

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu
dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon
śluzowych w stadium
zaawansowania III (nieoperacyjny)
lub IV
– analiza efektywności klinicznej –

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	7
2. Indeks skrótów	8
3. Streszczenie	10
4. Analiza problemu zdrowotnego	27
4.1. Wnioskowane wskazanie	27
4.2. Populacja	28
4.3. Immunoonkologia	28
4.4. Interwencja oceniana (niwolumab)	29
4.5. Wytyczne postępowania klinicznego	30
4.6. Interwencje opcjonalne (komparatory)	31
5. Metodyka	32
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	32
5.2. Pytanie kliniczne	33
5.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	34
5.4. Metody identyfikacji badań	36
5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	36
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	37
5.4.2.1. Wyszukiwanie publikacji – analiza pośrednia	38
5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	39
5.4.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	39
5.5. Ocena jakości danych	40
5.5.1. Wiarygodność wewnętrzna	40
5.5.2. Wiarygodność zewnętrzna	41
5.6. Analiza ilościowa	41
5.6.1. Parametry efektywności klinicznej	41
5.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	41
5.6.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia zdarzenia” (ang. time-to-event)	42
5.7. Porównanie pośrednie	42
5.8. Synteza ilościowa (w tym metaanaliza)	43
5.9. Zestawienie danych	43
6. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych do przeglądu systematycznego	45
6.1. Wyniki wyszukiwania badań „head to head”	45
6.2. Wyniki wyszukiwania badań do analizy pośredniej	45
6.3. Zestawienie danych	45
7. Opublikowane przeglądy systematyczne	46
8. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu z dakarbazyną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych bez mutacji w genie BRAF	47
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	47

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

8.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	49
8.1.2.	Charakterystyka interwencji	50
8.1.3.	Skuteczność kliniczna	51
8.1.3.1.	Przeżycie całkowite (OS)	54
8.1.3.2.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	57
8.1.3.3.	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ogółem)	57
8.1.3.4.	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	58
8.1.3.5.	Czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie	60
8.1.3.6.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	60
8.1.3.7.	Redukcją rozmiaru guza o $\geq 30\%$	60
8.1.4.	Bezpieczeństwo	61
8.1.4.1.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	61
8.1.4.2.	Utrata pacjentów z badania - inne przyczyny	61
8.1.4.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	62
8.1.4.4.	Zdarzenia niepożądane ogółem	63
8.1.4.5.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	63
8.1.4.6.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	67
9.	Pośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu z wemurafenibem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych z obecnością mutacji w genie BRAF ..	71
9.1.	Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną	72
9.2.	Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej wemurafenibu w porównaniu z dakarbazyną	72
9.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	74
9.2.2.	Charakterystyka interwencji	75
9.2.3.	Skuteczność kliniczna	76
9.2.4.	Przeżycie całkowite (OS)	77
9.2.4.1.	Przeżycie całkowite ogółem	77
9.2.4.2.	Przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów	77
9.2.5.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	78
9.2.6.	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	79
9.2.7.	Bezpieczeństwo	80
9.2.7.1.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	80
9.2.7.2.	Utrata pacjentów z badania – inne przyczyny	80
9.2.7.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	81
9.2.7.4.	Zdarzenia niepożądane ogółem	81
9.2.7.5.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	81
9.3.	Wyniki pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu z wemurafenibem	83
9.3.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej	83
9.3.2.	Opis heterogeniczności klinicznej	84
9.3.3.	Skuteczność kliniczna - wyniki analizy pośredniej	85
9.3.3.1.	Przeżycie całkowite ogółem (OS)	85
9.3.3.2.	Przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów	86
9.3.3.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	87
9.3.3.2.	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	87
9.3.4.	Bezpieczeństwo – wyniki analizy pośredniej	89
9.3.4.1.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	89
9.3.4.2.	Utrata pacjentów z badania –inne przyczyny	89
9.3.4.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	90
9.3.4.4.	Zdarzenia niepożądane ogółem	90
9.3.4.5.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów SOC	91
10.	Porównanie efektywności klinicznej niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych	93

10.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	93
10.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	105
10.3.	Charakterystyka interwencji.....	107
10.4.	Charakterystyka punktów końcowych	107
10.5.	Skuteczność kliniczna – wyniki zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic.....	109
10.5.1.	Wyniki typu „czas do wystąpienia zdarzenia”	109
10.5.2.	Wyniki dla zmiennych dychotomicznych.....	111
10.5.3.	Podsumowanie skuteczności klinicznej.....	114
10.6.	Bezpieczeństwo – wyniki zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic	115
10.6.1.	Zgony, utrata pacjentów z badania	115
10.6.2.	Zdarzenia niepożądane.....	116
10.6.3.	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane	121
10.6.4.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related)	122
10.6.5.	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. immune-related).....	125
10.6.6.	Podsumowanie bezpieczeństwa	127
11.	Analiza czynników prognostycznych oraz predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF	129
11.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	129
11.2.	Analiza czynników prognostycznych	130
11.2.1.	Ugurel 2007 [89].....	130
11.2.2.	Long 2011 [91].....	131
11.2.3.	Saint-Jean 2014 [90].....	132
11.3.	Analiza odpowiedzi na leczenie w zależności od mutacji BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.....	133
11.3.1.	Analiza wpływu mutacji BRAF na skuteczność leczenia NIVO wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem	133
11.3.1.1.	Badanie pierwotne (RCT).....	133
11.3.1.2.	Badanie wtórne	135
11.3.2.	Analiza wpływu mutacji BRAF na skuteczność leczenia pembrolizumabem wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry	137
11.3.3.	Analiza wpływu mutacji BRAF na skuteczność leczenia IPI wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry	137
11.3.3.1.	Larkin 2015/CheckMate 067	138
11.3.3.2.	Shahabi 2012 [97].....	138
11.3.3.1.	Postow 2015 [98].....	139
11.3.4.	Analiza wpływu mutacji BRAF na efektywność chemioterapii dakarbazyną (DTIC)	140
11.3.4.1.	Meckbach 2014 [101].....	140
11.3.4.2.	Birkeland 2013 [100]	142
11.3.4.3.	Analiza krzywej przeżycia dla terapii dakarbazyną (DTIC)	143
11.3.4.4.	Podsumowanie	145
12.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	146
12.1.	Cel.....	146
12.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa	146
12.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo [®]	147
12.4.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB	149
12.5.	Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu	150
12.5.1.	Bezpieczeństwo niwolumabu w oparciu o wyniki badania CA 209-003	151

12.5.1.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	151
12.5.1.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	151
12.5.1.3.	Charakterystyka interwencji.....	153
12.5.1.4.	Populacja z zaawansowanym czerniakiem	153
12.5.1.4.1.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	154
12.5.1.4.2.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym	157
12.5.1.5.	Populacja pacjentów z różnymi typami nowotworu	159
12.5.1.5.1.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	159
12.5.1.5.2.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym	160
12.5.2.	Bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z chemioterapią	161
12.5.2.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	161
12.5.2.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	164
12.5.2.3.	Charakterystyka interwencji.....	166
12.5.2.4.	Zgony	167
12.5.2.5.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	167
12.5.2.6.	Utrata pacjentów z badania - inne przyczyny.....	168
12.5.2.7.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	170
12.5.2.8.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	171
12.5.2.9.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	173
12.5.2.10.	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	174
12.5.2.11.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>ang. treatment-related</i>).....	180
12.5.2.12.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym.....	189
12.5.2.13.	Konieczność redukcji dawki leku lub opóźnienia podania dawki leku lub zmniejszenie szybkości wlewu.....	194
12.5.3.	Bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych	195
12.5.3.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	195
12.5.3.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	197
12.5.3.3.	Charakterystyka interwencji.....	199
12.5.3.4.	Utrata pacjentów z badania z badania ogółem	199
12.5.3.5.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....	200
12.5.3.6.	Utrata pacjentów z badania - inne przyczyny.....	200
12.5.3.7.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	201
12.5.3.8.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	201
13.	Dyskusja	204
13.1.	Ograniczenia.....	204
13.2.	Ograniczenia wyników	205
13.3.	Wyszukiwanie.....	206
13.4.	Wybór komparatora.....	208
13.5.	Wiarygodność zewnętrzna	208
13.6.	Wiarygodność wewnętrzna	209
14.	Załączniki	211
14.1.	Pośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, u chorych z mutacją BRAF.....	211
14.1.1.	<i>Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną.....</i>	<i>211</i>
14.1.2.	<i>Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej dabrafenibu z dakarbazyną.....</i>	<i>211</i>
14.1.2.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	211
14.1.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	213
14.1.4.	Charakterystyka interwencji.....	215
14.1.5.	Skuteczność kliniczna.....	215

14.1.5.1.	Przeżycie całkowite (OS).....	216
14.1.5.2.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	216
14.1.5.3.	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	217
14.1.6.	<i>Bezpieczeństwo</i>	218
14.1.6.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem	218
14.1.6.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.....	219
14.1.6.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	219
14.2.	Wyniki pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu w porównaniu z dabrafenibem	220
14.2.1.	<i>Opis heterogeniczności metodologicznej</i>	220
14.2.2.	<i>Opis heterogeniczności klinicznej</i>	221
14.2.3.	<i>Skuteczność kliniczna - wyniki analizy pośredniej</i>	222
14.2.3.1.	Przeżycie całkowite (OS).....	222
14.2.3.2.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	222
14.2.3.3.	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	223
14.2.4.	<i>Bezpieczeństwo – wyniki analizy pośredniej</i>	225
14.2.4.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem	225
14.2.4.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	225
14.2.4.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	226
14.3.	Strategia wyszukiwania – niwolumab	228
14.4.	Strategia wyszukiwania – analiza pośrednia	230
14.5.	Strategia wyszukiwania – ipilimumab (analiza pośrednia lub zestawienie danych)	234
14.6.	Strategia wyszukiwania – prognoza i predykcja w zależności od BRAF.....	236
14.7.	Ocena w skali Jadad.....	237
14.8.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	241
14.9.	Formularze ekstrakcji danych.....	242
14.9.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i>	242
14.9.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i>	242
14.9.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i>	243
14.9.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i>	243
14.9.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i>	243
14.9.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i>	244
15.	Piśmiennictwo	245
15.1.	Analiza problemu zdrowotnego	245
15.2.	Metodyka	245
15.3.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	246
15.4.	Badania wyłączone do analizy czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF	248
15.5.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	249
15.6.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	249
16.	Spis tabel	252
17.	Spis Wykresów.....	257

1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

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

Data zakończenia analizy: wrzesień 2015 r.

Wersja z naniesionymi wymaganiami minimalnymi w grudniu 2015 r.

Dane kontaktowe:

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

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

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

2. Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Bd	Brak danych
BRAF (-)	Brak mutacji w genie BRAF
BRAF(+)	Obecność mutacji w genie BRAF
CBDCA	Karbolatyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DBF	Dabrafenib
DFI	Czas wolny od objawów choroby (ang. <i>disease free interval</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>)
DTIC	Dakarbazyne
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
I	Interwencja
IA	Instytut Arcana
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG), German</i>
IPI	Ipilimumab
ITT	Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
JADAD	Skala oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>

N	Liczba pacjentów w grupie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NA	Nie osiągnięto
NIVO	Niwolumab
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
Non-RCT	Badanie nierandomizowane
NOS	Skala oceny wiarygodności badań obserwacyjnych
ns	Nieistotny statystycznie
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	Prawdopodobieństwo przypadkowości wyniku
PAKL	Paklitaksel
PBZ	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progrssion free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	Diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
TMZ	Temozolomid
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	Versus
WEM	Wemurafenib

3. Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu (Opdivo®) u dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV), zarówno w pierwszej, jak również drugiej linii leczenia.

1 linia leczenia

Z uwagi na inne dotychczasowe standardy leczenia, u chorych bez mutacji i z mutacją w genie BRAF przeprowadzono oddzielne porównania dla obu subpopulacji z wykorzystaniem różnych komparatorów dla niwolumabu tj.:

- dakarbazyny (DTIC) w populacji pacjentów BRAF(-);
- wemurafenibu (WEM) w populacji pacjentów BRAF(+).

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono również ocenę efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem w populacji pacjentów BRAF(+). Analiza ta stanowi wariant dodatkowy, nie została uwzględniona w analizie głównej niniejszego przeglądu ze względu na fakt, iż dabrafenib nie stanowi aktualnie powszechnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz mutacją w genie BRAF.

2 linia leczenia

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, opartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, za właściwy komparator dla niwolumabu w drugiej linii leczenia wybrano ipilimumab (IPI).

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

Zakres analizy (PICOS):

➤ Populacja (P):

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, którzy: (A) nie mieli wcześniej zastosowanego leczenia systemowego w kierunku czerniaka (z wyjątkiem wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego) [1 linia]; (B) byli wcześniej leczeni [2 linia leczenia]; w stanie sprawności według kryteriów ECOG 0-1.

➤ Interwencja (I):

Wnioskowana technologia medyczna obejmuje leczenie niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®), stosowanym w monoterapii. Niwolumab jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w dawce 3 mg/ kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

➤ **Komparator (C):**

1 linia leczenia

Mając na uwadze różne standardy leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji i z mutacją w genie BRAF analizę efektywności klinicznej dla niwolumabu przeprowadzono oddzielnie dla obu subpopulacji pacjentów z wykorzystaniem różnych komparatorów tj.:

- dakarbazyny (DTIC) w populacji pacjentów BRAF(-);
- wemurafenibu (WEM) w populacji pacjentów BRAF(+);
- dabrafenibu w populacji pacjentów BRAF(+) [wariant dodatkowy – dabrafenib nie jest obecnie powszechną praktyką kliniczną].

2 linia leczenia

W oparciu o wytyczne postępowania klinicznego oraz powszechnie stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, jak również mając na uwadze stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, właściwym komparatorem dla niwolumabu w drugiej linii leczenia jest ipilimumab (IPI).

Szczegółowe omówienie wyboru poszczególnych komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego [1].

➤ **Analizowane punkty końcowe (O):**

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono ocenę następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS – *overall survival*);
- przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*);
- potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response rate*);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$;
- bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

➤ **Typ badania (S):**

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [25], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną (wybrany komparator) w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji (NIVO vs interwencja alternatywna), pochodzące z różnych prób klinicznych zostaną ze sobą zestawione i przeanalizowane w sposób opisowy. Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 3.0.128.

W przypadku porównania niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem przez wspólną grupę referencyjną – dakarbazynę wykorzystano zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, CADTH March 2009. Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania interwencji (technologii wnioskowanej) – niwolumab z wybranym komparatorem – ipilimumabem w analizowanym wskazaniu w ramach 2. linii leczenia, planowano przeprowadzić porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (NIVO) oraz technologii opcjonalnej (IPI), bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku - §3. 5)[27]).

3.1. 1 linia leczenia w populacji BRAF(-)

Bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej niwolumabu (NIVO) z dakarbazyną (DTIC) wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu (NIVO) z dakarbazyną (DTIC), u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF [BRAF(-)] – badanie *Robert 2014/CheckMate 066*. Określenie „czerniak” dotyczy pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, nie uwzględnia natomiast pacjentów z czerniakiem gałki ocznej.

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania poddano randomizacji w okresie od stycznia 2013 roku do lutego 2014 roku. Długość planowanej w badaniu obserwacji wynosiła do 16,7 miesiąca, czyli do 05 sierpnia 2014 roku. Ze względu na fakt, iż wcześniej niż planowano tzn. 10 czerwca 2014 roku zaobserwowano różnice w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść pacjentów leczonych NIVO, została przeprowadzona wcześniejsza, nieplanowana analiza przejściowa (ang. *interim*). W związku z powyższym osoby nadzorujące przebieg badania zdecydowały o jego odślepieniu, zezwalając tym samym pacjentom na zmianę terapii DTIC na NIVO. Dane przedstawione w badaniu *Robert 2014* pochodzą z randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w warunkach próby podwójnie zaślepionej czyli przed zmianą protokołu (data odcięcia danych: 24 czerwca 2014 roku).

Wyniki efektywności klinicznej

Dane dotyczące kluczowych parametrów skuteczności klinicznej dla analizowanego porównania (NIVO vs DTIC) przedstawiono w tabeli poniżej.

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)						
ITT	NIVO	210	72,9	Nie osiągnięto	b.d.	0,42 (0,25; 0,73)*, p<0,001 0,42 (0,30; 0,59)
	DTIC	208	42,1	10,8 (9,3; 12,1)		
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)						
ITT	NIVO	210	108	5,1 (3,5; 10,8)	2,9	0,43 (0,34; 0,56)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
	DTIC	208	163	2,2 (2,1; 2,4)		p < 0,001

*HR (99,79% CI)

Wśród pacjentów leczonych DTIC mediana przeżycia całkowitego ogółem wyniosła 10,8 miesiąca (95% CI: 9,3; 12,1). W przypadku pacjentów stosujących NIVO mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Obliczony przez autorów badania *Robert 2014* hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite ogółem w populacji ITT wynosi 0,42 (99,79%: 0,25; 0,73), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 58% niższe od analogicznego ryzyka występującego wśród pacjentów leczonych dakarbazyną**. Uzyskany wynik jest istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO (p < 0,001).

Pomiędzy porównywanymi w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* grupami pacjentów (NIVO vs DTIC) odnotowano istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia zgonu we wszystkich analizowanych subpopulacjach takich jak: ekspresja PD-L1 (+/- lub nieokreślona), lokalizacja przerzutów (M0/M1a/M1b, M1c), wiek pacjentów, płeć, stan sprawności według ECOG, stężenie LDH oraz miejsce zamieszkania pacjentów (położenie geograficzne). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych niwolumabem.

Wśród pacjentów leczonych w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* niwolumabem hazard względny wystąpienia progresji choroby wynosi 0,43 (95% CI: 0,34; 0,56), co oznacza, iż **zastosowanie niwolumabu pozwala na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu czerniaka o 57% w porównaniu z pacjentami leczonymi dakarbazyną** (p < 0,001). Niniejszy wynik przekłada się bezpośrednio na wydłużenie mediany czasu do wystąpienia progresji choroby o 2,9 miesiąca.

Zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji *Ribas 2009*¹, analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym zmiany nowotworowej (ang. *tumor flare*). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego. Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (*Wolchok 2008*²; *Larkin 2015*³). W związku z tym, progresję choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii, a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej.

Mediana czasu do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obu porównywanych grupach terapeutycznych jest identyczna i wynosi 2,1 miesiąca.

Wśród pacjentów leczonych dakarbazyną mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 6,0 miesięcy (95% CI: 3,0; nie osiągnięto). Wśród pacjentów stosujących niwolumab nie osiągnięto mediany dla niniejszego punktu końcowego. Uzyskany wynik jest zatem korzystny dla pacjentów leczonych NIVO.

Pomiędzy ocenianymi w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* grupami pacjentów (NIVO vs DTIC) odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem, jak również wśród pacjentów z ekspresją i bez ekspresji PD-L1. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych NIVO.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również progresji choroby są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO.

¹ Ribas et al. Do need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy?. Clin Cancer Res 2009; 15 (23) December 1, 2009.

² Wolchok JI. Cancer Immunology & Immunotherapy, XVIth Meeting of the Cancer Research Institute 2008; Abstract S-25.

³ Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. Engl J Med May 31, 2015.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji Świtaj 2013⁴, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworach w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią w badaniu obrazowym.

Dane dotyczące kluczowych parametrów bezpieczeństwa dla analizowanego porównania (NIVO vs DTIC) przedstawiono w tabeli poniżej.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych w stopniu I-IV	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)
	DTIC	205	24 (11,7)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane w stopniu I-IV	NIVO	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)
	DTIC	205	78 (38,0)	
Zdarzenia niepożądane ogółem w stopniu I-IV	NIVO	206	192 (93,2)	0,78 (0,34; 1,76)
	DTIC	205	194 (94,6)	

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz utraty pacjentów z powodu progresji choroby jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO.

Terapia niwolumabem związana jest z niższą niż w grupie DTIC częstością utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

Ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych, występujących w stopniu I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia nie są istotne statystycznie.

Wśród pacjentów stosujących NIVO odnotowano niższe niż w grupie DTIC odsetki pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: nudności w stopniu I-IV, wymioty w stopniu I-IV, neutropenia w stopniu I-IV i III-IV oraz trombocytopenia w stopniu I-IV i III-IV. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie. Terapia NIVO związana jest z wyższą niż w grupie DTIC częstością występowania świądu w stopniu I-IV, wysypki w stopniu I-IV oraz bielactwa I-IV stopnia. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC. Należy jednak podkreślić, iż w przypadkach żadnego z wymienianych powyższej zdarzeń niepożądanych, występujących w III i IV stopniu nasilenia nie wykazano istotności statystycznej. W związku z powyższym należy wnioskować, iż są to zdarzenia o łagodnym nasileniu (stopień I-II).

⁴Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry— opisy przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013, tom 9, supl E, E1.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

3.2. 1 linia leczenia w populacji BRAF(+)

3.2.1. Pośrednie porównanie efektywności klinicznej niwolumabu (NIVO) z wemurafenibem (WEM) wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

Mechanizm działania niwolumabu, polegający na blokowaniu receptora PD1 i aktywacji układu immunologicznego, jest niezależny od obecności mutacji w genie BRAF. Dlatego też rejestracja leku w oparciu o przedłożone dane kliniczne nie odnosi się do obecności mutacji w genie BRAF.

Z uwagi na fakt, że dotychczasowe standardy leczenia są w przypadku chorych BRAF(+) odmienne niż u chorych BRAF(-) przeprowadzono oddzielne porównanie niwolumabu z adekwatnymi komparatorami w zależności od obecności mutacji w genie BRAF.

U chorych z BRAF(+), jako leczenie pierwszego rzutu standardowym postępowaniem jest podanie inhibitora BRAF (na moment przygotowania analizy w praktyce przede wszystkim stosowany jest wemurafnib), a jedynie u chorych niekwalifikujących się do takiego leczenia, chemioterapia oparta na dakarbazynie lub leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*); ipilimumab nie jest refundowany w 1 linii.

Nie odnaleziono żadnych prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów z populacji BRAF(+), z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wemurafenibu z dakarbazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)] – badanie *Chapman 2011/BRIM-3*.

Autorzy przeglądu zdecydowali się, zatem przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną DTIC.

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące próby kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) [*Robert 2014/CheckMate 066*];
- WEM vs DTIC w populacji BRAF(+) [*Chapman 2011/BRIM-3*].

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (NIVO vs WEM), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Populację w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* (badanie po stronie NIVO) stanowią pacjenci z BRAF(-), natomiast populację pacjentów w badaniu *Chapman 2011/BRIM-3* (badanie po stronie WEM) stanowią pacjenci z BRAF(+). W związku z powyższym przeprowadzono szerokie wyszukiwanie publikacji mających na celu:

- wykluczenie wpływu mutacji w genie BRAF na odpowiedź na leczenie niwolumabem (**wartość predykcyjna**), tak aby móc wykorzystać w analizie pośredniej u chorych BRAF(+) wyniki leczenia niwolumabem z badania *Robert 2014/CheckMate066* u chorych z BRAF(-);
- określenie wpływu mutacji w genie BRAF na rokowanie i naturalny przebieg choroby w jej zaawansowanym stadium (**wartość prognostyczna**), tak aby móc wykorzystać dakarbazynę jako wspólny komparator z badania *Robert 2014/CheckMate 066* i *Chapman 2011/BRIM-3*.

Decyzję o przeprowadzeniu pośredniej analizy efektywności klinicznej (NIVO vs WEM) podjęto w oparciu o wnioski pochodzące z rozdziału 11 „Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF”.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zgodnie z wnioskami wynikającymi z przygotowanego uzasadnienia, obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowi kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów (**ograniczona wartość prognostyczna**). Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej niwolumabu pozwalają wnioskować, iż wystąpienie odpowiedzi na leczenie niwolumabem nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

Zasadność niniejszego podejścia została poparta przez ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem czerniak w Polsce. W opinii ekspertów klinicznych niwolumabu jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF. Ponadto, przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF są uzasadnione i w pełni akceptowalne.

W związku z powyższym można wnioskować o zasadności metodologicznej przeprowadzonego porównania pośredniego NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF.

Ponadto, niniejsza metodologia, przyjęta dla porównania pośredniego została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG.

