RE, Kammula US, Restifo NP, Hughes MS, Schwarz SL, Ngo LT, Mavroukakis SA, White DE (2006) Altered CD8(+) T-cell responses when immunizing with multipeptide peptide vaccines. *J Immunother.* 2006 Mar-Apr;29(2):224-31.
 10. Roberts JD, Niedzwiecki D, Carson WE, Chapman PB, Gajewski TF, Ernstoff MS, Hodi FS, Shea C, Leong SP, Johnson J, Zhang D, Houghton A, Haluska FG; Cancer and Leukemia Group B. (2006) Phase 2 study of the g209-2M melanoma peptide vaccine and low-dose interleukin-2 in advanced melanoma: Cancer and Leukemia Group B 509901. *J Immunother.* 29(1):95-101.
 11. Meijer SL, Dols A, Jensen SM, Hu HM, Miller W, Walker E, Romero P, Fox BA, Urba WJ. (2007) Induction of circulating tumor-reactive CD8+ T cells after vaccination of melanoma patients with the gp100 209-2M peptide. *J Immunother.* ;30(5):533-43.
 12. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Kammula US, Hughes MS, Restifo NP, Levy CL, White DE, Steinberg SM, Rosenberg SA. (2008) Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res.* 14(17):5610-8.
 13. Sosman JA, Carrillo C, Urba WJ, Flaherty L, Atkins MB, Clark JI, Dutcher J, Margolin KA, Mier J, Gollob J, Kirkwood JM, Panka DJ, Crosby NA, O'Boyle K, LaFleur B, Ernstoff MS. (2008) Three phase II cytokine working group trials of gp100 (210M) peptide plus high-dose interleukin-2 in patients with HLA-A2-positive advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 26(14):2292-8.

14. Walker EB, Haley D, Petrausch U, Floyd K, Miller W, Sanjuan N, Alvord G, Fox BA, Urba WJ. (2008) Phenotype and functional characterization of long-term gp100-specific memory CD8+ T cells in disease-free melanoma patients before and after boosting immunization. *Clin Cancer Res.* 14(16):5270-83.
15. Walker EB, Miller W, Haley D, Floyd K, Curti B, Urba WJ. (2009) Characterization of the class I-restricted gp100 melanoma peptide-stimulated primary immune response in tumor-free vaccine-draining lymph nodes and peripheral blood. *Clin Cancer Res.* 15(7):2541-51.
16. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, Gailani F, Riley L, Conlon K, Pockaj B, Kendra KL, White RL, Gonzalez R, Kuzel TM, Curti B, Leming PD, Whitman ED, Balkissoon J, Reintgen DS, Kaufman H, Marincola FM, Merino MJ, Rosenberg SA, Choyke P, Vena D, Hwu P. (2011) gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 364(22):2119-27.

14.10. Ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
2. Dummer et al. "Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow - up" *Annals of Oncology* 2009 (Suppl 4) 129-131
3. NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Panel Members Melanoma (www.nccn.com)
4. Dąbrowska B, Klin A. Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia. Raport. Luty 2011.(PENTOR)
5. Hales et al. "Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents", *Annals of Oncology* 2010; 21(10):1944-51
6. Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment. MapiValue. 2011.