Wyniki efektywności klinicznej

Dane dotyczące kluczowych parametrów skuteczności klinicznej dla analizowanego porównania (NIVO vs WEM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Badania	Interwencje	Mediana (miesiące)	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)				
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	0,60 (0,40; 0,89)
BRIM-3* (cut off 01.02.2012) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (cross over)	WEM vs DTIC	13,6 vs 9,7	0,70 (0,57; 0,87)	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)				
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	5,1 vs 2,2	0,43 (0,34; 0,56)	1,13 (0,83; 1,54)
BRIM-3* (cut off 01.02.2012) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (cross over)	WEM vs DTIC	6,9 vs 1,6	0,38 (0,32; 0,46)	

*W publikacji przedstawiano dane z uwzględnieniem liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, po zmianie protokołu badania tzn. dniu 14 stycznia 2011 roku z cenzorowaniem danych w czasie zmiany leczenia (ang. *data cut with censoring of cross over*).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu w oparciu o uwzględnione wyniki analizy przejściowej badania BRIM-3 (data odcięcia danych: 30.12.2010). Obliczony hazard względny wynosi 1,14 (95% CI: 0,69; 1,88). W przypadku dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 01.02.2012), uwzględniającego dane po zmianie protokołu badania, cenzorowane w momencie zmiany leczenia (ang. *cross over*) obliczony hazard względny wynosi 0,60 (95% CI: 0,40; 0,89), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 40% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych wemurafenibem**. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Potwierdza to prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. wemurafenib) często dochodzi do szybkich odpowiedzi, ale mających charakter krótkotrwały, co przekłada się na opisywane powyżej pogorszenie efektywności klinicznej wemurafenibu wobec niwolumabu w dłuższej obserwacji. Inhibitory BRAF takie jak WEM charakteryzują się bardzo szybką remisją kliniczną guza (mediana 1,45 mies. w przypadku zastosowania

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

wemurafenibu), którą obserwuje się u większości chorych, jednak głównie z powodu nabytej oporności mediana czasu do progresji choroby wynosi poniżej 7 miesięcy [36, 37].

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów takich jak: przerzuty M1c, pacjenci <65 i ≥ 75 roku życia, płeć pacjentów, stan sprawności według ECOG oraz podwyższony poziom LDH.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) odnotowano istotne statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia progresji choroby, w oparciu o uwzględnione wyniki analizy przejściowej badania BRIM-3 (data odcięcia danych: 30.12.2010). Obliczony hazard względny wynosi 1,65 (95% CI: 1,16; 2,36) i jest korzystny dla pacjentów leczonych wemurafenibem. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 01.02.2012), uwzględniającego dane po zmianie protokołu badania, cenzorowane w momencie zmiany leczenia (ang. *cross over*) obliczony hazard względny wynosi 1,13 (95% CI: 0,83; 1,54), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia progresji choroby stanowi 113% analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych wemurafenibem. **Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie, nie różnicując wartości niwolumabu i wemurafenibu w zakresie ryzyka progresji czerniaka.**

Ponadto, zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji Ribas 2009⁵, analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów, z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym zmiany nowotworowej (ang. *tumor flare*). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego. Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (Wolchok 2008⁶; Larkin 2015⁷). W związku z tym, progresję choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych według kryteriów RESIST w obu ocenianych okresach obserwacji w badaniu BRIM-3. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej (WEM) częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, jak również częściowej odpowiedzi na leczenie w obu analizowanych okresach obserwacji: 30.12.2010 roku (Chapman 2011) oraz 01.02.2012 roku (McArthur 2014). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych wemurafenibem. W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji Świtaj 2013⁸, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią w badaniu obrazowym.

⁵ Ribas et al. Do need a different set of response assessment criteria for tmor immunotherapy?. Clin Cancer Res 209; 15 (23) December 1, 2009.

⁶ Wolchok JI. Cancer Immunology & Immunotherapy, XVIth Meeting of the Cancer Research Institute 2008; Abstract S-25.

⁷ Larkin J. at all. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. Engl J Med May 31, 2015.

⁸ Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry – opisy przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013, tom 9, supl E, E1.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Dane dotyczące kluczowych parametrów bezpieczeństwa dla analizowanego porównania pośredniego (NIVO vs WEM) przedstawiono w tabeli poniżej.

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych					
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	0,48 (0,14; 1,67)
	DTIC	205	24 (11,7)		
BRIM-3 (cut off 30.12.2010)	WEM	336	12 (3,6)	1,15 (0,44; 3,15)	
	DTIC	289	9 (3,2)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)	0,29 (0,16; 0,52)
	DTIC	205	78 (38,0)		
BRIM-3 (cut off 30.12.2010)	WEM	336	110 (33)	2,56 (1,71; 3,89)	
	DTIC	282	45 (16)		
Zdarzenia niepożądane ogółem					
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	192 (93,2)	0,78 (0,35; 1,75)	0,21 (0,07; 0,63)
	DTIC	205	194 (94,6)		
BRIM-3 (cut off 30.12.2010)	WEM	336	326 (97)	3,74 (1,73; 8,74)	
	DTIC	282	253 (90)		

Leczenie niwolumabem związane jest z niższymi niż w grupie WEM odsetkami pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wynosi 0,48 (95% CI: 0,14; 1,67) i jest nieistotny statystycznie.

Oceniane interwencje (NIVO vs WEM) są porównywalne pod względem utraty pacjentów z badania ogółem oraz utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby. Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano również niższą niż wśród pacjentów leczonych wemurafenibem częstość występowania: zwiększonego stężenia kreatyniny, świądu oraz wysypki. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: biegunki, zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT i AspAT), ostrej niewydolności nerek, nadczynności oraz niedoczynności tarczycy.

3.2.2. Pośrednie porównanie efektywności klinicznej niwolumabu (NIVO) z dabrafenibem wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

Z uwagi na fakt, że dotychczasowe standardy leczenia są w przypadku chorych z BRAF(+) odmienne niż u chorych z BRAF(-) przeprowadzono oddzielne porównanie zastosowania niwolumabu w zależności od obecności mutacji w genie BRAF.

Nie odnaleziono żadnych prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji z BRAF(+), z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Odnaleziono natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną dabrafenibu z dakarbazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)] – badanie Hauschild 2012/BREAK-3.

Autorzy przeglądu zdecydowali się, zatem przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną DTIC.

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące próby kliniczne:

Niwolumab (*Opdivo*[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) [Robert 2014/CheckMate 066];
- DBF vs DTIC w populacji BRAF(+) [Hauschild 2012/BREAK-3].

Ze względu na fakt, że dabrafenib nie stanowi aktualnie powszechnie stosowanej praktyki klinicznej, pośrednią analizę efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem przedstawiono, jako wariant dodatkowy niniejszego opracowania.

Uzasadnienia podejścia do pośredniej analizy efektywności klinicznej NIVO vs DBF, analogiczne do porównania pośredniego NIVO vs WEM przedstawiono w rozdziale 9 oraz 11 niniejszej analizy. Na podstawie przeprowadzonego rozeznania należy wnioskować o zasadności metodologicznej przeprowadzonego porównania pośredniego NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF.

Dane dotyczące kluczowych parametrów skuteczności klinicznej dla analizowanego porównania pośredniego (NIVO vs DBF) przedstawiono w tabeli poniżej.

Badania	Interwencje	Mediana (miesiące)	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)				
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	0,55 (0,31; 0,98)
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 18.12.2012)</i>	DBF vs DTIC	18,2 vs 15,6	0,76 (0,48; 1,21)	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)				
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	5,1 vs 2,2	0,43 (0,34; 0,56)	1,23 (0,69; 2,19)
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25.06.2012)</i>	DBF vs DTIC	6,9 vs 2,7	0,37 (0,23; 0,57)	

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs DBF) odnotowano istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia zgonu w przypadku dłuższego okresu leczenia (data odcięcia danych w badaniu *BREAK-3* w dniu 25.06.2012). Obliczony hazard względny wynosi 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98). co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 45% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych dabrafenibem**. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Potwierdza to prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. dabrafenib) dochodzi często do szybkich odpowiedzi ale mających charakter krótkotrwały, co przekłada się na opisywane powyżej pogorszenie efektywności klinicznej dabrafenibu wobec niwolumabu w dłuższej obserwacji.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs DBF) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia progresji choroby. Należy mieć na uwadze, iż w przypadku leczenia immunoaktywnego wyniki przeżycia bez progresji choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii, a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs DBF) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem (*cut of data* w badaniu *BREAK-3* w dniu 25.06.2012), całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby. Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby zgodnie z kryteriami RESIST są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych dabrafenibem. W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji Świtaj 2013⁹, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku

⁹ Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry – opisy przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013, tom 9, supl E, E1.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią w badaniu obrazowym.

Dane dotyczące kluczowych parametrów bezpieczeństwa dla analizowanego porównania pośredniego (NIVO vs DBF) przedstawiono w tabeli poniżej.

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem					
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)	0,53 (0,24; 1,17)
		205	78 (38,0)		
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25.06.2012)	DBF vs DTIC	187	53 (28)	1,38 (0,71; 2,72)	
		59	14 (24)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem					
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	206	153 (74,3)	0,93 (0,58; 1,49)	0,64 (0,30; 1,36)
		205	155 (75,6)		
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)	DBF vs DTIC	187	100 (53)	1,46 (0,81; 2,63)	
		59	26 (44)		

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż w grupie osób stosujących dabrafenib częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Uzyskane wyniki w ramach porównania pośredniego (NIVO vs DBF) nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano również niższą niż w grupie stosującej dabrafenib częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem takich jak: wysypka, astenia oraz neutropenia.

3.3. 2 linia leczenia

Zestawienie wyników badań porównujących niwolumab z ipilimumabem w 2 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, właściwym komparatorem dla niwolumabu w drugiej linii leczenia okazał się ipilimumab (IPI). Oba produkty lecznicze (niwolumab i ipilimumab) są zarejestrowane w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów. Ipilimumab jest finansowany ze środków publicznych w 2 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Zgodnie z opinią ekspertów, ipilimumab jest powszechnie stosowaną praktyką kliniczną w drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych u dorosłych pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych prób klinicznych porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Autorzy przeglądu rozważyli zatem możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności NIVO vs IPI przez wspólną grupę referencyjną, jednak w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych prób klinicznych umożliwiających jego przeprowadzenie. W związku z powyższym przeprowadzono próbę zestawienia danych z odrębnych badań (zgodnie z zapisem Rozporządzenia MZ z 2 kwietnia 2012 r.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

[27]¹⁰).

Do analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych dla odrębnych badań włączono ostatecznie następujące próby kliniczne:

- dla niwolumabu: *Weber 2015/ CA209-037* oraz *Topalian 2012_2014/ CA209-003*;
- dla ipilimumabu: *Hodi 2010/ CA184-002* oraz *Wolchok 2010/ CA184-022*.

Wyselekcjonowane dla interwencji wnioskowanej (NIVO) badania kliniczne – *Weber 2015/ CA209-037* i *Topalian 2012_2014/ CA209-003* – okazały się zbliżone pod względem: populacji i jej cech demograficznych oraz klinicznych, zastosowanej interwencji i schematu jej podania, jak również ocenianych punktów końcowych. W związku z czym pomimo różnic między tymi badaniami (w zakresie rodzaju i podtypu badań oraz liczebności grup otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg) nie zidentyfikowano istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy ich wyników (tzw. metaanalizy proporcji) w zakresie wspólnych (identycznie definiowanych i analizowanych w ramach identycznej populacji) punktów końcowych. Również w przypadku badań klinicznych – *Hodi 2010/ CA184-002* i *Wolchok 2010/ CA184-022* – zidentyfikowanych dla wybranego komparatora (IPI) uznano ich porównywalność pod względem: populacji i jej cech demograficznych oraz klinicznych, zastosowanej interwencji i schematu jej podania, jak również ocenianych punktów końcowych. Pomimo różnic między tymi badaniami (w zakresie dolnej granicy wieku włączonych pacjentów i liczebności grup otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg) również nie odnaleziono istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy ich wyników w zakresie wspólnych (identycznie definiowanych i analizowanych w ramach identycznej populacji) punktów końcowych.

Dodatkowo, porównując ze sobą informacje dla powyższych badań (dla NIVO – *Weber 2015/ CA209-037* i *Topalian 2012_2014/ CA209-003*; dla IPI – *Hodi 2010/ CA184-002* i *Wolchok 2010/ CA184-022*) uznano, że pomimo pewnych wskazanych różnic (typ badań, liczebność grup, zaślepienie próby) są one na tyle zbliżone do siebie, że nie ma istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia porównania rozumianego jako przedstawienie danych z odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (niwolumab) oraz technologii opcjonalnej (ipilimumab), bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic.

Należy również wyraźnie zaznaczyć, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach z pojedynczych ramion (dla zastosowania NIVO w dawce 3 mg/kg osobno oraz dla zastosowania IPI w dawce 3 mg/kg osobno) a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora. Zatem wskazana różnorodność w charakterystyce włączonych badań (RCT IIA vs non-RCT IIIB) oraz kwestia liczebności ramion czy zaślepienia próby nie mają znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy z badań po stronie NIVO oraz IPI.

Dane dotyczące kluczowych parametrów skuteczności klinicznej dla analizowanego porównania stanowiącego zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych (NIVO vs IPI) przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁰ „§ 3. 5) porównanie – przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.”

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Wynik metaanalizy Mediana (95% CI)	GRADE
Przeżycie całkowite (OS)						
<i>Weber 2015/ Check Mate037</i>	ITT	NIVO 3 mg/kg	272	15,47 (12,39; NA)	[redacted]	[redacted]
<i>Topalian 2012_2014/ CA 209-003</i>	[redacted]		[redacted]	[redacted]		
<i>Hodi 2010/ CA184-002</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	10,1 (8,0; 13,8)	9,52 (8,23; 10,81)	Średnia
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>	ITT		72	8,7 (6,9; 12,1)		
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)						
<i>Weber 2015/ Check Mate037</i>	Populacja ORR	NIVO 3 mg/kg	122	4,67 (2,33; 6,51)	[redacted]	[redacted]
<i>Topalian 2012_2014/ CA 209-003</i>	[redacted]		[redacted]	[redacted]		
<i>Hodi 2010/ CA184-002</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	2,86 (2,76; 3,02)	-	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>	ITT		72	Bd		

Zestawiając dane można zauważyć, że pacjenci leczeni NIVO w dawce 3 mg/kg przez długi okres, bo medianę [redacted] [redacted] podczas gdy u chorych otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg czas przeżycia całkowitego (metaanaliza *Hodi 2010/ CA184-002* i *Wolchok 2010/ CA184-022*) wynosił zaledwie medianę 9,52 miesiąca (95% CI: 8,23; 10,81). Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku przeżycia bez progresji choroby, którego mediana wśród pacjentów otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg na podstawie wyników badania [redacted], a w przypadku osób otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg leczonych w badaniu *Hodi 2010/ CA184-002* wyniosła 2,86 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,02).

[redacted]

Zestawiając dane dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie można zaobserwować, że [redacted] leczonych NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] przy proporcji¹² wynoszącej [redacted] a u pacjentów otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg raportowano ją u 8,6% (18 osób z 209), przy proporcji wynoszącej 0,08 (95% CI: 0,03; 0,16) (metaanaliza *Hodi 2010/ CA184-002* i *Wolchok 2010/ CA184-022*).

¹¹ Przy przeprowadzonych obliczeniach przyjęto model wykładniczy dla przeżycia pacjentów, bo parametry tylko takiego modelu można było wyznaczyć przy dostępnych danych. Przeżycie z median na średnie jest niezbędne do wykonania metaanalizy. Zgodnie z procedurą to dla średnich wyznacza się błąd standardowy, który decyduje o wadze danego badania.

¹² Proporcję obliczoną w ramach niniejszego rozdziału dot. zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych należy rozumieć jako wartość średnią dla danej interwencji. Nie ma tu możliwości, aby mówić o istotności uzyskanego wyniku. W rezultacie można powiedzieć, że np. obiektywną odpowiedź na leczenie miało 41% pacjentów otrzymujących NIVO, a zatem najprawdopodobniej tyle wynosi szansa na osiągnięcie takiego punktu końcowego. Przy czym na 95% jest ona nie mniejsza niż 18% i nie większa niż 67%.


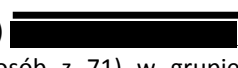

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Dane dotyczące kluczowych parametrów bezpieczeństwa dla analizowanego porównania stanowiącego zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych (NIVO vs IPI) przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia)							
Weber 2015/ Check Mate037	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-	
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	15 (88,2)			
Hodi 2010/ CA184-002		IPI	131	127 (96,0)	0,97 (0,92; 0,99)	Wysoka	
Wolchok 2010/ CA184-022		3 mg/kg	71	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia)							
Weber 2015/ Check Mate037	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-	
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	bd			
Hodi 2010/ CA184-002		IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
Wolchok 2010/ CA184-022		3 mg/kg	71	35 (49,3*)		Wysoka	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia)							
Weber 2015/ Check Mate037	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	181 (68,0)	Suma* [N/n (%)]: 285/ 196 (68,8)	Random effects Cochran Q = 3,47 (df = 1) P = 0,0625 0,75 (0,55; 0,91)	Wysoka
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	15 (88,2)			
Hodi 2010/ CA184-002		IPI	131	105 (80,2)	0,80 (0,72; 0,87)	Wysoka	
Wolchok 2010/ CA184-022		3 mg/kg	71	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	

Obie metody leczenia (NIVO i IPI) były dobrze tolerowane i charakteryzowały się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w analizowanych badaniach raportowano wystąpienie:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) 
oraz u 96,0% (127 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,97 (95% CI: 0,92; 0,99));
- jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) 
 w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u 49,3% (35 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – u 68,8% (181 osób z 285) w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,75 (95% CI: 0,55; 0,91)) oraz u 80,2% (105 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,80 (95% CI: 0,72; 0,87)).

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

3.4. Analiza wartości prognostycznej i predykcyjnej mutacji w genie BRAF w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem

Jak wspomniano w punkcie 3.2. niniejszego streszczenia rozważając możliwość metodologiczną przeprowadzenie pośredniego porównania pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem oraz dabrafenibem (wariant dodatkowy analizy), u chorych z BRAF(+), autorzy doszli do wniosku, co do konieczności wcześniejszego:

- wykluczenia wpływu mutacji w genie BRAF na odpowiedź na leczenie niwolumabem (**wartość predykcyjna**), tak aby móc wykorzystać w analizie pośredniej u chorych z BRAF(+) wyniki leczenia niwolumabem z badania *Robert2014/CheckMate066* u chorych BRAF(-);
- określenia wpływu mutacji w genie BRAF na rokowanie i naturalny przebieg choroby w jej zaawansowanym stadium (**wartość prognostyczna**) tak aby móc wykorzystać dakarbazynę jako wspólny komparator z badania *Robert2014/CheckMate066* i *Chapman 2011/BRIM-3*.

Niniejsze podejście stanowi jedyną możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu z inną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem u chorych z BRAF(+).

Metodyka

Przeprowadzono szerokie wyszukiwanie publikacji w bazie PubMed w celu identyfikacji istotnych czynników prognostycznych oraz predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- trzy próby kliniczne oceniające czynniki prognostyczne wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF (*Ugurel 2007, Long 2011, Saint-Jean 2014*);
- pięć publikacji, w których analizowano wpływ mutacji BRAF na skuteczność leczenia immunologicznego NIVO, NIVO w skojarzeniu z IPI, IPI lub pembrolizumabu w monoterapii (*Larkin 2015/CheckMate 067, Larkin 2015, Shahabi 2012, Postow 2015, Robert 2015*);
- dwie publikacje, w których analizowano wpływ mutacji BRAF na skuteczność kliniczną chemioterapii dakarbazyną (*Meckbach 2014, Birkeland 2013*).

Dodatkowo w celu potwierdzenia poprawności wykorzystania do porównania pośredniego badań dla populacji różnych pod względem statusu BRAF porównano krzywe przeżycia całkowitego dla dakarbazyny z badania *Robert 2014/CheckMate066* [pacjenci z BRAF(-)], z analogicznymi danymi pochodzącymi z badania *Chapman 2011/BRIM-3* [chorzy BRAF(+)].

Wnioski

Z przeprowadzonej analizy wynika, że obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowi kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (**ograniczona wartość prognostyczna**).

Ponadto, analiza krzywych przeżycia całkowitego dla dakarbazyny w badaniach *Robert 2014/CheckMate066* i *Chapman 2011/BRIM-3*, odpowiednio u chorych z BRAF(-) i BRAF(+) wskazuje na ograniczoną wartość prognostyczną mutacji BRAF i uzasadnia wykorzystanie dakarbazyny jako wspólnego komparatora do porównania pośredniego. Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej leków immunoonkologicznych (NIVO, NIVO+IPI, IPI) pozwalają wnioskować, iż wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zasadność niniejszego podejścia została poparta przez ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem czerniak w Polsce. W opinii ekspertów klinicznych niwolumabu jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF. Ponadto, przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF są uzasadnione i w pełni akceptowalne.

W związku z powyższym można wnioskować o zasadności metodologicznej porównania pośredniego NIVO vs WEM oraz NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF. Ponadto, niniejsza metodologia, przyjęta dla porównania pośredniego NIVO vs WEM została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG.

Podsumowanie wyników poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa wykazała, iż produkt leczniczy Opdivo® stosowany w zarejestrowanej dawce wynoszącej 3,0 mg/kg, jak również innych analizowanych dawkach zawierających się w zakresie od 0,1-10 mg/kg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji z zaawansowanym czerniakiem oraz wśród pacjentów z innymi typami nowotworu (nowotwór płuc oraz nowotwór nerek). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, świąd, nudności, biegunka oraz wysypka. Zdecydowana większość występujących zdarzeń niepożądanych miała łagodne oraz umiarkowane nasilenie.

Zastosowanie terapii niwolumabem w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem związane było z istotnie statystycznie niższą w porównaniu z ipilimumabem częstością utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu I-IV i III-IV, utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby oraz toksyczności leku. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w III-IV stopniu nasilenia jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO. Leczenie niwolumabem związane jest z istotnie statystycznie niższą niż w grupie IPI szansą występowania biegunki oraz zapalenia jelita grubego w stopniu I-IV oraz III-IV, jak również świądu występującego w stopniu I-IV. Terapia niwolumabem wykazuje korzystniejszy w porównaniu z ipilimumabem profil bezpieczeństwa.

Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rekomenduje dalszą ocenę immunogenności i wpływu mechanizmu działania niwolumabu na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii, uznając jednocześnie, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Opdivo® przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE [113].

3.5. Podsumowanie

1 linia leczenia

➤ Populacja BRAF(-)

Zastosowanie niwolumabu w terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, wśród pacjentów bez mutacji w genie BRAF, istotnie statystycznie **zmniejsza w porównaniu z dakarbazyną ryzyko wystąpienia zgonu oraz progresji choroby**. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano istotnie wyższe niż w grupie DTIC odsetki pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie. Uzyskana odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów leczonych NIVO utrzymywała się znacznie dłużej niż w przypadku osób stosujących dakarbazynę. Porównywane opcje terapeutyczne (NIVO vs DTIC) wykazują zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, świąd, wysypka, nudności oraz biegunka.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

➤ Populacja BRAF(+)

Analiza finalnych danych pochodzących z badań klinicznych włączonych do analizy pośredniej (NIVO vs WEM), wskazuje, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem **ryzyko wystąpienia zgonu jest istotnie statystycznie niższe** w porównaniu z chorymi leczonymi wemurafenibem. Porównywane opcje terapeutyczne są zbliżone pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Leczenie niwolumabem istotnie statystycznie zmniejsza w porównaniu do terapii wemurafenibem szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych ogółem.

Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF wskazują, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem **prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu jest istotnie statystycznie niższe** w porównaniu z chorymi leczonymi dabrafenibem. Porównywane opcje terapeutyczne są zbliżone pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia: progresji choroby, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

2 linia leczenia

W ramach przeprowadzonej analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych dla niwolumabu i ipilimumabu w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka zaobserwowano, że:

- pacjenci otrzymujący NIVO w dawce 3 mg/kg pozostawali przy życiu przez medianę [REDACTED], podczas gdy chorzy leczeni IPI w dawce 3 mg/kg uzyskali wynik przeżycia całkowitego wynoszący medianę 9,52 miesiąca (95% CI: 8,23; 10,81);
- mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg wyniosła [REDACTED] a w przypadku osób otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg wyniosła 2,86 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,02);
- w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) [REDACTED] leczonych NIVO w dawce 3 mg/kg [REDACTED] a u pacjentów otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg raportowano ją u 8,6% (18 osób z 209);
- obie metody leczenia były dobrze tolerowane i charakteryzowały się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Na podstawie wyników przytoczonych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż niwolumab jest nową, skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Jest to lek, którego mechanizm działania polega na aktywacji układu immunologicznego, w specyficzny sposób rozwijającego odpowiedź przeciwnowotworową, niezależnie od obecności mutacji w genie BRAF.

Również dodatkowa ocena niwolumabu przeprowadzona w oparciu o algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne [23], wykazała iż niwolumab uzyskał możliwie najwyższą kategorię oceny – A, oznaczającą bardzo wysoką wartość dodaną leku. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego leki przeciwnowotworowe z kategorii A powinny być finansowane.

4. Analiza problemu zdrowotnego

Niniejszy rozdział stanowi streszczenie pełnej wersji dokumentu przygotowanego dla niwolumabu „Niwolumab (Opdivo®), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV - analiza problemu decyzyjnego” [1].

Rozdział ten zawiera kluczowe informacje dotyczące analizowanej populacji pacjentów, jak również porównywanych opcji terapeutycznych, mając na uwadze aktualne standardy leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF.

4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab), lek ten miałby być finansowany ze środków publicznych w Polsce w monoterapii czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu, u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)” [24].

[Redacted table content]

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [3].

Szacowana liczba pacjentów, kwalifikująca się do leczenia NIVO w ramach wnioskowanego programu lekowego, w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka oraz modelowanie przebiegu choroby (model wykorzystany na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet) przedstawiono poniżej.

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

4.2. Populacja

Czerniak (*łac. melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub oka (tęczówki, naczyniówki). Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale mogą występować 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 [5].

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%) okolicach odbytu (około 20%) [6].

Czerniak uważany jest za jeden z najbardziej immunogennych nowotworów, tzn. zdolnych do indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pośrednio wskazuje na to częstsze niż w innych nowotworach występowanie spontanicznych remisji i obecność u części pacjentów reaktywności immunologicznej przeciw komórkom czerniaka. Relatywnie duża immunogenność czerniaka stworzyła nadzieje na opracowanie skutecznych metod immunoterapii tego nowotworu [7].

4.3. Immunoonkologia

Niwolumab (Opdivo®) jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, jak również w wielu innych wskazaniach.

Immunoonkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku czy raku nerki), a w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii [8, 9, 10, 11].

Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych i w tym mechanizmie identyfikacji oraz eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe itd.) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*) [12].

Podstawową zaletą immunoonkologii jako nowego standardu leczenia jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego [13]. Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń [14].

Początki immunoterapii w onkologii sięgają XIX wieku. W 1893 roku amerykański chirurg William Coley opisał przypadki regresji nowotworowych po doguzowych podaniach *S. pyogenes* powodujących burzliwą odpowiedź immunologiczną [15]. Przez wiele lat rozwój immunoterapii był jednak ograniczony z uwagi na brak wiedzy

Niwolumab (*Opdivo*[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

i możliwości selektywnego aktywowania układu odpornościowego tak, aby jego działanie było precyzyjnie ukierunkowane na chorobę nowotworową.

Przełomowe znaczenie dla immunoterapii miało dopiero opracowanie leków działających na specyficzne punkty uchwytu regulujące aktywność układu immunologicznego (ang. *immune checkpoints*). Pierwszy takim lekiem był ipilimumab, hamujący białko CTLA-4, które stanowi negatywny regulator aktywności limfocytów T, i w ten sposób poprzez inhibicję mechanizmów hamujących prowadzącym do aktywacji odpowiedzi immunologicznej.

Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty; u około 20 – 25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozsiałą postacią tego nowotworu [16]. W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie [14].

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii, ale u większej grupy chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania [17, 18].

4.4. Interwencja oceniana (niwolumab)

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 [3].

W badaniu I fazy dla niwolumabu, odpowiedź obiektywną uzyskano u 28% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, poddanych uprzednio leczeniu systemowemu, a czas wolny od progresji choroby w 24 tygodniu leczenia był równy 41% [20]. W niniejszej publikacji analizowano również wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z nowotworem nerki oraz niedrobnokomórkowym nowotworem płuc, wynoszącą odpowiednio 27% i 18%. Z kolei w badaniu obserwacyjnym *Topalian 2014* i wsp.. wykazano, że mediana przeżycia całkowitego u chorych z zaawansowanym czerniakiem, leczonych niwolumabem wynosi 16,8 miesiąca, przeżycie 1-letnie i 2-letnie odpowiednio 62% i 43%, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 3,7 miesiąca. Obiektywną odpowiedź na leczenie, która trwała 2 lata zaobserwowano u 31% pacjentów. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały wysypkę i zmęczenie [21]. Ponadto, w przypadku niwolumabu znany jest predyktor odpowiedzi na leczenie, za który uważana jest ekspresja PD-L1 [20]. Ustalenie czynników predykcyjnych w terapiach przeciwnowotworowych umożliwia sprecyzowanie populacji, w których spodziewana korzyść z leczenia jest największa.

Podsumowując, niwolumabu dzięki nowemu, inteligentnemu mechanizmowi działania, polegającemu na aktywacji układu immunologicznego, który w sposób specyficzny rozwija odpowiedź przeciwnowotworową, nie zależy od obecności mutacji różnych genów. Nie blokuje on konkretnych szlaków sygnałowych, ale rozpoznaje komórki nowotworowe w mechanizmach immunologicznych i je eliminuje.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Niwolumab dzięki mechanizmowi działania, jest skuteczną terapią wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF. Dodatkowo dane świadczące o tym, że wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie zależy od obecności mutacji w genie BRAF (brak wartości predykcyjnej) szczegółowo analizowano w rozdziale 10 niniejszego dokumentu.

Niwolumab, będący inhibitorem receptora PD-1, jest obecnie zarejestrowany w leczeniu czerniaka w wielu krajach na świecie m.in. w: USA (zalecenia NCCN v. 3.2015) [19], Japonii, a ostatnio w krajach Unii Europejskiej. Z uwagi na niezależny od lokalizacji narządowej mechanizm działania niwolumab jest badany w kilkunastu wskazaniach onkologicznych, niedawno został również zarejestrowany w USA w leczeniu raka płuca. Jego zaletą jest specyficzna i długotrwała aktywacja przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, niezależnie od obecności mutacji np. w genie BRAF u chorych na czerniaka, co stanowi istotne ograniczenie leków ukierunkowanych molekularnie (tzw. inhibitory BRAF).

4.5. Wytyczne postępowania klinicznego

Szczegółowa analiza polskich oraz zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego przedstawiona w osobnym dokumencie „*Niwolumab (Opdivo®)* w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego”, jednoznacznie wskazuje na różne w zależności od obecności mutacji w genie BRAF, stosowane dotychczas standardy leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych [1].

Mechanizm działania niwolumabu, polegający na blokowaniu receptora PD1 i aktywacji układu immunologicznego, jest niezależny od obecności mutacji w genie BRAF, rejestracja leku w oparciu o przedłożone dane kliniczne nie odnosi się do obecności mutacji w genie BRAF.

1 linia leczenia

Mając na uwadze wytyczne postępowania terapeutycznego oraz aktualną praktykę kliniczną standardem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, bez mutacji w genie BRAF jest dakarbazyna. U chorych BRAF(+), jako leczenie pierwszego rzutu standardowym postępowaniem jest podanie inhibitora BRAF (na moment przygotowania niniejszej analizy w praktyce stosowany jest przede wszystkim wemurafnib), a jedynie u chorych niekwalifikujących się do leczenia inhibitorem BRAF, chemioterapia oparta na dakarbazynie lub leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*); ipilimumab nie jest refundowany obecnie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych.

2 linia leczenia

Biorąc pod uwagę polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, właściwym komparatorem dla niwolumabu w drugiej linii leczenia jest ipilimumab (IPI).

Wybór powyższych komparatorów dla NIVO (zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia) spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną we wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce).

Szczegółowe omówienie i uzasadnienie wyboru poszczególnych komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego [1].

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

4.6. Interwencje opcjonalne (komparatory)

1 linia leczenia

Mając na uwadze różne standardy leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji i z mutacją w genie BRAF analizę efektywności klinicznej dla niwolumabu przeprowadzono oddzielnie dla obu subpopulacji pacjentów z wykorzystaniem różnych komparatorów tj.:

- **dakarbazy** (DTIC) w populacji pacjentów BRAF(-);
- **wemurafenibu** (WEM) w populacji pacjentów BRAF(+);
- **dabrafenibu** w populacji pacjentów BRAF(+) [wariant dodatkowy – dabrafenib nie jest obecnie powszechną praktyką kliniczną.

2 linia leczenia

W oparciu o wytyczne postępowania klinicznego (polskie i zagraniczne), powszechnie stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka oraz stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce za właściwy komparator dla niwolumabu w drugiej linii leczenia uznano **ipilimumab** (IPI).

5. Metodyka

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [25] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o objęcie refundacją leków (tzw. „minimalne wymagania”) [26, 27]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. Analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [28];
2. Ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych (opcjonalnie).

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [29].

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

Niwolumab (Opdivo[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

3. przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 4. systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 - Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 - Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
 - Analiza jakościowa:
 1. narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 2. wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. ang. *evidence tables*).
 - Analiza ilościowa:
 1. ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 2. w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 - Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [30].
 - Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 - Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [31].

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 raportu jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu (Opdivo[®]), u dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV - przerzutowy), zarówno w pierwszej, jak również drugiej linii leczenia.

1 linia leczenia

Z uwagi na różne dotychczasowe standardy leczenia u chorych bez mutacji i z mutacją w genie BRAF przeprowadzono oddzielne porównania dla obu subpopulacji z wykorzystaniem różnych komparatorów dla niwolumabu tj.:

- dakarbazyny – populacja pacjentów BRAF(-);
- wemurafenibu – populacja pacjentów BRAF(+).

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono również ocenę efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem w populacji pacjentów BRAF(+). Analiza ta stanowi jednak wariant dodatkowy i nie została uwzględniona w analizie głównej niniejszego przeglądu ze względu na fakt, iż dabrafenib nie stanowi aktualnie powszechnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz mutacją w genie BRAF.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

2 linia leczenia

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, za właściwy komparatorem dla niwolumabu w drugiej linii leczenia uznano ipilimumab (IPI).

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

5.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; monoterapia; dorośli pacjenci, w stanie sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; populacja pediatryczna i/lub młodzież.
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania NIVO inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie w schemacie co 3 tygodnie); podanie NIVO inną drogą niż zalecana; leczenie skojarzone z zastosowaniem NIVO oraz innych leków przeciwnowotworowych.
Komparatory (C)	<p>1 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Monochemioterapia opierająca się na dakarbazynie, podawanej dożylnie w dawce 850-1000 mg/m² powierzchni ciała przez 1 dzień co 3 tygodnie (populacja BRAF(-)); Wemurafenib stosowany w dawce 960 mg, doustnie, 2 razy dziennie (populacja BRAF(+)); Dabrafenib stosowany w dawce 150 mg, doustnie, 2 razy dziennie (populacja BRAF(+)) [wariant dodatkowy - dabrafenib nie jest aktualnie powszechną praktyką kliniczną]. <p>2 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, dożylnie w postaci infuzji, co 3 tygodnie; cykl leczenia obejmuje podanie 4 dawek. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania poszczególnych komparatorów inny niż zidentyfikowany w ChPL-ach; podanie DTIC, WEM, DBF, IPI inną drogą niż zalecana; porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia; leczenie skojarzone z zastosowaniem DTIC, WEM, DBF, IPI oraz innych leków przeciwnowotworowych.
Wyniki zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>); przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>); Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. <i>objective response</i>); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>best overall response</i>); Redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj.: badania non-RCT lub badania obserwacyjne z grupą. <p>W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji (NIVO vs interwencja alternatywna), pochodzące z różnych prób klinicznych zostaną ze sobą zestawione i przeanalizowane w sposób opisowy. Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji.</p>	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane badania z niższego poziomu wiarygodności); badania wtórne; artykuły poglądowe; badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; badania opublikowane lub badania niepublikowane, dla których Zamawiający udostępnił pełny raport (CSR); publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; publikacje dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty itp.); publikacje typu list, komentarz; język publikacje

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

- przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji (jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza skuteczności praktycznej (dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy; jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA;
 - ✓ dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne).

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

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [25] 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 produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w analizowanej populacji pacjentów.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

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

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

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

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 03.08.2015 roku.

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, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków ██████████ którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

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

5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

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

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju ocenianej populacji (pacjenci z czerniakiem), które dotyczyło jedynie poszukiwania badań klinicznych w 2. linii leczenia.

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: I.K.).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 03.08.2015 roku.

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

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

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.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

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 [redacted] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu [redacted]

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [30].

5.4.2.1. Wyszukiwanie publikacji – analiza pośrednia

Wyszukiwanie publikacji do analizy pośredniej, z uwzględnieniem: dakrabazyny, wemurafenibu oraz dabrafenibu przeprowadzono w oparciu o publikacji dostępne w bazach PubMed oraz Embase. Z kolei w przypadku wyszukiwania badań klinicznych do porównania pośredniego z ipilimumabem w 2. linii leczenia korzystano z publikacji zamieszczonych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku.

1 linia leczenia

Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+), z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Odnaleziono natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wemurafenibu z dakrabazyną oraz jedno badanie porównujące dabrafenib z dakrabazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF(BRAF(+)).

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej przez wspólną grupę referencyjną (DTIC) włączono zatem następujące próby kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) [Robert 2014/CheckMate 066];
- WEM vs DTIC w populacji BRAF(+) [Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3];
- DBF vs DTIC w populacji BRAF(+) [Hauschild 2012/BREAK-3].

Decyzję o przeprowadzeniu pośredniej analizy efektywności klinicznej (NIVO vs WEM i NIVO vs DBF) podjęto w oparciu o wnioski pochodzące z rozdziału 11 „Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF”.

2 linia leczenia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Autorzy przeglądu rozważyli zatem możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności NIVO vs IPI przez wspólną grupę referencyjną. Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania rozumianego jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

(NIVO) oraz technologii opcjonalnej (IPI), bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku - §3. 5) [27]).

Do analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych dla odrębnych badań włączono ostatecznie następujące próby kliniczne:

- dla niwolumabu: *Weber 2015/ CA209-037* oraz *Topalian 2012_2014/ CA209-003*;
- dla ipilimumabu: *Hodi 2010/ CA184-002* oraz *Volchok 2010/ CA184-022*.

5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (*niwolumab, Opdivo®*) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*nivolumab and melanoma*”.

Odnaleziono 28 badań klinicznych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ponadto, poszukiwano doniesień dostępnych na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO) [<http://www.asco.org/>].

5.4.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

5.5. Ocena jakości danych

5.5.1. 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 [28]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

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

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

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad [32], natomiast badania nierandomizowane z grupą ocenie w skali NOS [33]. Natomiast jakość danych dla ocenianych interwencji przeprowadzana jest zgodnie z systemem GRADE [31].

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.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

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* 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.

Badania przeprowadzone bez randomizacji oceniono za pomocą skali NOS służącej do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych rekomendowanej przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanej przez wytyczne AOTMiT [33]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [25].

5.5.2. 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).

5.6. Analiza ilościowa

5.6.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [25].

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

5.6.2. 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 [28], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

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 – ang. *risk ratio, relative risk*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB – ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

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

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

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [28]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

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

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

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane „z poziomu pacjenta”, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań.

5.7. Porównanie pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

porównanie byłoby mało wiarygodne. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera¹³.

5.8. Synteza ilościowa (w tym metaanaliza)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne włączane były do metaanalizy.

Należy zaznaczyć, że wykonanie metaanalizy rozważono w przypadku prób klinicznych wykorzystanych w ramach zestawienia danych dla porównania NIVO i IPI w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Ponieważ w ramach zestawienia danych planowano wykorzystanie po jednym ramieniu z danego badania (te, w których stosowano NIVO i IPI w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie) rozważono możliwość przeprowadzenia syntezy ilościowej z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. metaanaliza proporcji), która może być stosowana w przypadku badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)¹⁴.

Warto także zaznaczyć, że wynik metaanalizy proporcji (określany jako proporcja) należy rozumieć jako wartość średnią dla danej interwencji. Nie ma tu możliwości, aby mówić o istotności wyniku, ponieważ nie istnieje „wartość progowa”, z którą można by nasz wynik porównać (np. dopuszczalny odsetek pacjentów, u których zdarzenie może wystąpić). Należy mieć zatem na uwadze, że wartość p, która jest raportowana przy wynikach dla obliczonej meta analizy proporcji odnosi się do testu na heterogeniczność, a nie istotności lub braku istotności statystycznej uzyskanego wyniku.

5.9. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania interwencji (technologii wnioskowanej) z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [27]).

Na podstawie § 3. 5) Rozporządzenia MZ w ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić:

- „porównanie – przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opisanie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (...)”; zatem w pierwszej kolejności należy starać się zidentyfikować pierwotne badania kliniczne na podstawie, których zostanie przeprowadzone porównanie bezpośrednie lub pośrednie, w ramach których wykazujemy/ opisujemy różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami;

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91.

¹⁴ http://www.statsdirect.com/help/meta_analysis/proportion_meta_analysis.htm, wrzesień 2015.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

- „(...) a w przypadku braku takich badań (...)”; czyli kiedy w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego (sytuacja, która zaistniała w niniejszej analizie efektywności klinicznej dla porównania NIVO vs IPI w 2. linii leczenia czerniaka);
- „(...) – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby”; czyli przeprowadzamy zestawienie danych dla odrębnych badań (RCT, non-RCT lub obserwacyjnych bez grupy), osobno po stronie interwencji wnioskowanej oraz wybranego komparatora.

Należy również zaznaczyć, że w przypadku zestawienia danych dla odrębnych badań klinicznych (NIVO vs IPI) nie zostaną przeprowadzone żadne obliczenia statystyczne wskazujące na jakiegokolwiek różnice (istotne bądź nieistotne statystycznie) pomiędzy grupami wyciągniętymi z odrębnych badań. Uwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej zestawienie danych będzie mieć zatem charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów. Wynika to z faktu, iż analiza porównawcza na bazie zestawienia danych, w której porównywane są tylko interesujące nas ramiona biorące udział w badaniach kontrolowanych, bez brania pod uwagę sposobu randomizacji oryginalnie przydzielonych grup chorych, tj. parowania w ramach danego badania, nie jest podejściem poprawnym metodologicznie i związane jest z ograniczoną jego wiarygodnością. Porównanie wyników pojedynczych ramion sprawia, że specyficzne czynniki zakłócające charakterystyczne dla każdego z badań klinicznych nie wpływają na uzyskane wyniki. Istnieje, zatem całkowita utrata kontrolowanego charakteru uwzględnionych prób klinicznych.

Nie należy zatem porównywać i wysnuwać wniosków na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z poszczególnych badań klinicznych, gdyż może to doprowadzić do niewłaściwych konkluzji.

Zestawiając wyniki z badań ważnym jest, aby uwzględnione badania były do siebie zbliżone pod względem: wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

6. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie dla niwolumabu (NIVO) tzn. monoterapia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjny lub przerzutowy) w dorosłych pacjentów, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji.

6.1. Wyniki wyszukiwania badań „head to head”

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z dakarbazyną w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka, u pacjentów bez mutacji w genie BRAF [BRAF(-)] - [Robert 2014//CheckMate 066]. Określenie „czerniak” dotyczy pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, nie uwzględnia natomiast pacjentów z czerniakiem gałki ocznej. Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+) z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania NIVO względem IPI w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

6.2. Wyniki wyszukiwania badań do analizy pośredniej

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wemurafenibu z dakarbazyną oraz jedno badanie porównujące dabrafenib z dakarbazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)].

Ze względu na fakt, że dabrafenib nie stanowi aktualnie powszechnie stosowanej praktyki klinicznej, pośrednią analizę efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem przedstawiono, jako wariant dodatkowy.

Autorzy przeglądu zdecydowali się, zatem przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs WEM i NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną DTIC w oparciu o następujące próby kliniczne:

- ✓ NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) [Robert 2014/CheckMate 066];
- ✓ WEM vs DTIC w populacji BRAF(+) [Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3];
- ✓ DBF vs DTIC w populacji BRAF(+) [Hauschild 2012/BREAK-3].

Szczegółowe uzasadnienie dotyczące przyjętego podejścia do analizy pośredniej uwzględniono w rozdziale rozdziału 11 „Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF”. Ponadto, nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania NIVO względem IPI w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

6.3. Zestawienie danych

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak pośredniego porównania interwencji (technologii wnioskowanej - NIVO) z wybranym komparatorem (technologią opcjonalną - IPI) w analizowanym wskazaniu w 2. linii leczenia, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku - §3. 5)[27]).

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

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

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *NICE* (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- *CRD* (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);
- *AHRQ* (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 03.08. 2015 r.

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających efektywność kliniczną niwolumabu zgodnie z PICOS.

8. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu z dakarbazyną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych bez mutacji w genie BRAF

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją (podtyp IIA), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z dakarbazyną, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF [BRAF(-)] – badanie *Robert 2014/ CheckMate 066*.

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania *Robert 2014/ CheckMate 066* poddano randomizacji w okresie od stycznia 2013 roku do lutego 2014 roku. Długość planowanej w badaniu obserwacji wynosiła do 16,7 miesiąca, czyli do 05 sierpnia 2014 roku.

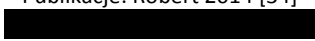
Ze względu na fakt, iż wcześniej niż planowano tzn. 10 czerwca 2014 zaobserwowano różnice w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść pacjentów leczonych NIVO, została przeprowadzona wcześniejsza, nieplanowana analiza przejściowa (ang. *interim*). W związku z powyższym osoby nadzorujące przebieg badania zdecydowały o jego odślepieniu, zezwalając tym samym pacjentom na zmianę terapii DTIC na NIVO.

Dane przedstawione w publikacji *Robert 2014* pochodzą z randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w warunkach próby podwójnie zaślepionej czyli przed zmianą protokołu (data odcięcia danych: 24 czerwca 2014 roku).

Charakterystykę badania *Robert 2014/ CheckMate 066* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego; NIVO vs DTIC (*Robert2014*)

Parametr	<i>Robert 2014/ CheckMate 066 (IIA)</i>
Podtyp badania	IIA
Ocena w skali Jadad	5
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 80 ośrodków w Europie, Izraelu, Australii, Kanadzie, Ameryce południowej.
Typ badania	RCT, III fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych. Analiza wyników dla punktu końcowego przeżycie całkowite (OS) przeprowadzona została w populacji ogółem oraz w subpopulacjach z uwzględnieniem cech klinicznych i demograficznych pacjentów.
Metodyka	TAK: Randomizacja blokowa w proporcji 1: 1, z wykorzystaniem systemu IVRS; Opakowania testowanego leku zostały oznakowane unikalnym kodem, odpowiadającym kodowi wygenerowanemu w procedurze randomizacji przechowywanym w systemie IVRS; Stratyfikacja pacjentów według następujących czynników: antygen PD-L1 oraz obecność przerzutów: PD-L1 pozytywny (jeśli co najmniej 5% na 100 ocenianych komórek ulegnie zabarwieniu); PD-L1 negatywny (jeśli < 5% na 100 ocenianych komórek ulegnie zabarwieniu) lub nieokreślony (jeśli zabarwienie błony komórek jest utrudnione); Obecność przerzutów: M0, M1a, M1b, M1c 90 dni przed randomizacją pacjentów do udziału w badaniu wymagana była ocena ekspresji PD-L1.

Parametr	Robert 2014/ CheckMate 066 (IIA)
Zaślepienie	TAK: Zastosowano zaślepienie pacjentów, osób oceniających wyniki leczenia oraz sponsora badania Przedwczesne odkodowanie leczenia mogło nastąpić jedynie w określonych protokołem sytuacjach nagłych, wymagających interwencji medycznej lub w przypadku potwierdzenia ciąży u pacjentek; Odkodowanie leczenia przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IVRS.
Hipoteza badawcza	Superiority
Oceniane punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival); Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. progression-free survival); Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. objective response); Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie; Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.
Analiza ITT	W analizie skuteczności zachowana w całej populacji badania*; W analizie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT, z wyjątkiem punktów końcowych dotyczących utraty pacjentów z badania. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	Opisana dla całej populacji badania: W grupie NIVO utracono 111/210 pacjentów (52,9%); W grupie DTIC utracono 198/208 pacjentów (92,31%).
Inne identyfikatory badania	NCT01721772, CheckMate 066
Źródła finansowania	Bristol-Myers Squibb
Źródła danych	Publikacje: Robert 2014 [34] 

*Wyjątek stanowi punkt końcowy taki jak redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$.

Pod względem metodologicznym badanie **Robert 2014/CheckMate 066** reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych – ekspresja genu PD-L1 oraz obecność przerzutów. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.

Badanie otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS).

Ocenę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w pełnej populacji chorych włączonych do badania, zgodnie z regułą ITT, z wyjątkiem punktu końcowego takiego jak redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$, który oceniano u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono, u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyjątek stanowią punkty końcowe dotyczące utraty pacjentów z badania, w przypadku, których zachowano regułę ITT.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

8.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* przedstawiono w tabeli.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Robert 2014*); NIVO vs DTIC

Kryteria włączenia	<i>Robert 2014/CheckMate 066 (IIA)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony nieoperacyjny, wcześniej nieleczony czerniak skóry lub błon śluzowych w stopniu III lub IV, bez mutacji w genie BRAF; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; Dostęp do wyników badania ekspresji PD-L1; Pacjenci, u których stosowano uprzednio leczenie adjuwantowe.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Przerzuty do mózgu; Nowotwór tęczyki; Stwierdzone w wywiadzie ciężkie choroby autoimmunologiczne.