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Kategorie systemu TNM dla czerniaka skóry [10]	18
Tabela 2. Stopień zaawansowania nowotworu – ocena kliniczna i ocena patologiczna [4].....	19
Tabela 3. Skala sprawności ECOG [12]	20
Tabela 4 Zestawienie badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu w leczeniu pacjentów z czerniakiem, które dotychczas nie zostały opublikowane	32
Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Hadi 2010).....	49
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Hadi 2010)	49
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hadi 2010	50
Tabela 8. Charakterystyka interwencji (Hadi 2010)	51
Tabela 9. Hazard względny wystąpienia zgonu oraz progresji choroby; IPI vs gp100 (Hadi 2010) ..	53
Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zgonu, przeżycia 12-, 18-, 24-miesięcznego, odpowiedzi na leczenie; IPI vs gp100 (Hadi 2010) .	54
Tabela 11. Średni czas do uzyskania odpowiedzi w miesiącach; IPI vs gp100 (Hadi 2010).....	56
Tabela 12. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe (Hadi 2010).....	57
Tabela 13. Ocena jakości życia, średnia zmiana w liczbie punktów uzyskanych w skali EORTC-QLQ- C30 w stosunku do wartości wyjściowych obliczona metodą najmniejszych kwadratów; [data on file]	59
Tabela 14. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia działań niepożądanych; IPI vs gp100 (Hadi 2010).....	61
Tabela 15. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym; IPI vs gp100 (Hadi 2010).....	64
Tabela 16. Charakterystyka badania włączonego do analizy [REDACTED]	69
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania [REDACTED]	69
Tabela 18. Charakterystyka interwencji [REDACTED]	70
Tabela 19. Liczby oraz odsetki pacjentów leczonych [REDACTED]	71
Tabela 20. Charakterystyka badania włączonego do analizy [REDACTED]	72
Tabela 21. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania [REDACTED]	72
Tabela 22. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania [REDACTED]	73
Tabela 23. Charakterystyka interwencji [REDACTED]	74
Tabela 24. Liczby oraz odsetki pacjentów leczonych [REDACTED]	75
Table 25. Charakterystyka badań z randomizacją włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	80
Table 26. Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu Weber 2009	83
Table 27. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła biegunka w stopniu nasilenia 2, 3 lub 4 (Weber 2009).....	84
Table 28. Najczęściej występujące (u \geq 10% pacjentów) działania niepożądane zarejestrowane w badaniu Hersh 2010.....	84

Tabela 29. Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu <i>Walchok 2010</i>	85
Table 30. Charakterystyka badań bez randomizacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	87
Table 31. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym zarejestrowane u pacjentów włączonych do badania <i>Maker 2006</i>	91
Table 32. Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu <i>Weber 2008</i>	92
Table 33. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u >20% pacjentów włączonych do badania <i>Ku 2010</i>	93
Table 34. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym zarejestrowane w badaniu <i>O'Day 2010</i>	95
Table 35. Najczęściej występujące działania niepożądane zarejestrowane w badaniu <i>DiGiacomo 2011</i> w zależności od długości leczenia w fazie indukcji	95
Tabela 36. Opis działań niepożądanych na podstawie opisów przypadków (<i>case reports</i>)	97
Tabela 37. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Hodi 2010</i> , w którym zastosowano ipilimumab w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w porównaniu ze schematami terapeutycznymi stosowanymi w Polsce	108
Tabela 38. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Hodi 2010</i> , w którym zastosowano ipilimumab w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w porównaniu ze schematami terapeutycznymi stosowanymi w Polsce (bezpieczeństwo)	110
Tabela 39. Przeżycie pacjentów włączonych do badań <i>Weber 2009</i> i <i>Hersh 2010</i>	126
Tabela 40. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe (<i>Walchok 2010</i>)	126
Tabela 41. Przeżycie pacjentów włączonych do badań <i>Ku 2010</i> , <i>O'Day 2010</i> , <i>DiGiacomo 2011</i>	127
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i>	129
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	130
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	130
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	131
Tabela 46. Strategia wyszukiwania dla [REDACTED]	132
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
Tabela 52. Opis skali <i>Jadad</i>	147
Tabela 53. Ocena wiarygodności badania <i>Hodi 2010</i>	148
Tabela 54. Ocena wiarygodności badania [REDACTED]	148
[REDACTED]	
Tabela 56. Charakterystyka badania <i>Hodi 2010</i>	150

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem ipilimumabu (QUOROM).....	144
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem s [REDACTED] [REDACTED].....	145
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem [REDACTED] [REDACTED].....	146

17. SPIS RYCIN

Rycina 1. Jednoroczne przeżycie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem pochodzące z historycznych badań II fazy [1].....	45
Rycina 2. Obserwowana (czarna) oraz przewidywana (czerwona) krzywa przeżycia pacjentów analizowanych w badaniu <i>Hadi 2010</i> [3].....	47
Rycina 3. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera pochodząca z badania <i>Hadi 2010</i>	53
Rycina 4 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem ipilimumabu [6].....	124