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

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu *Robert 2014*; NIVO vs DTIC

Cecha	<i>Robert 2014/CheckMate 066 (IIA)</i>		
	NIVO	DTIC	
Liczebność, N	210	208	
Mediana wieku pacjentów (zakres)	64 (18-86)	66 (26; 87)	
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	121 (57,6)	125 (60,1)
	kobiety	89 (42,4)	83 (39,9)
Położenie geograficzne, n (%)	Europa i Kanada	145 (69,0)	145 (69,7)
	Izrael, Australia, Ameryka Południowa	65 (31,0)	63 (30,3)
Stan sprawności wg ECOG	0	148 (70,5)	121 (58,2)
	1	60 (28,6)	84 (40,4)
	2	1 (0,5)	3 (1,4)
Występowanie przerzutów, n (%)	M1c	128 (61,0)	127 (61,1)
	M0, M1a, M1b	82 (39,0)	81 (38,9)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	\leq górnej granicy normy	120 (57,1)	125 (60,1)
	$>$ górnej granicy normy	79 (37,6)	74 (35,6)
	$\leq 2 \times$ górnej granicy normy	178 (84,8)	177 (85,1)
	$>2 \times$ górnej granicy normy	21 (10,0)	22 (10,6)
	nie określono	11 (5,2)	9 (4,3)
Przerzuty do mózgu, n (%)	tak	7 (3,3)	8 (3,8)

Cecha		Robert 2014/CheckMate 066 (IIA)	
		NIVO	DTIC
	nie	203 (96,7)	200 (96,2)
Status PD-L1, n (%)	pozytywny	74 (35,2)	74 (35,6)
	negatywny/nieokreślony	136 (64,8)	134 (64,4)
Mutacja w genie BRAF, n (%)	tak (+)	0 (0)	0 (0)
	nie (-)	202 (96,2)	204 (98,1)
	nie określono	8 (3,8)	4 (1,9)
Wcześniejsza terapia systemowa, n (%)	terapia adjuwantowa	32 (15,2)	36 (17,3)
	terapia neoadjuwantowa	1 (0,5)	1 (0,5)

W populacji pacjentów leczonych NIVO obserwowano wyższy w porównaniu z populacją DTIC odsetek pacjentów w dobrym stanie zdrowia (ECOG=0), pozwalającym na samodzielne wykonywanie codziennych czynności (70,5% vs 58,2%). Wśród pacjentów leczonych DTIC obserwowano wyższy niż w grupie leczonej NIVO odsetek pacjentów ze stanem sprawności określonym, jako 1 wg ECOG (40,4% vs 28,6%). Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem pozostałych cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów.

8.1.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka interwencji w badaniu Robert 2014; NIVO vs DTIC

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIVO	Nivolumab w dawce 3 mg/kg + PL _{DTIC}	Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
DTIC	Dakarbazylna w dawce 1 000 mg/m ² + PL _{NIVO}	Dożylnie w postaci infuzji, co 3 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

8.1.3. Skuteczność kliniczna

Charakterystykę punktów końcowych analizowanych w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* zestawiono poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniu włączonym do niniejszego przeglądu systematycznego; NIVO vs DTIC (*Robert 2014*)

Punkt końcowy	Robert 2014/CheckMate 066 (IIA)			
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/ metoda obliczeń	Ocena w populacji:	
			ITT	INNE
Przeżycie całkowite (OS)	<p>Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę. W przypadku braku potwierdzenia śmierci pacjenta w dokumentacji medycznej, w analizie wyników uwzględniono dane pochodzące z ostatniego okresu, w którym pacjent żył.</p> <p>Oceniany punkt końcowy był systematycznie monitorowany podczas trwania badania, jak również po jego zakończeniu, podczas co 3 miesięcznej wizyty pacjenta lub kontakcie telefonicznym.</p> <p>Punkt końcowy przedstawiono dla populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> OS ogółem: HR (99,75% CI), mediana przeżycia (95% CI); OS w poszczególnych subpopulacjach: HR (95% CI), mediana przeżycia (95% CI); Obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu <i>long-rank</i> (stratyfikacja czynników ryzyka) z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu <i>Coxa</i>. Mediany przeżyć wraz z 95% CI oszacowano zgodnie z metodologią <i>Kaplan-Meier</i>; <p>W badaniu planowano przeprowadzenie jednej analizy przejściowej (ang. <i>interim</i>) dla OS po wystąpieniu około 218 przypadków zgonów wśród pacjentów uczestniczących w badaniu (zgony na poziomie 70% pacjentów prowadziłyby do zakończenia badania). Protokół badania zezwalał na wcześniejsze przeprowadzenie analizy wyników, jeśli hipoteza <i>superiority</i> zostanie potwierdzona. Ze względu na fakt, iż wcześniej tzn. 10 czerwca 2014 roku zaobserwowano wystąpienie potencjalnych różnic pomiędzy grupami, w momencie śmierci 146 pacjentów, przeprowadzono nieplanowaną analizę przejściową (ang. <i>interim</i>), która potwierdziła hipotezę <i>superiority</i> na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Obliczenia statystyczne dla OS przeprowadzono z wykorzystaniem funkcji <i>Lan-DeMets alpha-spending</i> w teście <i>O'Brien</i> i <i>Fleming</i> (wymagana wartość p w teście log-rank wynosi 0,0021, co odpowiada 99,79% procentowemu przedziałowi ufności);</p> <p>Dane dotyczące OS obliczono w punkcie odjęcia tj. 24 czerwca 2014 roku.</p>	X	Subpopulacje pacjentów
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	<p>Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia progresji choroby, potwierdzonej przez badającego lub zgonu bez względu na przyczynę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> PFS przedstawiono w postaci: HR (95% CI), mediana przeżycia (95% CI); Mediany przeżyć wraz z 95% CI oszacowano zgodnie z metodologią <i>Kaplan-Meier</i>. 	X	

Robert 2014/CheckMate 066 (IIA)				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/ metoda obliczeń	Ocena w populacji:	
			ITT	INNE
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	<p>Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie (odpowiedź ogółem) zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.</p> <p>Punkt końcowy przedstawiono dla populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1.</p> <p>W ramach niniejszego punktu końcowego oceniano wystąpienie najlepszej odpowiedzi na leczenie od rozpoczęcia przez pacjentów udziału w badaniu do wystąpienia progresji choroby lub jej nawrotu.</p> <p>Analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR): ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych; • Częściową odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych; • Stabilizację choroby (SD): odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD; • Progresję choroby (PD): zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian; • Brak możliwości oceny/ nie ustalono. 	<ul style="list-style-type: none"> • OR (95% CI); • OR oraz p dla porównania NIVO vs DTIC obliczono z wykorzystaniem metody <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>, z uwzględnieniem stratyfikacji pacjentów ze względu na status PD-L1 oraz obecność przerzutów. 	X	Subpopulacje pacjentów w przypadku ORR
Czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie	<p>Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do potwierdzenia po raz pierwszy daty wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono w postaci mediany czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem wartości średniej oraz zakresu. 	X	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	<p>Czas pomiędzy wystąpieniem po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie a datą potwierdzającą wystąpienie progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) lub zgonu bez względu na przyczynę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono w postaci mediany czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem zakresu; • Medianę odpowiedzi skalkulowano w oparciu o metodę Kaplan-Meier. W celu obliczenia zakresu dla ocenianego punktu końcowego wykorzystano obserwacje ucięte (cenzorowane) ze względu na fakt, iż obserwacja była w toku. Obliczenia wykonano dla daty odcięcia 5 sierpnia 2014 roku z uwzględnieniem zakresu obserwacji wynoszącym od 	X	

<i>Robert 2014/CheckMate 066 (IIA)</i>				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/ metoda obliczeń	Ocena w populacji:	
			ITT	INNE
		5,2 do 16,7 miesiąca.		
Redukcja rozmiaru guza o ≥30%	Liczy oraz odsetki pacjentów, u których obserwowano ≥30% redukcję rozmiarów guza pomimo występującej progresji choroby.	• OR (95% CI)		X

8.1.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* analizę przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzono dla daty odcięcia 24 czerwca 2014 roku.

Autorzy publikacji *Robert 2014* analizowali wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w ogólnej populacji pacjentów ITT, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów ze względu na poszczególne cechy demograficzne oraz kliniczne.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skuteczność: przeżycie całkowite; NIVO vs DTIC (*Robert 2014*)

Populacja	Interwencja	N	n (95% CI)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI) [§]	
<i>Populacja ogółem</i>							
<i>ITT</i>	NIVO	210	72,9 (65,5; 78,9)	NA	bd	0,42 (0,25; 0,73)*	
	DTIC	208	42,1 (33,0; 50,9)	10,8 (9,3; 12,1)		p<0,001 0,42 (0,30; 0,59)	
<i>Analiza subpopulacji</i>							
<i>Ekspresja PD-L1</i>	(+)	NIVO	74	11	NA	bd	0,30 (0,15; 0,60)
		DTIC	74	29	12,39 (9,17; NA [^])		
	(-) lub nieokreślony	NIVO	136	39	NA	bd	0,48 (0,32; 0,71)
		DTIC	134	67	10,22 (7,59; 11,83)		
<i>Miejsce przerzutów</i>	M0/M1a/M1b	NIVO	82	11	NA	bd	0,31 (0,16; 0,63)
		DTIC	81	29	12,39 (9,56; NA [^])		
	M1c	NIVO	128	39	NA	bd	0,47 (0,32; 0,71)
		DTIC	127	67	9,33 (6,64; 11,17)		
<i>Wiek pacjentów</i>	< 65	NIVO	106	28	NA	bd	0,52 (0,32; 0,85)
		DTIC	94	40	11,17 (9,17; NA [^])		
	≥ 65 i < 75	NIVO	77	16	NA	bd	0,44 (0,24; 0,81)
		DTIC	74	30	11,70 (9,33; 15,18)		
	≥ 75	NIVO	27	6	NA	bd	0,25 (0,10; 0,61)
		DTIC	40	26	6,64 (4,86; 9,33)		
<i>Płeć</i>	mężczyźni	NIVO	121	27	NA	bd	0,34 (0,22; 0,54)
		DTIC	125	62	9,92 (8,38; 11,70)		
	kobiety	NIVO	89	23	NA	bd	0,56 (0,33; 0,95)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

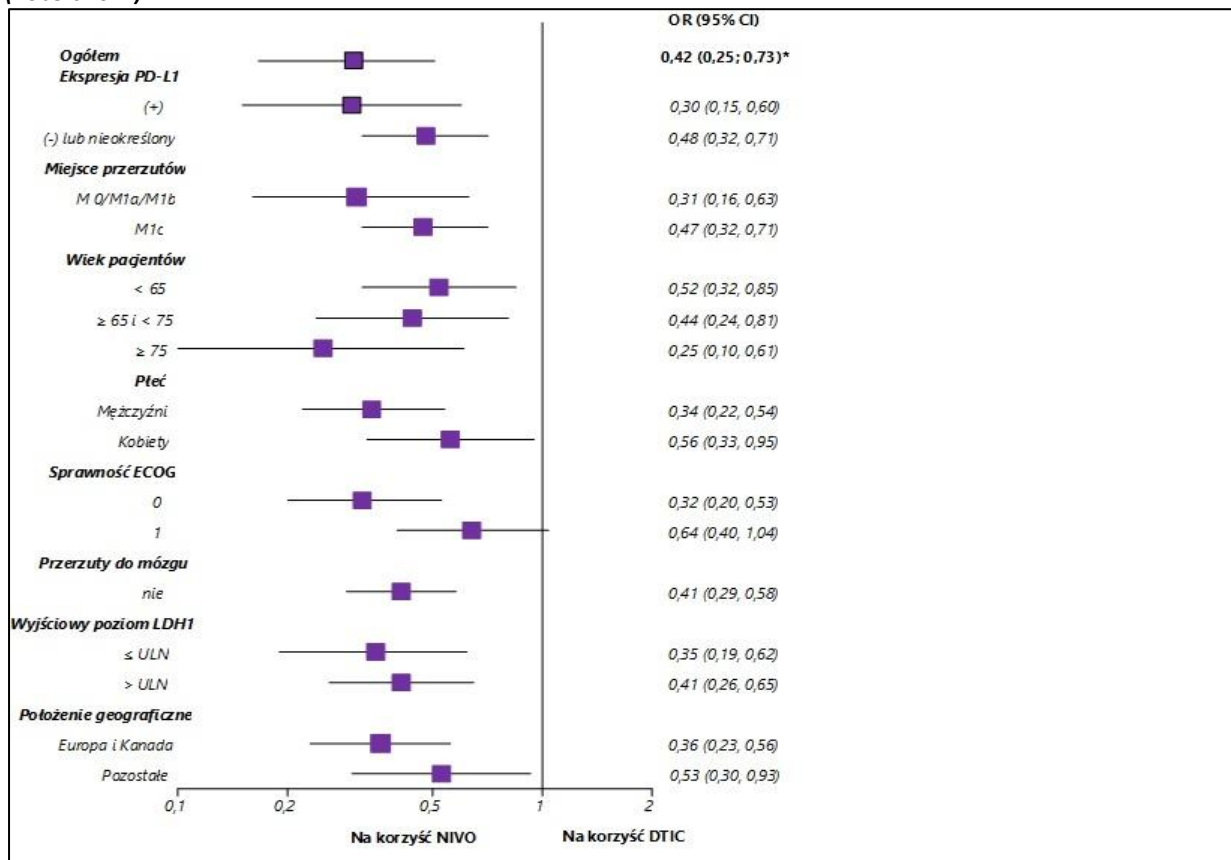
Populacja	Interwencja	N	n (95% CI)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI) [§]	
	DTIC	83	34	12,39 (7,59; NA [^])			
Sprawność wg ECOG	0	NIVO	148	23	NA	bd	0,32 (0,20; 0,53)
		DTIC	121	48	11,83 (9,59; 15,18)		
	1	NIVO	60	26	12,68 (7,46; NA [^])	5,25 (bd)	0,64 (0,40; 1,04)
		DTIC	84	46	7,43 (5,16; 11,70)		
Przerzuty do mózgu	tak	NIVO	7	1	NA (0,59; NA [^])	-	-
		DTIC	8	2	NA (3,35; NA [^])		
	nie	NIVO	203	49	NA	bd	0,41 (0,29; 0,58)
		DTIC	200	94	10,41 (9,26; 12,09)		
Wyściowy poziom LDH	≤ ULN[#]	NIVO	120	16	NA	bd	0,35 (0,19; 0,62)
		DTIC	125	38	14,85 (11,17; NA [^])		
	>ULN[#]	NIVO	79	29	NA (8,51; NA [^])	bd	0,41 (0,26; 0,65)
		DTIC	74	53	6,31 (4,21; 8,38)		
Położenie geograficzne	Europa i Kanada	NIVO	145	29	NA	bd	0,36 (0,23; 0,56)
		DTIC	145	66	9,92 (8,34; 13,96)		
	pozostałe	NIVO	65	21	NA (12,68; NA [^])	bd	0,53 (0,30; 0,93)
		DTIC	63	30	11,17 (7,59; 14,85)		

*HR (99,79% CI) ^NA - nie osiągnięto [#] górna granica normy [§] jakość wyników zgodnie z GRADE jest wysoka.

Dane w formie graficznej przedstawiono na wykresie poniżej.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Wykres 1. Skuteczność: przeżycie całkowite ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów; NIVO vs DTIC (Robert 2014)



*Wyniki dla przeżycia całkowitego ogółem przedstawiono z 99,79% przedziałem ufności.

Wśród pacjentów leczonych DTIC mediana przeżycia całkowitego ogółem wyniosła 10,8 miesiąca (99,79% CI: 9,3; 12,1). W przypadku pacjentów stosujących NIVO mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Obliczony przez autorów badania *Robert 2014/CheckMate 066* hazard względny dla punktu końcowego przeżycie ogółem w populacji ITT wynosi 0,42 (99,79%: 0,25; 0,73), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 58% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych dakarbazyną**. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO ($p < 0,001$).

Ponadto, pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs DTIC) w prawie wszystkich ocenianych subpopulacjach pacjentów, odnotowano istotną statystycznie różnicę w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu.

Jedynie w przypadku subpopulacji pacjentów ze stopniem sprawności 1 wg EOCG obliczony przez autorów badania *Robert 2014/CheckMate 066* hazard względny jest na granicy istotności statystycznej. Należy podkreślić, iż wszystkie uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych niwolumabem.

Analizując wyniki dla przeżycia całkowitego w zależności od ekspresji PD-L1, można stwierdzić, iż w subpopulacji z ekspresją PD-L1 leczonych NIVO uzyskany wynik jest bardziej korzystny niż wśród pacjentów z ujemnym PD-L1. W przypadku obu populacji leczonych NIVO mediana dla OS nie została osiągnięta.

Wśród pacjentów z pozytywną ekspresją PD-L1, leczonych DTIC obserwowano nieznacznie dłuższą niż w populacji PD-L1 ujemnej medianę przeżycia całkowitego (12,4 m-ca vs 10,2 m-ca).

8.1.3.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skuteczność: przeżycie bez progresji; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	GRADE
ITT	NIVO	210	108 (52)*	5,1 (3,5; 10,8)	2,9	0,43 (0,34; 0,56) p < 0,001	Wysoka
	DTIC	208	163 (79)*	2,2 (2,1; 24)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony przez autorów badania Robert 2014/CheckMate 066 hazard względny wystąpienia progresji choroby wynosi 0,43 (95% CI: 0,34; 0,56), co oznacza, iż zastosowanie terapii nivolumabem pozwala na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu z powodu czerniaka o 57% w porównaniu z pacjentami leczonymi dakarbazyną (p < 0,001). Niniejszy wynik przekłada się bezpośrednio na wydłużenie mediany czasu do progresji o 2,9 miesiąca.

Zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji Ribas 2009¹⁵, analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów, z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym zmiany nowotworowej (ang. tumor flare). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego. Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (Wolchok 2008¹⁶; Larkin 2015¹⁷). W związku z tym, progresję choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej.

8.1.3.3. Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ogółem)

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz mediany czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skuteczność: potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie: NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (zakres) [mies.]	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
ITT	NIVO	210	84 (40)	2,1 (1,2; 7,6)	4,11 (2,49; 6,90)	2,87 (1,99; 4,19)	4 (4; 5)	Wysoka
	DTIC	208	29 (13,9)	2,1 (1,8; 3,6)				
PD-L1 (+)	NIVO	74	39 (52,7)	-	9,19 (3,66; 24,95)	4,88 (2,54; 9,73)	3 (2; 4)	Wysoka
	DTIC	74	8 (10,8)	-				
PD-L1 (-) /nieokreślony	NIVO	136	45 (33,1)	-	2,66 (1,43; 5,04)	2,11 (1,35; 3,35)	6 (4; 14)	Wysoka
	DTIC	134	21 (15,7)	-				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

¹⁵ Ribas et al. Do need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy?. Clin Cancer Res 2009; 15 (23) December 1, 2009.

¹⁶ Wolchok JI. Cancer Immunology & Immunotherapy, XVIth Meeting of the Cancer Research Institute 2008; Abstract S-25.

¹⁷ Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. Engl J Med May 31, 2015.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Mediana czasu do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obu porównywanych grupach terapeutycznych jest identyczna i wynosi 2,1 miesiąca.

Obliczony iloraz szans wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi 4,11 (95% CI: 2,49; 6,90), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych niwolumabem jest ponad 4-krotnie wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych dakarbazyną. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących NIVO. Obliczona korzyść względna wynosi 2,87 (95% CI: 1,99; 4,19), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIVO jest 2,87 razy wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 4; 5) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów niwolumabem zamiast dakarbazyną można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 leczonych NIVO szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest ponad 9-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie leczonej DTIC. Uzyskana pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi różnica jest istotna statystycznie na korzyść NIVO.

Wśród pacjentów z ujemną lub nieokreśloną ekspresją PD-L1, leczonych NIVO szansa wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest 2,66 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie DTIC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść NIVO.

W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji Świtaj 2013¹⁸, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworach w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią w badaniu obrazowym. Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również progresji choroby są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO.

8.1.3.4. Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie

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

Tabela 11. Skuteczność: potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB/RR (95% CI)*	NNT(95% CI)*
Całkowita odpowiedź na leczenie						
ITT	NIVO	210	16 (7,6)	8,49 (1,93; 37,43)	RB 7,92 (1,84; 34,03)	14 (10; 34)
	DTIC	208	2 (1,0)			
Częściowa odpowiedź na leczenie						
ITT	NIVO	210	68 (32,4)	3,21 (1,91; 5,49)	RB 2,49 (1,68; 3,74)	6 (4; 9)
	DTIC	208	27 (13)			
Stabilizacja choroby						
ITT	NIVO	210	35 (16,7)	0,70 (0,42; 1,18)	-	-

¹⁸ Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry – opisy przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013, tom 9, supl E, E1.

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB/RR (95% CI)*	NNT(95% CI)*
	DTIC	208	46 (22,1)			
Progresja choroby						
ITT	NIVO	210	69 (32,9)	0,52 (0,34; 0,79)	RR 0,68 (0,53; 0,86)	7 (5; 16)
	DTIC	208	101 (48,6)			
Nie ustalono						
ITT	NIVO	210	22 (10,5)	0,64 (0,34; 1,19)	-	-
	DTIC	208	32 (15,4)			

Jakość wyników dla wszystkich powyższych punktów końcowych zgodnie z GRADE jest wysoka.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 8,49 (95% CI: 1,93; 37,43), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych niwolumabem jest 8,49 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO. Korzyść względna wynosi 7,92 (95% CI: 1,68; 34,03), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi w grupie NIVO jest niemal 8-krotnie wyższe niż w grupie DTIC. Parametr NNT wynosi 14 (95% CI: 10; 34), co oznacza, iż lecząc 14 pacjentów niwolumabem zamiast dakarbazyną można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Szansa wystąpienia najlepszej częściowej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIVO stanowi 321% analogicznej szansy w grupie DTIC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO. Obliczona korzyść względna wynosi 2,49 (95%CI: 1,68; 3,74), oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia najlepszej częściowej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIVO jest 2,49 razy wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 9), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów niwolumabem zamiast dakarbazyną można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku potwierdzonej częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania stabilizacji choroby. Obliczony iloraz szans wynosi 0,70 (95% CI: 0,42; 1,18). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Parametr OR wystąpienia progresji choroby wynosi 0,52 (95% CI: 0,34; 0,79) i jest istotny statystycznie na korzyść niwolumabu. Oznacza to, iż szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie NIVO stanowi 52% analogicznej szansy w grupie DTIC. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,53; 0,86) i również wykazuje istotność statystyczną na korzyść niwolumabu. Zatem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie NIVO stanowi 68% tego prawdopodobieństwa w grupie DTIC. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 16), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem zamiast DTIC uda się uniknąć jednego przypadku progresji choroby.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższe niż w grupie kontrolnej, stosującej dakarbazynę odsetki pacjentów, w przypadku, których nie określono rodzaju występującej odpowiedzi na leczenie. Obliczony iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,64 (95% CI: 0,34; 1,19). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

8.1.3.5. Czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Dane dotyczące mediany czasu do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skuteczność: czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N	Mediana (zakres) [mies.]	GRADE
ITT	NIVO	210	2,1 (1,2; 7,6)	Wysoka
	DTIC	208	2,1 (1,8; 3,6)	

Mediana czasu do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obu porównywanych grupach terapeutycznych jest identyczna i wynosi 2,1 miesiąca.

8.1.3.6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Autorzy badania Robert 2014/CheckMate 066 analizowali okres, podczas którego występowała odpowiedź na leczenie. Wyniki w postaci mediany czasu odpowiedzi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Skuteczność: czas trwania odpowiedzi na leczenie; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N	Mediana (zakres) [mies.]	GRADE
ITT	NIVO	210	NA (0,0; 12,5)	Wysoka
	DTIC	208	6,0 (3,0; NA)	

NA – nie osiągnięto.

Wśród pacjentów leczonych dakarbazyną mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 6,0 miesięcy (3,0; NA). Wśród pacjentów stosujących niwolumab nie osiągnięto mediany dla niniejszego punktu końcowego.

8.1.3.7. Redukcją rozmiaru guza o $\geq 30\%$

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia lub utrzymania się odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej, jako redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$, pomimo wystąpienia progresji choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Skuteczność: redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
PPA	NIVO	54	17 (32)	2,35 (0,84; 7,03)	Wysoka
	DTIC	49	8 (16)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania $\geq 30\%$ redukcji rozmiaru guza pomimo wystąpienia progresji choroby w porównaniu z wyjściowym rozmiarem guza (ang. *baseline*). Obliczony iloraz szans wynosi 2,35 (95% CI: 0,84; 7,03) i jest nieistotny statystycznie.

8.1.4. Bezpieczeństwo

8.1.4.1. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Interwencja	N [#]	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
Stopień I-IV	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	-	Wysoka
	DTIC	205	24 (11,7)			
Stopień III-IV	NIVO	206	12 (5,8)	0,61 (0,26; 1,36)	-	Wysoka
	DTIC	205	19 (9,3)			

#Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, oraz u których nasilenie zdarzenia niepożądanego oceniono zgodnie z kryterium *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą niż w grupie leczonej dakarbazyną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania. Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie wykazują jednak istotności statystycznej.

8.1.4.2. Utrata pacjentów z badania - inne przyczyny

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem, jak również ze względu na progresję choroby, zgon, toksyczność leku oraz działania niepożądane niezwiązane z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Utrata pacjentów	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Ogółem	NIVO	210	111 (52,9)*	0,09 (0,05; 0,17)	3 (3; 4)	Wysoka
	DTIC	208	192 (92,31)*			
Zgon	NIVO	210	0 (0)	-	-	Wysoka
	DTIC	208	0 (0)			
Progresja choroby	NIVO	210	96 (4,30)*	0,16 (0,1; 0,26)	3 (3; 4)	Wysoka
	DTIC	208	175 (84,13)*			
Toksyczności leku	NIVO	210	5 (2,38)*	0,70 (0,17; 2,61)	-	Wysoka
	DTIC	208	7 (3,37)*			
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem	NIVO	210	2 (0,92)*	0,66 (0,11; 3,85)^	-	Wysoka
	DTIC	208	3 (1,44)*			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^ Obliczono metodą Peto.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadków utraty pacjentów z badania z powodu zgonu.

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,09 (95% CI: 0,05; 0,17), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 9% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów NIVO zamiast DTIC podczas obserwacji wynoszącej do 16,7 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem. Biorąc pod uwagę wąską granicę przedziału ufności dla parametru NNT naależy wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby wynosi 0,16 (95% CI: 0,10; 0,26), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO stanowi 16% analogicznej szansy w grupie DTIC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO. Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów NIVO zamiast DTIC podczas obserwacji wynoszącej do 16,7 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby. Wąska górna granica przedziału ufności świadczy o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Leczenie NIVO związane było z niższą niż w grupie kontrolnej częstością utraty pacjentów z powodu toksyczności leku oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

8.1.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Ciężkie zdarzenie niepożądane		Interwencja	N [#]	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/ NNH (95% CI)*	GRADE
Wszystkie zdarzenia niepożądane	Stopień I-IV	NIVO	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)	-	Wysoka
		DTIC	205	78 (38,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	43 (20,9)	0,74 (0,45; 1,20)	-	Wysoka
		DTIC	205	54 (26,3)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Stopień I-IV	NIVO	206	19 (9,2)	1,06 (0,51; 2,21)	-	Wysoka
		DTIC	205	18 (8,8)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	12 (5,8)	0,99 (0,40; 2,49)	-	Wysoka
		DTIC	205	12 (5,9)			

*Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, oraz u których nasilenie zdarzenia niepożądanego oceniono zgodnie z kryterium *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej, stosującej dakarbazynę częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w stopniu I-IV oraz III-IV. Obliczone dla niniejszych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Podobnie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zarówno w stopniu I-IV, jak również III-IV.

8.1.4.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Zdarzenie niepożądane		Interwencja	N [#]	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Zdarzenia niepożądane ogółem	Stopień I-IV	NIVO	206	192 (93,2)	0,78 (0,34; 1,76) [^]	-	Wysoka
		DTIC	205	194 (94,6)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	70 (34,0)	0,84 (0,56; 1,25)	-	Wysoka
		DTIC	205	78 (38,0)			

[#]Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, oraz u których nasilenie zdarzenia niepożądanego oceniono zgodnie z kryterium *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. *Obliczono na podstawie dostępnych danych. [^] Obliczono metodą Peto.

Leczenie pacjentów niwolumabem związane jest z niższą niż w grupie kontrolnej częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno w I-IV, jak również III-IV stopniu nasilenia. Obliczone dla niniejszych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie wykazują jednak istotności statystycznej.

8.1.4.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania *Robert 2014/CheckMate 066* analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Analizie poddano zdarzenia niepożądane występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Tabela 19. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja	Interwencja	N [#]	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	206	153 (74,3)	0,93 (0,58; 1,49)	-	Wysoka
		DTIC	205	155 (75,6)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	24 (11,7)	0,62 (0,34; 1,12)	-	Wysoka
		DTIC	205	36 (17,6)			
Zmęczenie	Stopień I-IV	NIVO	206	41 (19,9)	1,45 (0,84; 2,52)	-	Wysoka
		DTIC	205	30 (14,6)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,134 (0,008; 2,15) [^]	-	Wysoka
		DTIC	205	2 (1)			
Świąd	Stopień I-IV	NIVO	206	35 (17,0)	3,61 (1,72; 8,11)	9 (6; 18) [^]	Wysoka

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Populacja		Interwencja	N [#]	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	Stopień III-IV	DTIC	205	11 (5,4)	7,35 (0,15; 370,59) [^]	-	Wysoka
		NIVO	206	1 (0,5)			
		DTIC	205	0 (0)			
Nudności	Stopień I-IV	NIVO	206	34 (16,5)	0,28 (0,17; 0,45)	5 (4; 7)	Wysoka
		DTIC	205	85 (41,5)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	-	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Biegunka	Stopień I-IV	NIVO	206	33 (16,0)	1,03 (0,59; 1,82)	-	Wysoka
		DTIC	205	32 (15,6)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	2 (1,0)	1,94 (0,20; 18,80) [^]	-	Wysoka
		DTIC	205	1 (0,5)			
Wysypka	Stopień I-IV	NIVO	206	31 (15,0)	5,88 (2,33; 17,57)	9 (6; 15) [^]	Wysoka
		DTIC	205	6 (2,9)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	1 (0,5)	7,35 (0,15; 370,59) [^]	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Bielactwo	Stopień I-IV	NIVO	206	22 (10,7)	24,39 (3,26; 182,75) ^{^^}	10 (7; 17) [^]	Wysoka
		DTIC	205	1 (0,5)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	-	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Zaparcia	Stopień I-IV	NIVO	206	22 (10,7)	0,86 (0,45; 1,66)	-	Wysoka
		DTIC	205	25 (12,2)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	-	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Astenia	Stopień I-IV	NIVO	206	21 (10,2)	0,82 (0,42; 1,58)	-	Wysoka
		DTIC	205	25 (12,2)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,135 (0,003; 6,787) [^]	-	Wysoka
		DTIC	205	1 (0,5)			
Wymioty	Stopień I-IV	NIVO	206	13 (6,3)	0,25 (0,12; 0,50)	7 (5; 13)	Wysoka

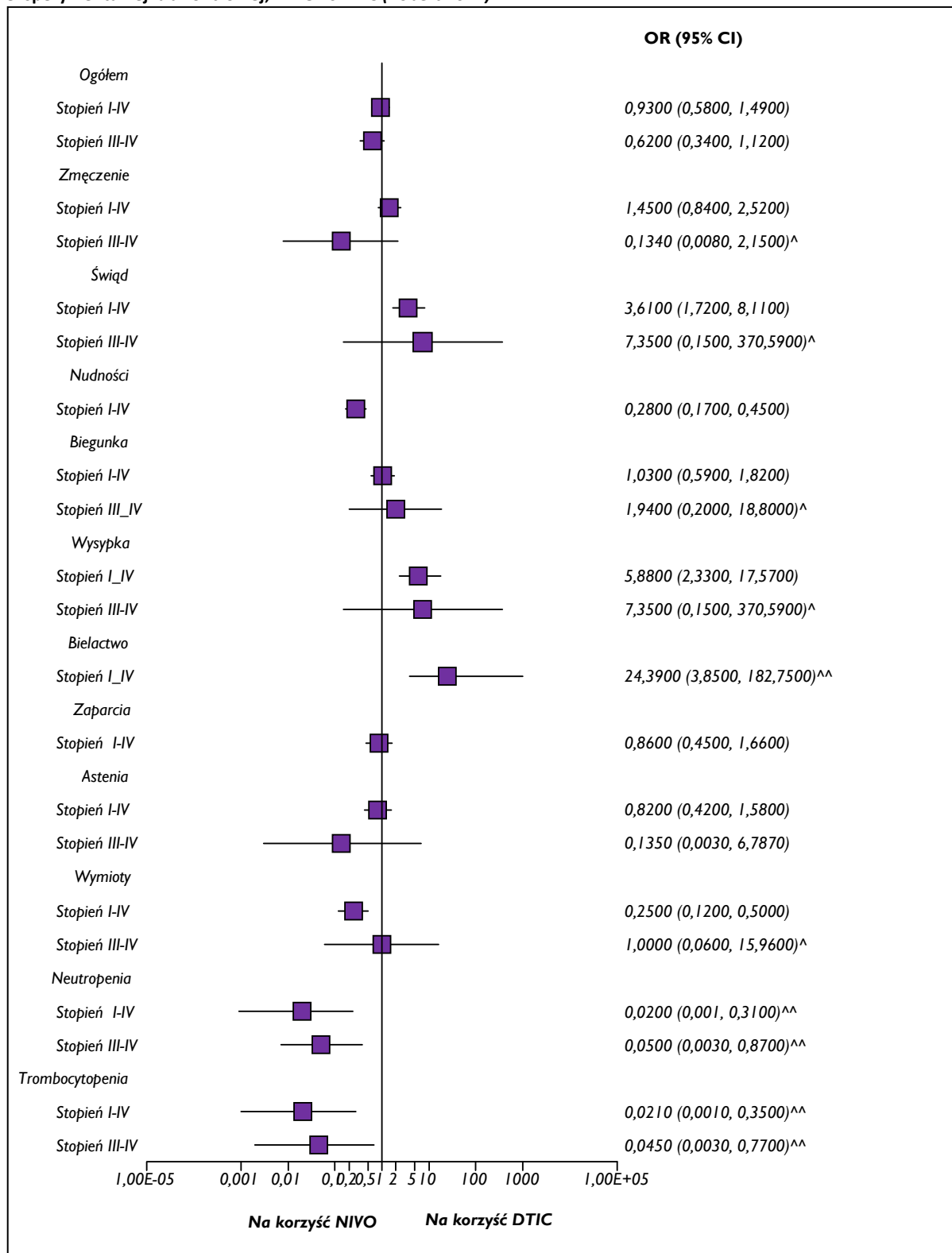
Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Populacja	Interwencja	N [#]	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
	DTIC	205	43 (21,0)	1,00 (0,06; 15,96) [^]	-	Wysoka	
	Stopień III-IV	NIVO	206				1 (0,5)
Neutropenia	Stopień I-IV	NIVO	206	0 (0)	0,02 (0,001; 0,31) ^{^^}	9 (6; 14)	Wysoka
		DTIC	205	23 (11,2)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,05 (0,003; 0,87) ^{^^}	25 (14; 50)	Wysoka
		DTIC	205	9 (4,4)			
Trombocytopenia	Stopień I-IV	NIVO	206	0 (0)	0,021 (0,001; 0,35) ^{^^}	10 (7; 17)	Wysoka
		DTIC	205	21 (10,2)			
	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,045 (0,003; 0,77) ^{^^}	20 (13; 50)	Wysoka
		DTIC	205	10 (4,9)			

[#]Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, oraz u których nasilenie zdarzenia niepożądanego oceniono zgodnie z kryterium *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. *Obliczono na podstawie dostępnych danych. [^]Obliczono metodą Peto. ^{^^}Obliczono metoda Mantela-Haenszla z korektą.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Wykres 2. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u ≥10% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; NIVO vs DTIC (Robert 2014)



[^] Obliczono metodą Peto. ^{^^} Obliczono metoda Mantela-Haenszla z korektą.

Leczenie niwolumabem związane jest z niższą niż w grupie kontrolnej częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, występujących w stopniu I-IV oraz III-IV. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Wśród pacjentów stosujących NIVO odnotowano istotą statystycznie różnicę w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: nudności w stopniu I-IV, wymioty w stopniu I-IV, neutropenia w stopniu I-IV i III-IV oraz trombocytopenia w stopniu I-IV i III-IV. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych niwolumabem.

Terapia NIVO związana jest z wyższą niż w grupie DTIC częstością występowania świądu w stopniu I-IV, wysypki w stopniu I-IV oraz bielactwa I-IV stopnia. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC. Należy jednak podkreślić, iż w przypadku żadnego z wymienianych powyżej zdarzeń niepożądanych, występujących w III i IV stopniu nasilenia, nie wykazano istotności statystycznej. W związku z powyższym należy wnioskować, iż są to zdarzenia o łagodnym nasileniu (stopień I-II).

Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych takich jak: zmęczenie w stopniu I-IV i III-IV, świąd w stopniu III-IV, biegunka w stopniu I-IV i III-IV, wysypka w stopniu III-IV, zaparcia w stopniu I-IV, astenia w stopniu I-IV i III-IV oraz wymiotów w stopniu III-IV jest zbliżona w przypadku obu porównywanych opcji terapeutycznych (NIVO vs DTIC). Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

8.1.4.6. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Autorzy badania *Robert 2014/CheckMate 066* analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów (ang. *System Organ Class*). Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Klasyfikacja narządów i układów		NIVO N [#] = 206		DTIC N [#] = 205		OR (95% CI)*		NNH (95% CI)*	GRADE
		Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem	35 (17,0)	3 (1,5)	32 (15,6)	1 (0,5)	1,11 (0,66; 1,87)	3,01 (0,31; 29,22)	-	Wysoka
	Biegunka	33 (16,0)	2 (1,0)	32 (15,6)	1 (0,5)	1,03 (0,61; 1,75)	1,94 (0,20; 18,80) [^]	-	Wysoka
	Zapalenie jelita grubego	2 (1,0)	1 (0,5)	0(0)	0 (0)	7,39 (0,46; 118,54) [^]	7,35 (0,15; 370; 59) [^]	-	Wysoka
	Częste wypróżnianie	2 (1,0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	7,39 (0,46; 118,54) [^]	Nie wystąpiło	-	Wysoka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ogółem	7 (3,4)	3 (1,5)	8 (3,9)	2 (1,0)	0,87 (0,31; 2,43)	1,49 (0,26; 8,68) [^]	-	Wysoka
	Zwiększona aktywności ALT	3 (1,5)	2 (1,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	1,00 (0,20; 4,99)	1,94 (0,20; 18,80) [^]	-	Wysoka
	Zwiększona aktywności AspAT	2 (1,0)	1 (0,5)	4 (2,0)	1 (0,5)	0,51 (0,10; 2,54) [^]	1,00 (0,06; 15,96)	-	Wysoka
	Zwiększone stężenia bilirubiny we krwi	2 (1,0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1,94 (0,20; 18,18) [^]	Nie wystąpiło	-	Wysoka
Zaburzenia układu oddechowego	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenie płuc)	3 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7,43 (0,77; 71,78) [^]	Nie wystąpiło	-	Wysoka
Zaburzenia nerek	Ogółem	4 (1,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	4,04 (0,45; 19,64) [^]	7,35 (0,15; 370; 59) [^]	-	Wysoka
	Niewydolność nerek	2 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7,39 (0,46; 36,45) ^{^^}	Nie wystąpił	-	Wysoka
	Zwiększone stężenie kreatyniny	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1,00 (0,06; 15,96) [^]	Nie wystąpił	-	Wysoka
	Ostra niewydolność nerek	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	7,35 (0,15; 370; 59) [^]	7,35 (0,15; 370; 59) [^]	-	Wysoka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	77 (37,4)	3 (1,5)	29 (14,1)	0 (0)	3,62 (2,23; 370,59)	7,43 (0,77; 71,78) [^]	5 (4; 6)	Wysoka
	Świąd	35 (17,0)	1 (0,5)	11 (5,4)	0 (0)	3,61 (1,78; 7,33)	7,35 (0,15; 370; 59) [^]	9 (6; 17)	Wysoka
	Wysypka	31 (15,0)	1 (0,5)	6 (2,9)	0 (0)	5,88 (2,39; 14,41)	7,35 (0,15; 370; 59) [^]	9 (6; 15)	Wysoka

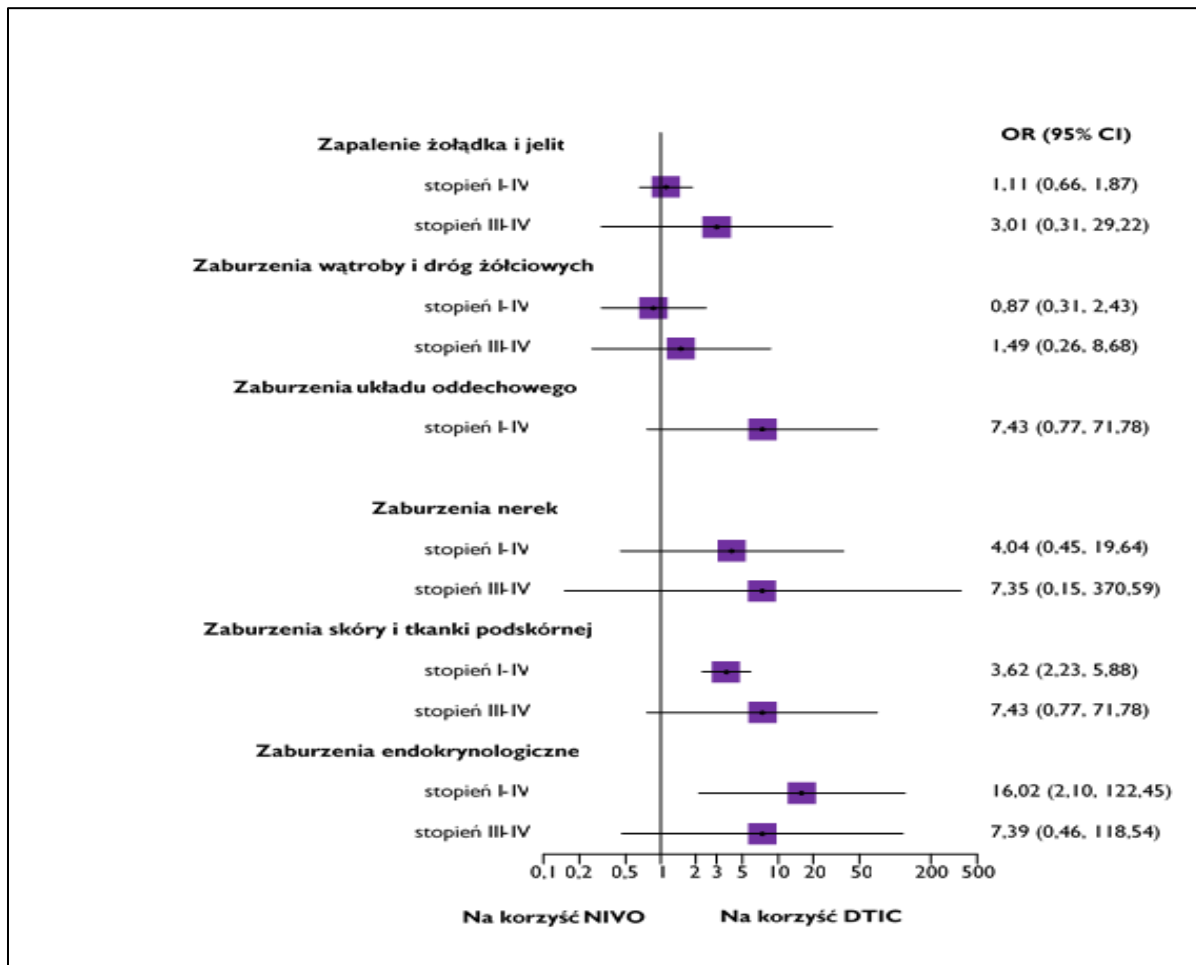
Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Klasyfikacja narządów i układów		NIVO N [#] = 206		DTIC N [#] = 205		OR (95% CI)*		NNH (95% CI)*	GRADE
		Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	
	Bielactwo	22 (10,7)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	24,39 (3,26; 182,75)^^^	Nie wystąpił	10 (7; 15)	Wysoka
Zaburzenia endokrynologiczne	Ogółem	15 (7,3)	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0)	16,02 (2,10; 122,45)^^^	7,39 (0,46; 118,54)*	15 (9; 28)	Wysoka
	Niedoczynność tarczycy	9 (4,4)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	9,32 (1,17; 74,25)	Nie wystąpił	26 (14; 88)-	Wysoka
	Nadczynność tarczycy	7 (3,4)	0(0)	0 (0)	0 (0)	15,49 (0,88; 273,92)^^^	Nie wystąpił	-	Wysoka
	Cukrzyca	1 (0,5)	0(0)	0 (0)	0 (0)	7,35 (0,15; 370; 59)^	Nie wystąpił	-	Wysoka
	Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	7,35 (0,15; 370; 59)^	7,35 (0,15; 370; 59)^	-	Wysoka

[#]Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, oraz u których nasilenie zdarzenia niepożądanego oceniono zgodnie z kryterium *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. *Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^^Obliczono metodą Peto. ^Obliczono metodą M-H z korektą.

Wyniki w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC; NIVO vs DTIC (Robert 2014)



Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano wyższą niż w grupie kontrolnej, stosującej DTIC częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w I-IV stopniu nasilenia (ogółem, świądu, wysypki, bielactwa) oraz zaburzeń endokrynologicznych w I-IV stopniu nasilenia (ogółem, niedoczynności tarczycy). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie. Należy jednak podkreślić, iż istotność statystyczną wyników (na korzyść grupy kontrolnej) stwierdzono w przypadku powyższych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu I-IV. W przypadku tych zdarzeń niepożądanych występujących w III-IV stopniu nasilenia, uzyskane wyniki nie wykazują istotności statystycznej. W oparciu o powyższe można wnioskować, iż zdecydowana większość zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ogółem, świądu, wysypki, bielactwa) oraz zaburzeń endokrynologicznych (ogółem, niedoczynności tarczycy) występujących wśród pacjentów leczonych NIVO to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

W żadnej z ocenianych grup pacjentów nie odnotowano przypadków wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych w III-IV stopniu nasilenia jak: częste wypróżnianie, zapalenie płuc, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny, bielactwo, niedoczynności tarczycy, nadczynność tarczycy czy cukrzyca.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (NIVO vs DTIC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

9. Pośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu z wemurafenibem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych z obecnością mutacji w genie BRAF

Mechanizm działania niwolumabu, polegający na blokowaniu receptora PD1 i aktywacji układu immunologicznego, jest niezależny od obecności mutacji w genie BRAF. Dlatego też rejestracja leku w oparciu o przedłożone dane kliniczne nie odnosi się do obecności mutacji w genie BRAF.

Z uwagi na fakt, że dotychczasowe standardy leczenia są w przypadku chorych BRAF(+) odmienne niż u chorych BRAF(-) przeprowadzono oddzielne porównanie z niwolumabem.

U chorych BRAF(+), jako leczenie pierwszego rzutu standardowym postępowaniem jest podanie inhibitora BRAF (na moment przygotowania analizy w praktyce przede wszystkim wemurafenib), a jedynie u chorych niekwalifikujących się do leczenia inhibitorem BRAF, chemioterapia oparta na dakarbazynie lub leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*); obecnie ipilimumab nie jest refundowany w pierwszej linii.

Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównane NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+) z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wemurafenibu z dakarbazyną oraz jedno badanie porównujące dabrafenib z dakarbazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)].

Ze względu na fakt, że dabrafenib nie stanowi aktualnie powszechnie stosowanej praktyki klinicznej, pośrednią analizę efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem przedstawiono, jako wariant dodatkowy i znajduje się w załączniku niniejszego opracowania.

Autorzy przeglądu zdecydowali się, zatem przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną DTIC.

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące próby kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) [Robert 2014/CheckMate 066];
- WEM vs DTIC w populacji BRAF(+) [Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3]

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (NIVO vs WEM) autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji. Populację w badaniu z NIVO stanowią pacjenci z BRAF(-), natomiast populację pacjentów w badaniu z WEM stanowią pacjenci BRAF(+). W związku z powyższym przeprowadzono szerokie wyszukiwanie publikacji mających na celu:

- wykluczenie wpływu mutacji w genie BRAF na odpowiedź na leczenie niwolumabem (**wartość predykcyjna**), tak aby móc wykorzystać w analizie pośredniej u chorych BRAF(+) wyniki leczenia niwolumabem z badania Robert 2014/CheckMate066 u chorych BRAF(-);
- określenie wpływu mutacji w genie BRAF na rokowanie i naturalny przebieg choroby w jej zaawansowanym stadium (**wartość prognostyczna**), tak aby móc wykorzystać dakarbazynę jako wspólny komparator z badania Robert 2014/CheckMate 066 i Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Decyzję o przeprowadzeniu pośredniej analizy efektywności klinicznej (NIVO vs WEM) podjęto w oparciu o wnioski pochodzące z rozdziału 11 niniejszego opracowania – „Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF”.

Zgodnie z wnioskami wynikającymi z przygotowanego uzasadnienia, obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowi kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów (**ograniczona wartość prognostyczna**). Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej niwolumabu pozwalają wnioskować, iż wystąpienie odpowiedzi na leczenie niwolumabem nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

Zasadność niniejszego podejścia została poparta przez ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem czerniak w Polsce. W opinii ekspertów niwolumab jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF. Ponadto, przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF są uzasadnione i w pełni akceptowalne.

W związku z powyższym można wnioskować o zasadności metodologii porównania pośredniego NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF.

Ponadto, niniejsza metodologia, przyjęta dla porównania pośredniego została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG.

9.1. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z dakarbazyną, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF [BRAF(-)] – badanie *Robert 2014/CheckMate 066*.

Szczegółowe dane dotyczące metodologii badania, analizowanej populacji, stosowanych interwencji oraz wyników porównania NIVO vs DTIC przedstawiono w rozdziale 8.

9.2. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej wemurafenibu w porównaniu z dakarbazyną

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną wemurafenibu z dakarbazyną, u dorosłych pacjentów z potwierdzonym nieoperacyjnym czerniakiem, w stadium zaawansowania IIIC (nieoperacyjny) lub IV oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)] - badanie *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3*.

Pomiędzy 04 stycznia 2010 roku a 16 grudnia 2010 do udziału w badaniu zakwalifikowano 675 spośród 2107 pacjentów pochodzących ze 104 ośrodków w 12 krajach. Do leczenia WEM zakwalifikowano 337 pacjentów, natomiast do leczenia DTIC 338 osób.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego *BRIM-3* zostały przedstawione w publikacji *Chapman 2011* dla daty odcięcia danych: 30.12.2010 roku (*cut off data 30.12.2010*), następnie zmodyfikowano protokół badania oraz przedłużono okres obserwacji (ang. *extend follow up*). Po zmianie protokołu tzn. 14 stycznia 2011 roku, w trakcie badania dozwolona była zmiana terapii dakarbazyną na wemurafenib. U 83 spośród 338

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

pacjentów (25%) początkowo zrandomizowanych do grupy DTIC zmieniono stosowaną interwencję na wemurafenib.

Wyniki efektywności klinicznej WEM w porównaniu z DTIC po zmianie protokołu, przedstawione w publikacji *McArthur 2014* dotyczą daty odcięcia 01 lutego 2012 roku (*cut off data 01.02.2012*).

Mediana okresu obserwacji wynosi 12,5 miesiąca wśród pacjentów leczonych WEM i 9,5 miesiąca wśród osób stosujących DTIC.

Charakterystykę badania *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Charakterystyka badania włączonego do analizy pośredniej; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Parametr	<i>Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 (IIA)</i>
Podtyp badania	IIA
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 104 ośrodków w 12 krajach.
Typ badania	RCT, III fazy, prowadzone w schemacie grup równoległych.
Metodyka	<p>TAK:</p> <p>Randomizacja blokowa w proporcji 1: 1, z wykorzystaniem systemu IVRS; Stratyfikacja pacjentów ze względu na: Obecność przerzutów: IIIC, M1a, M1b, M1c; Stan sprawności według ECOG (0 lub 1); Położenie geograficzne, stężenie LDH.</p> <p>Po przeprowadzeniu analizy przejściowej (<i>cut off data 30.12.2010</i>), w styczniu 2011 roku zmodyfikowano protokół badania, umożliwiając pacjentom leczonym DTIC zmianę terapii na WEM (<i>Chapman 2011</i>).</p> <p>Końcowe wyniki badania BRIM-3 przedstawiono dla daty odcięcia danych w dniu 01.02.2012 roku (<i>McArthur 2014</i>).</p>
	Randomizacja
Zaślepienie	NIE
Hipoteza badawcza	Nie sprecyzowano. Celem badania było porównanie efektywności klinicznej WEM vs DTIC.
Oceniane punkty końcowe	<p>Przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival) Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. progression-free survival); Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia</p> <p>W analizę efektywności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną.</p>
Analiza ITT	<p>Wyniki analizy przejściowej uwzględnione w publikacji <i>Chapman 2011</i> (<i>cut off data 30.12.2010</i>): w ocenie bezpieczeństwa ITT niezachowana, w analizie skuteczności klinicznej ITT zachowana.</p> <p>Finalne wyniki analizy po zmianie protokołu, uwzględnione w publikacji <i>McArthur 2014</i> (<i>cut off data 01.02.2012</i>): w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT.</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Opisana dla całej populacji badania: W grupie WEM utracono 115/338 pacjentów (34%); W grupie DTIC utracono 254/337 pacjentów (75,4%).</p>
Inne identyfikatory badania	NCT01006980, BRIM-3
Źródła finansowania	Hoffmann –La Roche

Parametr	Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 (IIA)
Źródła danych	Publikacje: Chapman 2011 (cut off data 30.12.2010) [36]; McArthur 2014 (cut off data 01. 02 2012 [37]; Rekord w rejestrze badań klinicznych: ClinicalTrials.gov [38].

Pod względem metodologicznym badanie *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA).

Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych – lokalizacja przerzutów, stan sprawności według ECOG, stężenie LDH oraz położenie geograficzne.

Jeden z pacjentów, który w wyniku randomizacji został zakwalifikowany do leczenia DTIC, w wyniku błędu, przez cały okres leczenia otrzymywał terapię wemurafenibem. W analizie bezpieczeństwa pacjent ten został uwzględniony w grupie WEM, natomiast w analizie skuteczności klinicznej w grupie DTIC.

Badanie otrzymało 3 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność. Pierwszorzędowymi punktami końcowym badania było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

9.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *BRIM-3*; WEM vs DTIC

Kryteria włączenia	Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 roku życia; • Potwierdzony nieoperacyjny, wcześniej nieleczony czerniak, w stopniu IIIC lub IV oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)]; • Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; • Prawidłowe wyniki badania krwi; • Prawidłowa czynność wątroby oraz nerek.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzona w wywiadzie choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (wyjątek stanowił nowotwór podstawnokomórkowy lub płaskokomórkowy skóry lub nowotwór szyjki macicy); • Przerzuty do centralnego układu nerwowego z wyjątkiem takich, które były leczone co najmniej 3 miesiące wcześniej, nie powodowały progresji oraz nie wymagały leczenia glikokortykosteroidami.

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

Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu BRIM- 3; WEM vs DTIC

Cecha		Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM – 3 (IIA)	
		WEM	DTIC
Liczebność, N		337	338
Mediana wieku pacjentów (zakres)		56 (21; 86)	52 (17; 86)
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	200 (59)	181 (54)
Położenie geograficzne, n (%)	Australia lub Nowa Zelandia	39 (12)	38 (11)
	Ameryka północna	86 (26)	86 (25)
	Europa zachodnia	205 (61)	203 (60)
	inne	7 (2)	11 (3)
Stan sprawności wg ECOG	0	229 (68)	230 (68)
	1	108 (32)	108 (32)
Występowanie przerzutów, n (%)	M1c	221 (66)	220 (65)
	M1b	62 (18)	65 (19)
	M1a	34 (10)	40 (12)
	nieoperacyjny IIIC	20 (6)	13 (4)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > górnej granicy normy, n (%)		195 (58)	196 (58)

Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem wszystkich ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

9.2.2. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania ocenianych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka interwencji w badaniu BRIM-3: NIVO vs DTIC

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
WEM	Wemurafenib w dawce 960 mg	Doustnie, 2 razy dziennie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
DTIC	Dakarbazyna w dawce 1 000 mg/m ²	Dożylnie w postaci infuzji, co 3 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

9.2.3. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (WEM vs DTIC) przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem punktów końcowych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy statystycznej dla NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną czyli DTIC.

Analizę efektywności klinicznej WEM vs DTIC na podstawie badania *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* przeprowadzono z uwzględnieniem:

- Danych z analizy przejściowej uwzględnionych w publikacji *Chapman 2011* dla daty odcięcia 30.12.2010 (*cut off data 30.12.2010*);
- Danych finalnych tzn. po zmianie protokołu, uwzględnionych w publikacji *McArthur 2014* dla daty odcięcia 01 luty 2012 roku (*cut off data 01.02.2012*). W publikacji przedstawiano dane z uwzględnieniem liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, po zmianie protokołu badania bez cenzorowania w czasie zmiany leczenia (ang. *cut off without censoring of cross over*) i/lub po zmianie protokołu badania tzn. dniu 14 stycznia 2011 roku z cenzorowaniem danych w czasie zmiany leczenia (ang. *data cut with censoring of cross over*).

Charakterystykę punktów końcowych analizowanych w badaniu *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Punkt końcowy	Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM- 3 (IIA)			
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	Ocena w populacji:	
			ITT	INNE
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu. Punkt końcowy przedstawiono dla populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> • OS ogółem HR (95% CI), mediana przeżycia (95% CI); • OS w poszczególnych subpopulacjach: HR (95% CI) • Obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu <i>long-rank</i> (stratyfikacja czynników ryzyka) z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu <i>Coxa</i>. Mediany przeżyć wraz z 95% CI oszacowano zgodnie z metodologią <i>Kaplan-Meier</i>; 		X
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.	<ul style="list-style-type: none"> • PFS przedstawiono w postaci HR (95% CI), mediana przeżycia (95% CI); • Mediany przeżyć wraz z 95% CI oszacowano zgodnie z metodologią <i>Kaplan-Meier</i>. 		X
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	Odsetek pacjentek, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RESIST. W ramach punktu końcowego analizowano również pacjentów, u których wystąpiła całkowita (CR) i częściowa (PR) odpowiedź na leczenie.	<ul style="list-style-type: none"> • OR (95% CI); • OR oraz p dla porównania NIVO vs DTIC 		X

9.2.4. Przeżycie całkowite (OS)

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego w populacji ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji uwzględnionych w publikacji *Chapman 2011 (cut off data 30.12.2010)* przedstawiono w tabeli poniżej.

9.2.4.1. Przeżycie całkowite ogółem

Tabela 26. Skuteczność: przeżycie całkowite ogółem; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	p	GRADE
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	WEM	336 [^]	bd	-	0,37 (0,26; 0,55)	< 0,001	Wysoka
	DTIC	336 [^]	bd				
McArthur 2014/BRIM-3 * (data cut without censoring of cross over 01.02.2012)	WEM	337	bd	-	0,76 (0,63; 0,97)	-	Wysoka
	DTIC	338	bd				
McArthur 2014/BRIM-3* (data cut with censoring of cross over 01.02.2012)	WEM	337	13,6 (12,0; 15,2)	3,9	0,70 (0,57; 0,87)	0,0008	Wysoka
	DTIC	338	9,7 (7,9; 12,8)				

Bd – brak danych. [^] Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. *W publikacji przedstawiano dane z uwzględnieniem liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, po zmianie protokołu badania bez cenzorowania w czasie zmiany leczenia (ang. *cut of without censoring of cross over*) i po zmianie protokołu badania tzn. dniu 14 stycznia 2011 roku z cenzorowaniem danych w czasie zmiany leczenia (ang. *data cut with censoring of cross over*). U 83 spośród 338 pacjentów (25%) początkowo zrandomizowanych do grupy DTIC zmieniono stosowaną interwencję na wemurafenib.

Wśród pacjentów leczonych wemurafenibem obserwowano niższe niż w grupie stosującej DTIC prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Obliczone przez autorów badania *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* hazardy względne we wszystkich analizowanych okresach obserwacji są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych wemurafenibem.

9.2.4.2. Przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Skuteczność: przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Populacja	Interwencja	N	HR (95% CI)	p	GRADE
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	WEM	439	0,32 (0,21; 0,50)	bd	Wysoka
	DTIC				
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	WEM	512	0,40 (0,25; 0,62)	bd	Wysoka
	DTIC				
	WEM	50	0,60 (0,23; 1,55)	bd	Wysoka
	DTIC				

Populacja	Interwencja	N	HR (95% CI)	p	GRADE	
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	Płeć, mężczyźni	WEM	379	0,30 (0,18; 0,51)	bd	Wysoka
		DTIC				
	Płeć, kobiety	WEM	293	0,49 (0,28; 0,86)	bd	Wysoka
		DTIC				
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	Sprawność wg ECOG = 0	WEM	457	0,31 (0,18; 0,54)	bd	Wysoka
		DTIC				
	Sprawność wg ECOG = 1	WEM	215	0,42 (0,25; 0,72)	bd	Wysoka
		DTIC				
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	Podwyższony poziom LDH	WEM	282	0,36 (0,22; 0,57)	bd	Wysoka
DTIC						
McArthur 2014*/BRIM-3 (data cut with censoring of cross over 01.02.2012)		WEM	284	0,55 (0,41; 0,73)	bd	Wysoka
		DTIC				

Bd – brak danych.*W publikacji przedstawiano dane z uwzględnieniem liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, po zmianie protokołu badania tzn. dniu 14 stycznia 2011 roku z cenzorowaniem danych w czasie zmiany leczenia (ang. data cut with censoring of cross over).

Analiza przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów wykazała istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu. Obliczone przez autorów badania *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* hazardy względne są korzystne dla pacjentów leczonych wemurafenibem.

9.2.5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) zestawiono w tabeli.

Tabela 28. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Populacja	Interwencja	n	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	p	GRADE
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)	WEM	275 [^]	5,3 (bd)	3,7	0,26 (0,20; 0,33)	< 0,001	Wysoka
	DTIC	274 [^]	1,6 (bd)				
McArthur 2014*/BRIM-3 (data cut with censoring of cross over 01.02.2012)	WEM	675	6,9 (6; 1; 7,0)	5,3	0,38 (0,32; 0,46)	< 0,0001	Wysoka
	DTIC		1,6 (1,6; 2,1)				

Bd - brak danych [^] Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* *W publikacji przedstawiano dane z uwzględnieniem liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, po zmianie protokołu badania tzn. dniu 14 stycznia 2011 roku z cenzorowaniem danych w czasie zmiany leczenia (data cut with censoring of cross over). U 83 spośród 338 pacjentów (25%) początkowo zrandomizowanych do grupy DTIC zmieniono stosowaną interwencję na wemurafenib.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (WEM vs DTIC) odnotowano istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia progresji choroby. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych wemurafenibem (bez względu na długość okresu obserwacji).

9.2.6. Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie

W publikacji *Chapman 2011* ocenę potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono, co najmniej 14 tygodni przed *cut of data* w dniu 30.12.2010 roku. Mediana obserwacji wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *McArthur 2014* wyniosła 12,5 miesiąca wśród pacjentów leczonych wemurafenibem oraz 9,5 miesiąca wśród pacjentów stosujących DTIC.

Tabela 29. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	GRADE
<i>Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)</i> [§]	Ogółem	WEM	219	106 (48)	16,26 (8,42; 33,68)	Wysoka
		DTIC	220	12 (5)		
	Całkowita	WEM	219	2 (0,9)	7,46 (0,46; 119,60)**	Wysoka
		DTIC	220	0 (0)		
	Częściowa	WEM	219	104 (47,5)	15,68 (8,11; 32,48)	Wysoka
		DTIC	220	12 (5,45)		
<i>McArthur 2014*/BRIM-3 (cut off data 01.02.2012)</i>	Ogółem	WEM	337	192 (57)	14,11 (8,97; 22,61)	Wysoka
		DTIC	338	29 (9,0)		
	Całkowita	WEM	337	19 (6,0)	4,99 (1,68; 14,83)	Wysoka
		DTIC	338	4 (1,0)		
	Częściowa	WEM	337	173 (51,3)	13,21 (8,22; 21,78)	Wysoka
		DTIC	338	25 (7,4)		

[§] Ocena punktu końcowego przeprowadzona, co najmniej 14 tygodni przed *cut of data* w dniu 30.12.2010. *W publikacji przedstawiano dane z uwzględnieniem liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych (ang. *randomised population*). Wyniki w publikacji *McArthur 2014* przedstawiono dla daty odcięcia 01. 02 2012 roku. Po zmianie protokołu tzn. 14 stycznia 2011 roku, w trakcie badania dozwolona była zmiana terapii dakarbazyną na wemurafenib. U 83 spośród 338 pacjentów (25%) początkowo zrandomizowanych do grupy DTIC zmieniono stosowaną interwencję na wemurafenib. **OR obliczony metodą Peto. ^Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych wemurafenibem obserwowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, jak również obiektywnej całkowitej (wyniki z publikacji *McArthur 2014*) i częściowej odpowiedzi na leczenie. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych WEM (dłuższy okres leczenia).

9.2.7. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa analizowanych interwencji (WEM vs DTIC) przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem punktów końcowych umożliwiających pośrednie porównanie NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną (DTIC).

9.2.7.1. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Badanie	Interwencja	N [^]	n [^] (%)	OR (95% CI)**	GRADE
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)[§]	WEM	336*	12 (3,6)	1,15 (0,44; 3,15)	Wysoka
	DTIC	282	9 (3,2)		

[§] Randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych przeprowadzono pomiędzy styczniem a grudniem 2010 roku. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla danych gromadzonych do dnia 30.12.2012 (ang. *cut off data*). [^] Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. *Włączono jednego pacjenta, który w wyniku randomizacji został losowo przydzielonego do DTIC, ale w wyniku błędu leczony był WEM. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (WEM vs DTIC) obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

9.2.7.2. Utrata pacjentów z badania – inne przyczyny

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem, jak również ze względu na progresję choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Badanie	Utrata pacjentów	Interwencja	N [^]	n [^] (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010)[§]	Ogółem	WEM	336	115 (34)	0,07 (0,05; 0,11)	Wysoka
		DTIC	289	254 (88)		
	Progresja choroby	WEM	336	89 (26)	0,24 (0,17; 0,34)	Wysoka
		DTIC	289	174 (60)		

[§] Randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych przeprowadzono pomiędzy styczniem a grudniem 2010 roku. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla danych gromadzonych do dnia 30.12.2012 (ang. *cut off data*). [^] Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Terapia wemurafenibem związana była z niższymi w porównaniu do DTIC odsetkami pacjentów, którzy zostali utraceni z badania ogółem oraz z powodu progresji choroby. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść WEM.

9.2.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Badanie	Interwencja	N [*]	n [^] (%)	OR (95% CI) ^{^^}	GRADE
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off data 30.12.2010) [§]	WEM	336	110 (33)	2,64 (1,76; 3,40)	Wysoka
	DTIC	282	45 (16)		

[§] Randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych przeprowadzono pomiędzy styczniem a grudniem 2010 roku. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla danych gromadzonych do dnia 30.12.2012 (ang. *cut off data*). ^{*}Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa leku. [^] Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. ^{^^}Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych DTIC.

9.2.7.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego występującego u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; WEM vs DTIC (BRIM-3)

Badanie	Interwencja	N [*]	n [^] (%)	OR (95% CI) ^{^^}	GRADE
Chapman 2011 (cut off data 30.12.2010) [§]	WEM	336	326 (97)	3,74 (1,79; 7,81)	Wysoka
	DTIC	282	253 (90)		

[§] Randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych przeprowadzono pomiędzy styczniem a grudniem 2010 roku. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla danych gromadzonych do dnia 30.12.2012 (ang. *cut off data*). ^{*}Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa leku. [^] Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. ^{^^}Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych wemurafenibem obserwowano wyższą niż w grupie leczonej DTIC częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych dakarbazyną.

9.2.7.5. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Autorzy badania *BRIM-3* analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych w oparciu o klasyfikację systemów i narządów SOC (ang. *System Organ Class*) z uwzględnieniem stopnia nasilenia występujących zdarzeń niepożądanych.

Mając na uwadze cel analizowanych w tym rozdziale zdarzeń niepożądanych (analiza pośrednia z NIVO) wg klasyfikacji SOC tzn. pośrednia analiza bezpieczeństwa NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną, autorzy przeglądu poddali ocenie wyłącznie zdarzenia niepożądane, dla których można będzie przeprowadzić analizę pośrednią z wemurafenibem. Dane zestawione w tabeli poniżej zostały przedstawione w załączniku do publikacji *McArthur 2014*, uwzględniającej wyniki do 01 stycznia 2012 roku (cut off data 01.01.2012).

Tabela 34. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC; WEM vs DTIC (McArthur 2014/BRIM-3)

Klasyfikacja narządów i organów		WEM [N= 337]		DTIC [N= 287]		OR (95% CI)*		GRADE
		Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	120 (36)	5 (1)	36 (13)	1 (<1)	3,86 (2,55; 5,89)	3,29 (0,66;16,48)**	Wysoka
	Ostra niewydolność nerek	5 (1)	3 (0,9)	2 (<1)	1 (<1)	2,15 (0,67; 6,88)	2,34 (0,33; 16,78)**	Wysoka
Zaburzenia nerek	Zwiększone stężenie kreatyniny	25 (7)	1 (<1)	1 (<1)	-	22,92 (3,09; 170,22)	-	Wysoka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywności ALT	28 (8)	6 (2)	5 (2)	1 (<1)	5,11 (1,95; 13,42)	3,63 (0,81; 16,16)**	Wysoka
	Zwiększona aktywności AspAT	23 (7)	3(<1)	3 (1)	-	6,93 (2,06; 23,34)	-	Wysoka
	Zwiększone stężenia bilirubiny we krwi	29 (9)	5 (1,5)	1 (<1)	1 (<1)	6,06 (2,90; 12,64)**	3,29 (0,66; 16,48)**	Wysoka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	138 (41)	30 (9)	6 (2)	-	32,48 (14,06; 75,03)	-	Wysoka
	Świąd	85 (25)	5 (1)	5 (2)	-	19,02 (7,64; 60,84)	-	Wysoka
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	1 (<1)	-	1 (<1)	-	0,85 (0,05; 13,76)**	-	Wysoka
	Nadczynność tarczycy	2 (<1)	-	1 (<1)	-	1,67 (0,17; 16,21)**	-	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Obliczono metodą Peto

Wśród pacjentów leczonych wemurafenibem obserwowano istotnie statystycznie wyższą niż w grupie DTIC częstość występowania biegunki, zwiększonego stężenia kreatyniny, zwiększonej aktywności ALT i AspAT, zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi, wysypki oraz świądu występujących w I-IV stopniu nasilenia. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych dakarbazyną.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (WEM vs DTIC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania: ostrej niewydolności nerek oraz zaburzeń endokrynologicznych (niedoczynność i nadczynność tarczycy) w I-IV stopnia, jak również biegunki, ostrej niewydolności nerek, zwiększonej aktywności ALT, zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi w III-IV stopniu nasilenia.

9.3. Wyniki pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu z wemurafenibem

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące próby kliniczne:

- ✓ NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) [Robert 2014/CheckMate 066];
- ✓ WEM vs DTIC w populacji BRAF(+) [Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3].

9.3.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

Obie próby kliniczne włączone do analizy były wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniu Robert 2014/ CheckMate 066 zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double blind*). Badanie Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 prowadzono bez zaślepienie próby.

Badanie Robert 2014/ CheckMate 066 uzyskało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Badanie Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 uzyskało 3 na 5 punktów w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia próby, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność.

Badanie Robert 2014/ CheckMate 066 zaprojektowano w metodyce *superiority*, w badaniu Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 nie sprecyzowano informacji dotyczących testowanej hipotezy.

Długość planowanej w badaniu Robert 2014/ CheckMate 066 obserwacji wynosiła do 16,7 miesiąca, czyli do 05 sierpnia 2014 roku.

Ze względu na fakt, iż wcześniej niż planowano, tzn. 10 czerwca 2014 roku zaobserwowano różnice w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść pacjentów leczonych NIVO, została przeprowadzona wcześniejsza, nieplanowana analiza przejściowa (ang. *interim*).

Badanie Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 rozpoczęto w styczniu 2010 roku. Wyniki przedstawione w publikacji Chapman 2011 pochodzą z 30 grudnia 2010 roku. Wstępną ocenę wyników (ang. *interim analysis*) przeprowadzono po wystąpieniu 118 zgonów. Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących wemurafenib wyniosła 3,8 miesiąca. Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących dakarbazynę wyniosła 2,3 miesiąca. Protokół badania Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 zakładał przeprowadzenie końcowej analizy wyników po wystąpieniu 196 zgonów.

Następnie po 30 grudnia 2010 roku zmodyfikowano protokół badania oraz przedłużono okres obserwacji (ang. *extend follow up*). Po zmianie protokołu tzn. 14 stycznia 2011 roku, w trakcie badania dozwolona była zmiana terapii dakarbazyną na wemurafenib. U 83 spośród 338 pacjentów (25%) początkowo zrandomizowanych do grupy DTIC zmieniono stosowaną interwencję na wemurafenib.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Wyniki efektywności klinicznej WEM w porównaniu z DTIC po zmianie protokołu, przedstawione w publikacji *McArthur 2014* dotyczą daty odcięcia danych przypadającej na 01 lutego 2012 roku (*cut off data 01.02.2012*).

Mediana okresu obserwacji wynosi 12,5 miesiąca wśród pacjentów leczonych WEM i 9,5 miesiąca wśród osób stosujących DTIC.

9.3.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla *Opdivo®* populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem.

Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównane NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+), z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Mechanizm działania niwolumabu, polegający na blokowaniu receptora PD1 i aktywacji układu immunologicznego, jest niezależny od obecności mutacji w genie BRAF. Dlatego też rejestracja leku w oparciu o przedłożone dane kliniczne nie odnosi się do obecności mutacji w genie BRAF.

Należy mieć na uwadze fakt, że dotychczasowe standardy leczenia są w przypadku chorych BRAF(+) odmienne niż u chorych BRAF(-) przeprowadzono oddzielne porównanie z niwolumabem.

W związku z powyższym autorzy przeglądu zdecydowali się, przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną DTIC. Należy mieć na uwadze, iż populację w badaniu z NIVO stanowią pacjenci z BRAF(-), natomiast populację pacjentów w badaniu z WEM stanowią osoby z BRAF(+). Opcje terapeutyczne, dla których przeprowadzona została analiza pośrednia (NIVO vs WEM) stosowano w pierwszej linii leczenia.

Podjmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (NIVO vs WEM) autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Decyzję o przeprowadzeniu pośredniej analizy efektywności klinicznej (NIVO vs WEM) podjęto w oparciu o wnioski pochodzące z rozdziału 11 – „*Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF*”.

Zasadność niniejszego podejścia została poparta przez ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem czerniaka w Polsce. W opinii ekspertów niwolumab jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF. Ponadto, przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF są uzasadnione i w pełni akceptowalne.

Ponadto, niniejsza metodologia, przyjęta dla porównania pośredniego została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG.

9.3.3. Skuteczność kliniczna - wyniki analizy pośredniej

9.3.3.1. Przeżycie całkowite ogółem (OS)

Wyniki pośredniej analizy dotyczącej przeżycia całkowitego wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry, uwzględniające dane pochodzących z analizy przejściowej (ang. *interim*) oraz wyniki końcowe badania BRIM-3 (*cut of data 01.02.2012*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego przeżycie całkowite ogółem (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Porównywane interwencje	Mediana OS (miesiące)	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) HR (95% CI)**
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	1,14 (0,69; 1,88)
Chapman 2011/BRIM-3* (<i>cut off 30.12.2010</i>)	WEM vs DTIC	3,8 vs 2,3	0,37 (0,26; 0,55)	
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	0,55 (0,37; 0,82)
McArthur 2014/BRIM-3* (<i>cut off 01.02.2012</i>) wyniki niecenzorowane w czasie zmiany leczenia (ang. <i>cross over</i>)	WEM vs DTIC	13,6 vs 9,7	0,76 (0,63; 0,93)	
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	0,60 (0,40; 0,89)
McArthur 2014/BRIM-3* (<i>cut off 01.02.2012</i>) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (ang. <i>cross over</i>)	WEM vs DTIC	13,6 vs 9,7	0,70 (0,57; 0,87)	

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite ogółem z uwzględnieniem wyników przejściowych z badania BRIM-3 (data odcięcia danych: 30.12.2010) wynosi 1,14 (95% CI: 0,69; 1,88), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowi 114% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Hazard względny w dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych w badaniu BRIM-3: 01.02.2012), uwzględniający dane po zmianie protokołu badania, cenzorowane w momencie zmiany leczenia (ang. *cross over*) wynosi 0,60 (95% CI: 0,40; 0,89) co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 40% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych wemurafenibem**. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Potwierdza to prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. wemurafenib) dochodzi często do szybkich odpowiedzi, ale mających charakter krótkotrwały, co przekłada się na opisywane powyżej pogorszenie efektywności klinicznej wemurafenibu wobec niwolumabu w dłuższej obserwacji. Inhibitory BRAF charakteryzują się bardzo szybką remisją kliniczną guza (mediana 1,45 mies. w przypadku zastosowania wemurafenibu), którą obserwuje się u większości chorych, jednak z powodu głównie nabytej oporności mediana czasu do progresji wynosi poniżej 7 miesięcy [36, 37].

9.3.3.2. Przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów

Wyniki pośredniej analizy przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Subpopulacje pacjentów	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) HR (95% CI)**
Robert 2014/CheckMate 066	Przerzuty M1c	NIVO vs DTIC	0,47 (0,32; 0,71)	1,47 (0,82; 2,65)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,32 (0,21; 0,50)	
Robert 2014/CheckMate 066	Pacjenci < 65 roku życia	NIVO vs DTIC	0,52 (0,32; 0,85)	1,30 (0,67; 2,53)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,40 (0,25; 0,62)	
Robert 2014/CheckMate 066	Pacjenci ≥ 75 roku życia	NIVO vs DTIC	0,25 (0,10; 0,61)	0,42 (0,11; 1,55)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,60 (0,23; 1,55)	
Robert 2014/CheckMate 066	Płeć, mężczyźni	NIVO vs DTIC	0,34 (0,22; 0,54)	1,13 (0,57; 2,25)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,30 (0,18; 0,51)	
Robert 2014/CheckMate 066	Płeć, kobiety	NIVO vs DTIC	0,56 (0,33; 0,95)	1,14 (0,53; 2,47)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,49 (0,28; 0,86)	
Robert 2014/CheckMate 066	Stan sprawności wg EOCG =0	NIVO vs DTIC	0,32 (0,20; 0,53)	1,03 (0,50; 2,15)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,31 (0,18; 0,54)	
Robert 2014/CheckMate 066	Stan sprawności wg EOCG =1	NIVO vs DTIC	0,64 (0,40; 1,04)	1,52 (0,75; 3,11)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,42 (0,25; 0,72)	
Robert 2014/CheckMate 066	Podwyższony poziom LDH	NIVO vs DTIC	0,41 (0,26; 0,65)	1,14 (0,59; 2,21)
Chapman 2011/BRIM-3 (cut off 30.12.2010)		WEM vs DTIC	0,36 (0,22; 0,57)	
Robert 2014/CheckMate 066		NIVO vs DTIC	0,41 (0,26; 0,65)	0,75 (0,43; 1,28)
McArthur 2014/BRIM-3 (cut off 01.02.2012) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (cross over)		WEM vs DTIC	0,55 (0,41; 0,73)	

Badanie BRIM-3 rozpoczęto w styczniu 2010 roku. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów.

9.3.3.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Porównywane interwencje	Mediana PFS (miesiące)	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) HR (95% CI)**
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	5,1 vs 2,2	0,43 (0,34; 0,56)	1,65 (1,16; 2,36)
<i>Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)</i>	WEM vs DTIC	5,3 vs 1,6	0,26 (0,20; 0,33)	
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	5,1 vs 2,2	0,43 (0,34; 0,56)	1,13 (0,83; 1,54)
<i>McArthur 2014/BRIM-3* (cut off 01.02.2012) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (cross over)</i>	WEM vs DTIC	6,9 vs 1,6	0,38 (0,32; 0,46)	

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby z uwzględnieniem danych wstępnych z badania BRIM-3, pochodzących z dnia 30 grudnia 2010 roku wynosi 1,65 (95% CI: 1,16; 2,36), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby stanowi 165% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie WEM. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby z uwzględnieniem danych finalnych pochodzących z badania BRIM-3 (data odcięcia danych: 01 luty 2012), cenzorowanych w czasie zmiany leczenia (*cross over*) wynosi 1,13 (95% CI: 0,83; 1,54), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby stanowi 113% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie WEM. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie, nie różnicując wartości niwolumabu i wemurafenibu w zakresie ryzyka progresji czerniaka.

W związku z powyższym w przypadku dłuższego okresu obserwacji porównywane opcje terapeutyczne (NIVO vs WEM) są zbliżone pod względem ryzyka wystąpienia progresji choroby.

Zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji Ribas 2009¹⁹, analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów, z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym (ang. *tumor flare*). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego. Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (Wolchok 2008; Larkin 2015). W związku z tym, progresję choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej.

9.3.3.2. Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki pośredniej analizy dotyczącej częstości występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, jak również całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie zestawiono w tabeli poniżej.

¹⁹ Ribas et al. Do need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy?. Clin Cancer Res 2009; 15 (23) December 1, 2009.

Tabela 38. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Odpowiedź na leczenie	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**	
Robert 2014/CheckMate 066	Ogółem	NIVO	210	84 (40)	4,11 (2,49; 6,90)	0,25 (0,13; 0,49)	
		DTIC	208	29 (13,9)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)		WEM	219	106 (48)	16,26 (8,42; 3,68)		
		DTIC	220	12 (5)			
Robert 2014/CheckMate 066			NIVO	210	84 (40)		4,11 (2,49; 6,90)
		DTIC	208	29 (13,9)			
McArthur 2014/BRIM-3* (cut off 01.02.2012)			WEM	337	192 (57)		14,11 (8,97; 22,61)
		DTIC	338	29 (9,0)			
Robert 2014/CheckMate 066	Całkowita	NIVO	210	16 (7,6)	8,49 (1,93; 37,43)	1,14 (0,05; 26,59)	
		DTIC	208	2 (1,0)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)		WEM	219	2 (0,9)	7,46 (0,46; 119,60)		
		DTIC	220	0 (0)			
Robert 2014/CheckMate 066			NIVO	210	16 (7,6)		8,49 (1,93; 37,43)
		DTIC	208	2 (1,0)			
McArthur 2014/BRIM-3* (cut off 01.02.2012)			WEM	337	19 (6,0)		4,99 (1,68; 14,83)
		DTIC	338	4 (1,0)			
Robert 2014/CheckMate 066	Częściowa	NIVO	210	68 (32,4)	3,21 (1,91; 5,49)	0,21 (0,09; 0,49)	
		DTIC	208	27 (13)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)		WEM	219	104 (47,5)	15,68 (8,11; 32,48)		
		DTIC	220	12 (5,45)			
Robert 2014/CheckMate 066			NIVO	210	68 (32,4)		3,21 (1,91; 5,49)
		DTIC	208	27 (13)			
McArthur 2014/BRIM-3* (cut off 01.02.2012)			WEM	337	173 (51,3)		13,21 (8,22; 21,78)
		DTIC	338	25 (7,4)			

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku .**Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych wg kryteriów RESIST 1.1., w obu analizowanych w badaniu BRIM-3 okresach obserwacji.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej (WEM) częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, jak również częściowej odpowiedzi na leczenie w obu analizowanych okresach obserwacji: 30.12.2010 roku (Chapman 2011) oraz 01.02.2012 roku (McArthur 2014). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych wemurafenibem.

W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji Świtaj 2013²⁰, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią w badaniu obrazowym. Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również progresji choroby są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO.

9.3.4. Bezpieczeństwo – wyniki analizy pośredniej

9.3.4.1. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Wyniki pośredniej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	0,48 (0,14; 1,67)
	DTIC	205	24 (11,7)		
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	WEM	336	12 (3,6)	1,15 (0,44; 3,15)	
	DTIC	289	9 (3,2)		

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższe niż wśród osób stosujących wemurafenib odsetki pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 0,48 (95% CI: 0,14; 1,67), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 48% analogicznej szansy w grupie osób stosujących wemurafenib. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

9.3.4.2. Utrata pacjentów z badania –inne przyczyny

Obliczone w wyniki analizy pośredniej ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz utraty pacjentów z powodu progresji choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁰ Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry— opisy przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013, tom 9, supl E, E1.

Tabela 40. Utrata pacjentów z badania – inne przyczyny (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Utrata pacjentów z badania	Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**
Ogółem	Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	210	111 (52,9)	0,09 (0,05; 0,17)	1,29 (0,62; 2,66)
		DTIC	208	192(92.31)		
	Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	WEM	336	115 (34)	0,07 (0,05; 0,11)	
		DTIC	289	254 (88)		
Progresja choroby	Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	210	96 (4,30)	0,16 (0,1; 0,26)	0,67 (0,37; 1,20)
		DTIC	208	175(84,13)		
	Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	WEM	336	89 (26)	0,24 (0,17; 0,34)	
		DTIC	289	174 (60)		

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku .**Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu progresji choroby.

9.3.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)	0,29 (0,16; 0,52)
	DTIC	205	78 (38,0)		
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	WEM	336	110 (33)	2,64 (1,76; 3,40)	
	DTIC	282	45 (16)		

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku .**Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,29 (95% CI: 0,16; 0,52), co oznacza, iż szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych niwolumabem jest niższa i stanowi 29% analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych wemurafenibem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

9.3.4.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki pośredniej analizy bezpieczeństwa dla punktu końcowego takiego jak zdarzenia niepożądane ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane ogółem (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	192 (93,2)	0,78 (0,34; 1,76)	0,21 (0,07; 0,63)
	DTIC	205	194 (94,6)		
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	WEM	336	326 (97)	3,74 (1,79; 7,81)	
	DTIC	282	253 (90)		

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku .**Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,21 (95% CI: 0,07; 0,63), co oznacza, iż szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów leczonych niwolumabem jest niższa i stanowi 21% analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych wemurafenibem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

9.3.4.5. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów SOC

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC (CheckMate 066 vs BRIM-3)

Badania	Zdarzenia niepożądane wg SOC	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**	
Robert 2014/CheckMate 066	Biegunka	NIVO	206	33 (16)	1,03 (0,61; 1,75)	0,27 (0,03; 2,85)	
		DTIC	205	32 (15,6)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	Biegunka	WEM	337	120 (36)	3,86 (2,55; 5,84)		
		DTIC	287	36 (13)			
Robert 2014/CheckMate 066	Zwiększona aktywność ALT	NIVO	206	3 (1,5)	1,00 (0,20; 4,99)		0,20 (0,02; 2,58)
		DTIC	205	3 (1,5)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	Zwiększona aktywność ALT	WEM	337	28 (8)	5,11 (1,91; 17,15)		
		DTIC	287	5 (2)			
Robert 2014/CheckMate 066	Zwiększona aktywność AspAT	NIVO	206	2 (1,0)	0,51 (0,10; 2,54)^	0,07 (0,05; 1,02)	
		DTIC	205	4 (2,0)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	Zwiększona aktywność AspAT	WEM	337	23 (7)	6,93 (2,06; 23,34)		
		DTIC	287	3 (1,0)			
Robert 2014/CheckMate 066	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	NIVO	206	2 (1,0)	1,94 (0,20; 18,80)^		0,32 (0,03; 3,95)
		DTIC	205	1 (0,5)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	WEM	337	29 (9)	6,06 (2,90; 18,80)^		
		DTIC	287	1 (<1)			
Robert 2014/CheckMate 066	Zwiększenie stężenia kreatyniny	NIVO	206	1 (0,5)	1,00 (0,06; 15,96)^	0,04 (0,002; 0,95)	
		DTIC	205	1 (0,5)			
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	Zwiększenie stężenia kreatyniny	WEM	337	25 (7)	22,92 (3,09; 170,22)		
		DTIC	287	1 (<1)			
Robert 2014/CheckMate 066	Ostra niewydolność nerek	NIVO	206	1 (0,5)	7,35 (0,15; 370,59)^		3,42 (0,06; 201,39)
		DTIC	205	0 (0)			
Chapman 2011/BRIM-3*	Ostra niewydolność nerek	WEM	337	5 (1)	2,15		

Badania	Zdarzenia niepożądane wg SOC	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)**
<i>cut off 30.12.2010)</i>		DTIC	287	2 (<1)	(0,67; 6,88)	
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	Świąd	NIVO	206	35 (17,0)	3,61	0,19 (0,06; 0,60)
		DTIC	205	11 (5,4)	(1,78; 7,33)	
<i>Chapman 2011/BRIM-3* cut off 30.12.2010)</i>		WEM	337	85 (25)	19,02	
		DTIC	287	5 (2)	(7,60; 47,63)	
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	Wysypka	NIVO	206	31 (15,0)	5,88	0,18 (0,05; 0,66)
		DTIC	205	6 (2,9)	(2,39; 14,41)	
<i>Chapman 2011/BRIM-3* cut off 30.12.2010)</i>		WEM	337	138 (41)	32,48	
		DTIC	287	6 (2)	(14,06; 75,03)	
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	Niedoczynność tarczycy	NIVO	206	9 (4,4)	9,32	10,97 (0,33; 360,29)
		DTIC	205	1 (0,5)	(1,17; 74,25)	
<i>Chapman 2011/BRIM-3* cut off 30.12.2010)</i>		WEM	337	1 (<1)	0,85	
		DTIC	287	1 (<1)	(0,05; 13,76)^	
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	Nadczynność tarczycy	NIVO	206	7 (3,4)	15,49	9,28 (0,24; 362,22)
		DTIC	205	0 (0)	(0,88; 273,92)	
<i>Chapman 2011/BRIM-3* cut off 30.12.2010)</i>		WEM	337	2 (<1)	1,67	
		DTIC	287	1 (<1)	(0,17; 16,21)	

*Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku. **Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^ Obliczono metodą Peto.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż wśród pacjentów leczonych wemurafenibem częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny, świądu oraz wysypki. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia biegunki, zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (AST i AspAT), ostrej niewydolności nerek, jak również w szansie wystąpienia ostrej niewydolności nerek, nadczynności oraz niedoczynności tarczycy.

10. Porównanie efektywności klinicznej niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, status finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, za właściwy komparator dla niwolumabu w drugiej linii leczenia czerniaka uznano ipilimumab (IPI).

Oba produkty lecznicze (niwolumab i ipilimumab) są zarejestrowane w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów.

Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) jest obecnie refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)”. Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia ipilimumabem finansowanym ze środków publicznych obejmuje chorych w 2. linii leczenia.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, ipilimumab jest powszechnie stosowaną praktyką kliniczną w drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych u dorosłych pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych nie odnaleziono żadnych prób klinicznych porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia. W związku z powyższym przeprowadzono wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych umożliwiających w pierwszej kolejności przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IPI przez wspólną grupę referencyjną lub w drugiej kolejności zestawienia danych z odrębnych badań (zgodnie z zapisem Rozporządzenia MZ z 2 kwietnia 2012 r. [27]²¹). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano następujące badania przedstawione w tabeli poniżej.

²¹ „§ 3. 5) porównanie – przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.”

Tabela 44. Badania zidentyfikowane dla porównania pośredniego lub zestawienia danych z odrębnych badań; NIVO vs IPI

Badanie/ Status	Populacja/ Okres obserwacji	Podtyp badania	Metodyka	Interwencja [N]	Komparator [N]
NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie)					
Weber 2015/ CA209-037 W toku (szacowana data zakończenia badania: wrzesień 2016 r. ^A)	Dorośli z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry. Okres obserwacji – raportowany w publikacji <i>Weber 2015</i> mediana <i>follow-up</i> 8,4 miesiąca (przy pierwotnych wynikach w zakresie ORR); należy zaznaczyć, że w przypadku przeżycia całkowitego <u>wyniki pochodzą z analizy przejściowej – ostateczne wyniki dla tego punktu końcowego przewidziane są na koniec 2015 roku.</u>	IIA	RCT, III fazy, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych.	NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=272]	DTIC w dawce 1 000 mg/m ² lub CBDCA w dawce AUC6 (docelowa wartość AUC 6mg/ml x min) + PAKL w dawce 175 mg/m ² \$ (co 3 tygodnie) [N=133]
Weber 2013/ CA209-006/007 W toku (szacowana data zakończenia badania: czerwiec 2016 r. ^B)	Dorośli z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry. Okres obserwacji – do 2 lat; mediana dla kohorty 1-3 wynosi 20,3 miesiąca, a dla kohorty 4-6 wynosi 8,1 miesiąca.	IIIB	Non-RCT, I fazy, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie kohort równoległych.	Kohorta 2 NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) – pacjenci HLA-A2(+), wcześniej nieotrzymujący IPI [N=13] Kohorta 4 NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) – pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie IPI [N=10] Kohorta 5 NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) – pacjenci HLA-A2(+), oporni na wcześniejsze leczenie IPI, u których wystąpiły AEs w 3 stopniu nasilenia [N=5] Kohorta 6 NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie)	Kohorta 1 NIVO w dawce 1 mg/kg (co 2 tygodnie) – pacjenci HLA-A2(+), wcześniej nieotrzymujący IPI [N=10] Kohorta 3 NIVO w dawce 10 mg/kg (co 2 tygodnie) – pacjenci HLA-A2(+), wcześniej nieotrzymujący IPI [N=11]

Badanie/ Status	Populacja/ Okres obserwacji	Podtyp badania	Metodyka	Interwencja [N]	Komparator [N]
				– pacjenci HLA-dowolny, oporni na wcześniejsze leczenie IPI, nieleczeni szczepionką [N=41]	
Topalian 2012_2014/ CA209-003 W toku (szacowana data zakończenia badania: listopad 2016 r. ⁹)	Dorośli z różnymi nowotworami w tym zaawansowanym czerniakiem skóry. Okres obserwacji – do 96 tygodni (do 2 lat czyli około 24 miesiące).	IIIB	Non-RCT, I fazy, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie kohort równoległych.	NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=17]	NIVO w dawce 0,1 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=17] NIVO w dawce 0,3 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=18] NIVO w dawce 1 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=35] NIVO w dawce 10 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=20]
Brahmer 2012/ CA210-001 Zakończone	Dorośli z różnymi nowotworami w tym zaawansowanym czerniakiem skóry Okres obserwacji – do 16 cykli terapii; mediana: 12 tygodni (2; 111).	IIIB	Non-RCT, I fazy, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie kohort równoległych.	NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=17]	NIVO w dawce 0,3 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=1] NIVO w dawce 1 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=18] NIVO w dawce 10 mg/kg (co 2 tygodnie) [N=16]
IPI w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie)					
Hodi 2010/ CA184-002 Zakończone	Dorośli z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry. Okres obserwacji – do 55 miesięcy; mediana: 21 miesiące dla grupy IPI+gp100; 27,8 miesiąca dla grupy IPI; 17,2 miesiąca dla grupy gp100.	IIA	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane (ang. <i>double- blinde</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych.	IPI w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie) + placebo [N=137]	IPI w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie) + gp100 [N=403] gp100 [N=136]
Wolchok 2010/ CA184-022	Dorośli z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry.	IIA	RCT, II fazy, podwójnie zamaskowane (ang. <i>double-</i>	IPI w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie)	IPI w dawce 0,3 mg/kg (co 3 tygodnie) [N=72]

Badanie/ Status	Populacja/ Okres obserwacji	Podtyp badania	Metodyka	Interwencja [N]	Komparator [N]
Zakończone	Okres obserwacji – mediana: 10,7 miesiąca (IQR 3,6; 20,4) dla IPI w dawce 10 mg/kg; 8,7 miesiąca (IQR 4,0; 20,4) dla IPI w dawce 3 mg/kg; 8,3 miesiąca (IQR 3,5; 15,3) dla IPI w dawce 0,3 mg/kg.		blinde), prowadzone w schemacie grup równoległych.	[N=72]	IPI w dawce 10 mg/kg (co 3 tygodnie) [N=72]

^A<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746>; ^B<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01176461>; ^C<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730639>. ^DPacjenci otrzymujący chemioterapię według wyboru badaczy byli leczeni tym schematem, którego nie otrzymywali wcześniej jako terapii zaawansowanego czerniaka.

Badanie Weber 2013/CA209-006/007 – Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T., i wsp. Updated survival, toxicity, and biomarkers of nivolumab with/without peptide vaccine in patients naive to, or progressed on, ipilimumab (IPI). *Journal of Clinical Oncology*; 32; 15; 2014. (abstrakt). Weber J.S., Kudchadkar R.R., Yu B., i wsp. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol.*; 2013 Dec 1;31; 34; 4311-4318. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T., i wsp. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*; 31; 15; 2013. (abstrakt). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01176461> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.). **Badanie Brahmer 2012/CA210-001** – Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ i wsp. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.*; 2012 Jun 28;366; 26; 2455-2465. Suplement do publikacji pełnotekstowej Brahmer 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00729664> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IPI przez wspólną grupę referencyjną. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania rozumianego jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (niwolumabu) oraz technologii opcjonalnej (ipilimumabu), bez końcowej kalkulacji ilościowych wskaźników różnic, zgodnie z zapisem Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [27]. Na podstawie § 3. 5) Rozporządzenia MZ w ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić:

- „porównanie – przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opisanie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (...)”; zatem w pierwszej kolejności należy starać się zidentyfikować pierwotne badania kliniczne na podstawie, których zostanie przeprowadzone porównanie bezpośrednie lub pośrednie, w ramach których wykazujemy/ opisujemy różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami;
- „(...) a w przypadku braku takich badań (...)”; czyli kiedy w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego (sytuacja, która zaistniała w niniejszej analizie efektywności klinicznej dla porównania NIVO vs IPI w 2. linii leczenia czerniaka);
- „(...) – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby”; czyli przeprowadzamy zestawienie danych dla odrębnych badań (RCT, non-RCT lub obserwacyjnych bez grupy), osobno po stronie interwencji wnioskowanej oraz wybranego komparatora.

Należy również zaznaczyć, że w przypadku zestawienia danych dla odrębnych badań klinicznych (NIVO vs IPI) nie zostaną przeprowadzone żadne obliczenia statystyczne wskazujące na jakiegokolwiek różnice (istotne bądź nieistotne statystycznie) pomiędzy grupami wyciągniętymi z odrębnych badań. Uwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej zestawienie danych będzie mieć zatem charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów. Wynika to z faktu, iż analiza porównawcza na bazie zestawienia danych, w której porównywane są tylko interesujące nas ramiona biorące udział w badaniach kontrolowanych, bez brania pod uwagę sposobu randomizacji oryginalnie przydzielonych grup chorych, tj. parowania w ramach danego badania, nie jest podejściem poprawnym metodologicznie i związane jest z ograniczoną jego wiarygodnością. Porównanie wyników pojedynczych ramion sprawia, że specyficzne czynniki zakłócające charakterystyczne dla każdego z badań klinicznych nie wpływają na uzyskane wyniki. Istnieje, zatem całkowita utrata kontrolowanego charakteru uwzględnionych prób klinicznych.

Nie należy zatem porównywać i wysnuwać wniosków na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z poszczególnych badań klinicznych, gdyż może to doprowadzić do niewłaściwych konkluzji.

Zestawiając wyniki z badań ważnym jest, aby uwzględnione badania były do siebie zbliżone pod względem: wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

W tym celu rozważono możliwość przeprowadzenia analizy polegającej na zestawieniu danych z odrębnych badań klinicznych, które spełniały co najmniej dwie z wymienionych cech tj.:

- stanowiły próby kliniczne o najwyższej (możliwej) sile dowodów naukowych tj. badań RCT (podtyp IIA);
- charakteryzowały się najdłuższym okresem obserwacji;
- zostały przeprowadzone z liczebnością w grupie co najmniej 15 osób.

Powyższym do analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych dla odrębnych badań włączono następujące próby kliniczne (opisane w tabeli poniżej):

- dla niwolumabu: *Weber 2015/ CA209-037* oraz *Topalian 2012_2014/ CA209-003*;
- dla ipilimumabu: *Hodi 2010/ CA184-002* oraz *Wolchok 2010/ CA184-022*.

Tabela 45. Zestawienie badań włączonych do analizy porównawczej polegającej na zestawieniu danych z odrębnych badań klinicznych bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic; NIVO vs IPI

Badanie/ Status/ Sponsor	Podtyp badania	Ocena w skali Jadad (RCT)/ NOS (non-RCT)	Metodyka (skrótowa)/ Hipoteza badawcza	Populacja (ogólnie)	Liczebność analizowanych grup	Skrócona charakterystyka pacjentów	Okres obserwacji
NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie)							
<p>Weber 2015/ CA209-037</p> <p>W toku (szacowana data zakończenia badania: wrzesień 2016 r.^A)</p> <p>Bristol-Myers Squibb</p>	IIA	3	<p>RCT (randomizacja blokowa z wykorzystaniem systemu IVRS), III fazy, wielośrodkowe, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p><i>Superiority.</i></p>	<p>Dorośli (≥18 roku życia) z nieoperacyjnym (IIIC) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-1.</p>	NIVO N=272	<p>Mediana wieku pacjentów (zakres) 59 (23-88).</p> <p>Stan sprawności wg ECOG, n (%) 0 - 162 (60,0); 1 - 110 (40,0).</p> <p>Przerzuty do mózgu, n (%) Tak - 53 (19,0); NIE - 219 (81,0).</p> <p>Mediana wielkości guza na początku badania [mm], (zakres) 96 (10-422).</p> <p>Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > górnej granicy normy, n (%) 139 (51,0).</p> <p>Liczba wcześniejszych terapii, n (%) 1 - 77 (28,0); 2 - 139 (51,0); >2 - 56 (21,0).</p> <p>Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%) Ipilimumab - 271 (>99,0); Wemurafenib - 49 (18,0); Schematy chemioterapii (nie podano dokładnie jakie) - 145 (53,0); Inna immunoterapia (za wyjątkiem wcześniejszego leczenia ipilimumabem) - 37 (14,0).</p> <p>Pozytywny status PD-L1 (przed rozpoczęciem leczenia), n (%) 134 (49,0).</p> <p>Mutacja w genie BRAF, n (%) 60 (22,0).</p> <p>Brak korzyści z wcześniejszego</p>	<p>raportowany w publikacji <i>Weber 2015</i> mediana <i>follow-up</i> 8,4 miesiąca (przy pierwotnych wynikach w zakresie ORR); należy zaznaczyć, że w przypadku przeżycia całkowitego <u>wyniki pochodzą z analizy przejściowej – ostateczne wyniki dla tego punktu końcowego przewidziane są na koniec 2015 roku.</u></p>

Badanie/ Status/ Sponsor	Podtyp badania	Ocena w skali Jadad (RCT)/ NOS (non-RCT)	Metodyka (skrótowa)/ Hipoteza badawcza	Populacja (ogólnie)	Liczebność analizowanych grup	Skrócona charakterystyka pacjentów	Okres obserwacji
						leczenia ipilimumabem, n (%) 173 (64,0).	
<p>Topalian 2012_2014/ CA209-003</p> <p>W toku (szacowana data zakończenia badania: listopad 2016 r. ^B)</p> <p>Bristol-Myers Squibb</p>	IIIB	Wiarygodne	<p>Non-RCT, I fazy, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie kohort równoległych.</p> <p>Nie dotyczy.</p>	<p>Dorośli (≥18 roku życia) z różnymi nowotworami w tym zaawansowanym czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-2.</p>	NIVO N=17	<p>Poniższa charakterystyka wyjściowa dotyczy wszystkich pacjentów z zaawansowanym czerniakiem otrzymujących NIVO (bez względu na dawkę) [N=107]</p> <p>Mediana wieku pacjentów (zakres) 61 (29-85).</p> <p>Stan sprawności wg ECOG, n (%) 0 - 68 (64,0); 1 - 36 (34,0); 2 - 3 (3,0).</p> <p>Przerzuty do mózgu, n (%) Tak - 3 (3,0); NIE - 104 (97,0).</p> <p>Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > górnej granicy normy, n (%) 37 (36,0).</p> <p>Liczba wcześniejszych terapii, n (%) 1 - 40 (37,0); 2 - 39 (36,0); >2 - 27 (25,0).</p> <p>Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%) Immunoterapia - 69 (65,0); chemioterapia (nie podano jaka dokładnie) - 70 (65,0); inhibitor BRAF - 5 (5,0); radioterapia - 46 (43,0); inna - 10 (9,0).</p> <p>Brak danych dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mediany wielkości guza na początku badania; - pozytywnego statusu PD-L1 (przed rozpoczęciem leczenia); - mutacji w genie BRAF; - braku korzyści z wcześniejszego 	Do 96 tygodni (do 2 lat czyli około 24 miesiące).

Badanie/ Status/ Sponsor	Podtyp badania	Ocena w skali Jadad (RCT)/ NOS (non-RCT)	Metodyka (skrótowa)/ Hipoteza badawcza	Populacja (ogólnie)	Liczebność analizowanych grup	Skrótowa charakterystyka pacjentów	Okres obserwacji
						leczenia ipilimumabem.	
Podsumowanie możliwości przeprowadzenia metaanalizy							<p>Na podstawie zestawionych powyżej danych z badań <i>Weber 2015/ CA209-037</i> oraz <i>Topalian 2012_2014/ CA209-003</i> różnice w zakresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> rodzaju i podtypu badań; liczebności grup otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg. <p>Pomimo powyższych różnic, zdecydowano, iż oba badania można uznać za porównywalne (pod względem: populacji i jej cech demograficznych i klinicznych; interwencji czy ocenianych punktów końcowych). Ponadto, biorąc pod uwagę, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach dotyczących zastosowania NIVO w dawce 3 mg/kg, a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora to wskazana różnorodność w charakterystyce włączonych badań (RCT IIA vs non-RCT IIIB) oraz kwestia liczebności ramion nie ma znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy.</p> <p>Mając na uwadze powyższe w przypadku oceny NIVO w dawce 3 mg/kg zostanie zatem przeprowadzona metaanaliza wyników z dwóch badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u><i>Weber 2015/ CA209-037</i></u>; <u><i>Topalian 2012_2014/ CA209-003</i></u>, <p>w zakresie wspólnych (identycznie definiowanych i analizowanych w ramach identycznej populacji) punktów końcowych (OS oceniane w populacji ITT; bezpieczeństwo oceniane w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku: zgony ogółem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, III-IV stopień, takie AEs związane z leczeniem jak – zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia), wysypka (bez względu na stopień nasilenia), świąd (bez względu na stopień nasilenia), biegunka (bez względu na stopień nasilenia), nudności (bez względu na stopień nasilenia) oraz wymioty (bez względu na stopień nasilenia)).</p>
IPI w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie)							
Hodi 2010/ CA184-002			RCT (randomizacja blokowa), III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane (ang. <i>double-blind</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych.	Dorośli (≥18 roku życia) z nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-1.	IPI N=137	<p><u>Średnia wieku pacjentów</u> 56,8 (brak danych).</p> <p><u>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</u> 0 - 72 (52,6); 1 - 64 (46,7), 2 - 1 (0,7).</p> <p><u>Przerzuty do OUN, n (%)</u> Tak - 15 (10,9); NIE - 122 (89,1).</p> <p><u>Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > górnej granicy normy, n (%)</u> 53 (38,7).</p> <p>Brak danych dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mediany wielkości guza na początku badania; - liczby wcześniejszych terapii; - rodzaju wcześniejszej terapii; - pozytywnego statusu PD-L1 	
Zakończone Medarex oraz Bristol-Myers Squibb	IIA	4					Do 55 miesięcy; mediana 27,8 miesiąca dla grupy IPI.

Badanie/ Status/ Sponsor	Podtyp badania	Ocena w skali Jadad (RCT)/ NOS (non-RCT)	Metodyka (skrótowa)/ Hipoteza badawcza	Populacja (ogólnie)	Liczebność analizowanych grup	Skrócona charakterystyka pacjentów	Okres obserwacji
						(przed rozpoczęciem leczenia); - mutacji w genie BRAF; - brak korzyści z wcześniejszego leczenia ipilimumabem.	
Wolchok 2010/ CA184-022 Zakończone Bristol-Myers Squibb	IIA	5	RCT (randomizacja blokowa z wykorzystaniem systemu IVRS), II fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane (ang. <i>double-blind</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych; przeprowadzone w ramach 4 etapów: skryningu, indukcji, podtrzymania oraz follow-up. Nie podano.	Dorośli (≥16 roku życia) z nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-1.	IPI N=72	<u>Mediana wieku pacjentów (zakres)</u> 59 (29-78). <u>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</u> 0 - 44 (61,0); 1 - 28 (39,0). <u>Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > górnej granicy normy, n (%)</u> 32 (44,0). <u>Liczba wcześniejszych terapii, n (%)</u> 1 - 22 (31,0); 2 - 32 (44,0); >2 - 18 (25,0). <u>Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)</u> Dakarbazyna - 38 (53,0); Temozolomid - 26 (36,0); Fotemustyna – 8 (8,0); Inna chemioterapia (nie podano dokładnie jaka) - 35 (49,0); Interleukina-2 - 17 (24,0). Brak danych dla: - przerzutów do mózgu; - mediany wielkości guza na początku badania; - pozytywnego statusu PD-L1 (przed rozpoczęciem leczenia); - mutacji w genie BRAF; - braku korzyści z wcześniejszego leczenia ipilimumabem.	Mediana okresu obserwacji: 8,7 miesiąca (IQR 4,0; 20,4) dla IPI w dawce 3 mg/kg.
Podsumowanie możliwości przeprowadzenia	W oparciu o zestawione powyżej dane z badań <i>Hodi 2010/ CA184-002</i> oraz <i>Wolchok 2010/ CA184-022</i> zaobserwowano różnic w zakresie: 1) dolnej granicy wieku włączonych do badań pacjentów (≥18 roku życia vs ≥16 roku życia; należy jednak zauważyć, że w badaniu <i>Wolchok 2010/ CA184-022</i> nie włączono i tak nikogo w przedziale wiekowym 16-17 lat);						

Badanie/ Status/ Sponsor	Podtyp badania	Ocena w skali Jadad (RCT)/ NOS (non-RCT)	Metodyka (skrótowa)/ Hipoteza badawcza	Populacja (ogólnie)	Liczebność analizowanych grup	Skrócona charakterystyka pacjentów	Okres obserwacji
metaanalizy	<p>2) liczebności grup otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg. Pomimo powyższych różnic, zdecydowano iż oba badania można uznać za porównywalne (pod względem: populacji i jej cech demograficznych i klinicznych; interwencji czy ocenianych punktów końcowych). Ponadto, biorąc pod uwagę, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach dotyczących zastosowania IPI w dawce 3 mg/kg, a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora to wskazane różnorodności nie mają znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy.</p> <p><u>Mając na uwadze powyższe w przypadku oceny IPI w dawce 3 mg/kg zostanie zatem przeprowadzona metaanaliza wyników z dwóch badań:</u></p> <p>1) <u>Hodi 2010/ CA184-002;</u> 2) <u>Wolchok 2010/ CA184-022</u></p> <p><u>w zakresie wspólnych (identycznie definiowanych i analizowanych w ramach identycznej populacji) punktów końcowych (OS i ORR oceniane w populacji ITT; bezpieczeństwo oceniane w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku: zgony ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem, utrata pacjentów z badania ogółem, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym – zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (bez względu na stopień nasilenia), zaburzenia żołądka i jelit (bez względu na stopień nasilenia), zaburzenia żołądka i jelit, III-IV stopień, zaburzenia endokrynologiczne (bez względu na stopień nasilenia)).</u></p>						
<u>Podsumowanie możliwości przeprowadzenia zestawienia danych z odrębnych badań NIVO vs IPI</u>							
Podsumowanie możliwości przeprowadzenia zestawienia danych - metaanaliza Weber 2015/ CA209-037 i Topalian 2012_2014/ CA209-003 vs metaanaliza Hodi 2010/ CA184-002 oraz Wolchok 2010/ CA184-022	Identyczne: Weber 2015/ CA209-037, Hodi 2010/ CA184-002 oraz Wolchok 2010/ CA184-022	Zbliżone.	Badania dla NIVO stanowią otwarte próby kliniczne podczas gdy pozostałe dwa badania są badaniami z podwójnym zaślepieniem. Badania Weber 2015/ CA209-037, Hodi 2010/ CA184-002, Wolchok 2010/ CA184-022 to badania RCT, podczas gdy badanie Topalian 2012_2014/ CA209-003 to badanie non-RCT.	Identyczne.	Porównywalne (NIVO N=289 vs IPI N=209).	Zbliżona.	Zbliżony.
Analizując informacje przedstawione w niniejszej tabeli uznano, że badania Weber 2015/ CA209-037 i Topalian 2012_2014/ CA209-003 (dla NIVO) oraz Hodi 2010/ CA184-							

Badanie/ Status/ Sponsor	Podtyp badania	Ocena w skali Jadad (RCT)/ NOS (non-RCT)	Metodyka (skrótowa)/ Hipoteza badawcza	Populacja (ogólnie)	Liczebność analizowanych grup	Skrótowa charakterystyka pacjentów	Okres obserwacji
<p>002 i Wolchok 2010/ CA184-022 (dla IPI) pomimo pewnych wskazanych powyżej różnic (typ badań, liczebność grup, zaślepienie próby) są na tyle zbliżone do siebie, że nie ma przeciwwskazań do przeprowadzenia porównania rozumianego jako przedstawienie danych z odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (niwolumab) oraz technologii opcjonalnej (ipilimumab), bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic.</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach z pojedynczych ramion (zastosowania NIVO w dawce 3 mg/kg) a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora, to wskazana różnorodność w charakterystyce włączonych badań (RCT IIA vs non-RCT IIIB) oraz kwestia liczebności ramion czy zaślepienia próby nie mają znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy. Zatem zostanie przeprowadzona agregacja wyników dla identycznie definiowanych punktów końcowych pomiędzy badaniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weber 2015/ CA209-037 i Topalian 2012_2014/ CA209-003 (dla NIVO); • Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022 (dla IPI). 							

^A<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746>; ^B<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730639>.

Podsumowując, w oparciu o informacje przedstawione w tabeli powyżej należy stwierdzić, że wyselekcjonowane dla interwencji wnioskowanej (NIVO) badania kliniczne – *Weber 2015/ CA209-037 i Topalian 2012_2014/ CA209-003* – są zbliżone pod względem: populacji i jej cech demograficznych oraz klinicznych, zastosowanej interwencji i schematu jej podania, jak również ocenianych punktów końcowych. W związku z czym pomimo różnic między tymi badaniami (w zakresie rodzaju i podtypu badań oraz liczebności grup otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg) nie zidentyfikowano istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy ich wyników (tzw. metaanalizy proporcji) w zakresie wspólnych (identycznie definiowanych i analizowanych w ramach identycznej populacji) punktów końcowych (wymienionych w tabeli powyżej).

Również analizując dane z badań klinicznych – *Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022* – zidentyfikowanych dla wybranego komparatora (IPI) uznano ich porównywalność pod względem: populacji i jej cech demograficznych oraz klinicznych, zastosowanej interwencji i schematu jej podania, jak również ocenianych punktów końcowych. Również w tym przypadku pomimo różnic między tymi badaniami (w zakresie dolnej granicy wieku włączonych pacjentów i liczebności grup otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg) nie odnaleziono istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy ich wyników w zakresie wspólnych (identycznie definiowanych i analizowanych w ramach identycznej populacji) punktów końcowych (wymienionych w tabeli powyżej).

Należy zaznaczyć, iż do porównania efektywności klinicznej niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych włączono 4 badania kliniczne (*Weber 2015/ Check Mate037, Topalian 2012_2014/ CA 209-003 oraz Wolchok 2010/ CA184-022*).

Do porównania efektywności klinicznej niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych włączono 4 badania kliniczne (*Weber 2015/ Check Mate037, Topalian 2012_2014/ CA209-003, Hodi 2010/ CA184-020 oraz Wolchok 2010/ CA184-022*). Do udziału w ramach prób klinicznych zakwalifikowano ok. 30% (w zależności od badania od 28% do 37%) pacjentów po niepowodzeniu 1 terapii systemowej (2. linia leczenia). Pozostała populacja chorych, to pacjenci po niepowodzeniu >2 terapii systemowych czerniaka (3, 4 i kolejne linie leczenia). Większość populacji po niepowodzeniu > 2 terapii systemowych to osoby gorzej rokujące, co może przekładać się bezpośrednio na zaniżony efekt terapeutyczny w porównaniu do 2. linii leczenia. Ponieważ nie istnieje analiza podgrup w zakresie skuteczności dotyczącej 2. linii leczenia wnosimy o uwzględnienie porównań przeprowadzonych na podstawie badań 2. i kolejnych linii leczenia do wnioskowania o skuteczności niwolumabu w 2. linii leczenia. Włączenie niniejszych prób klinicznych do analizy stanowi podejście konserwatywne, pozwalające wnioskować o efektywności klinicznej stosowanych terapii w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowanego uprzednio leczenia. Dodatkowo, zasadność niniejszego, konserwatywnego założenia potwierdza fakt, iż według opinii ekspertów klinicznych, rzeczywistą najczęstszą praktyką kliniczną po niepowodzeniu w 2. linii leczenia jest najlepsze leczenie podtrzymujące rozumiane, jako brak leczenia aktywnego (BSC, ang. *best supportive care*).

Dodatkowo, porównując ze sobą informacje dla badań (dla NIVO – *Weber 2015/ CA209-037 i Topalian 2012_2014/ CA209-003*; dla IPI – *Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022*) opisanych w tabeli powyżej uznano, że pomimo pewnych wskazanych różnic (typ badań, liczebność grup, zaślepienie próby) są one na tyle zbliżone do siebie, że nie ma istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia porównania rozumianego jako przedstawienie danych z odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (niwolumab) oraz technologii opcjonalnej (ipilimumab), bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic.

Należy również wyraźnie zaznaczyć, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach z pojedynczych ramion (dla zastosowania NIVO w dawce 3 mg/kg osobno oraz dla zastosowania IPI w dawce 3 mg/kg osobno) a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora. Zatem wskazana różnorodność w charakterystyce włączonych badań (RCT IIA vs non-RCT IIIB) oraz kwestia liczebności ramion czy zaślepienia próby nie mają znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy z badań po stronie NIVO oraz IPI.

10.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów z udziału w badaniach włączonych w ramach analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych dla odrębnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań Weber 2015, Topalian 2012_2014, Hodi 2010, Wolchok 2010; NIVO vs IPI

Kryteria	Badanie			
	Weber 2015/ CA209-037	Topalian 2012_2014/ CA209-003	Hodi 2010/ CA184-002	Wolchok 2010/ CA184-022
Kryteria włączenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony histologicznie nieoperacyjny (stopień zaawansowania IIIC) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) czerniak; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; U pacjentów z czerniakiem bez mutacji w genie BRAF (<i>wild-type</i>) musiała wystąpić progresja choroby po terapii anty-CTLA-4 (takiej jak ipilimumab); U pacjentów z czerniakiem wykazującym mutację BRAF^{V600} musiała wystąpić progresja choroby po terapii anty-CTLA-4 oraz inhibitorami BRAF; Wartości wyników badań laboratoryjnych przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> Liczba krwinek białych $\geq 2000 \times 10^9/L$; Liczba neutrofilów $\geq 1500 \times 10^9/L$; Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$; Stężenie hemoglobiny $\geq 90 g/L$; Stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy; Klirens kreatyniny $\geq 40 mL/min$; Poziom ALT, ASPAT $\leq 3 \times$ górnej granicy normy; 	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona zaawansowana choroba nowotworowa; Pacjenci ≥ 18 roku życia; Co najmniej jedna stosowana wcześniej terapia systemowa; Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2 punktu (komentarz autorów niniejszej analizy: należy zaznaczyć, że pacjenci w stanie sprawności wynoszącym 2 punkty stanowili niewielki odsetek – 3% całej populacji z czerniakiem N=107; brak szczegółowych danych czy zostali oni zakwalifikowani do grupy otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg); Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RESIST 1.0.; Prawidłowe wyniki badania krwi; Prawidłowa czynność wątroby, nerek; Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; Pacjenci, u których zastosowano wcześniejsze leczenie z użyciem jednego lub kilku z leków: dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna, IL-2; 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; Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 16 roku życia (komentarz autorów niniejszej analizy: należy zaznaczyć, że w ramach badania nie włączono nikogo w przedziale wiekowym 16-17 lat); Potwierdzony histologicznie nieoperacyjny (stopień zaawansowania III) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) czerniak; Pacjenci, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedno leczenie schematem przeciwnowotworowym (za wyjątkiem agonisty CD137 oraz modulatora CTLA4) i u których: <ul style="list-style-type: none"> wystąpiła progresja choroby po uzyskaniu wcześniej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie; po 12 tygodniach nie wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie; wystąpił brak tolerancji stosowanego schematu leczenia; Oczekiwana długość życia ≥ 16 tygodni; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu;

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x górnej granicy normy; ● Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.
<p>Kryteria wykluczenia (najważniejsze)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu; ● Chorzy, u których stosowano wcześniejsze leczenie przeciwciałami: anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2; ● Osoby, u których wystąpiła toksyczność leczenia w stopniu 4 lub stosowali infliksymab w celu złagodzenia zdarzeń niepożądanych po wcześniejszym leczeniu ipilimumabem; ● Pacjenci z pierwotnym nowotworem tęczówki; ● Pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowości badań laboratoryjnych w 4 stopniu nasilenia za wyjątkiem: zmian poziomu ALT, ASPAT i bilirubiny; ● Stwierdzone w wywiadzie: aktywnej, znanej lub podejrzewanej choroby autoimmunologicznej (za wyjątkiem niektórych lekkich przypadków zaburzeń takich jak: bielactwo, cukrzyca typu 1), aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, ból oczu w ≥ 2 stopnia nasilenia lub ograniczenie widzenia aktywnie związane z wcześniejszym leczeniem anty-CTLA-4 lub wcześniejszymi nowotworami. 	<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.

W tabeli powyżej wytłuszczone te kryteria włączenia i wykluczenia, które były wspólne pomiędzy badaniami.*Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania czynności sprzed choroby bez ograniczeń; ^Ograniczenie sprawności, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej lub siedzącej pracy.

10.3. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji ocenianej (niwolumab) oraz alternatywnej (ipilimumab) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *Weber 2015, Topalian 2012_2014, Hodi 2010, Wolchok 2010; NIVO vs IPI*

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIVO <i>Weber 2015/ CA209-037</i>	Niwolumab w dawce 3 mg/kg Nie dozwolona była redukcja dawki niwolumabu, jednak dozwolone były opóźnienia w podaniu dawki.	Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Chorzy otrzymujący NIVO mogli być leczeni pomimo wystąpienia początkowej progresji choroby jeśli badacze uznali, że terapia ta przyniesie kliniczną korzyść i będzie tolerowana.
NIVO <i>Topalian 2012_2014/ CA209-003</i>	Niwolumab m.in. w dawce 3 mg/kg Zastosowano różne dawki NIVO, w zależności od typu nowotworu.	Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie, progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie kontynuowano do 96 tygodni (12 cykli).
IPI <i>Hodi 2010/ CA184-002</i>	IPI w dawce 3 mg/kg mc + placebo (PL)	Dożylnie, w postaci 90 min. infuzji w czterech dawkach co 3 tygodnie; PL – podskórnie.
IPI <i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>	IPI m.in. w dawce 3 mg/kg mc	Dożylnie, w postaci 90 min. infuzji w czterech dawkach co 3 tygodnie.

10.4. Charakterystyka punktów końcowych

Szczegółowe dane dotyczące punktów końcowych ocenionych w badaniach zestawiono poniżej.

Tabela 48. Charakterystyka punktów końcowych wybranych w ramach APD i ocenianych w badaniach *Weber 2015, Topalian 2012_2014, Hodi 2010, Wolchok 2010; NIVO vs IPI*

Punkt końcowy	Definicja/ Ocena w populacji			
	<i>Weber 2015/ CA209-037</i>	<i>Topalian 2012_2014/ CA209-003</i>	<i>Hodi 2010/ CA184-002</i>	<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>
Przeżycie całkowite (OS)	W wszystkich badaniach OS definiowane było jako: czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę, a wyniki przedstawiono m.in. dla populacja ITT.			
	Główny punkt końcowy badania. Dodatkowo wyniki przedstawiono dla populacji per-protocol. <u>Wyniki pochodzą z analizy przejściowej – ostateczne wyniki przewidziane są na koniec 2015 roku.</u>	Brak dodatkowego komentarza.	Główny punkt końcowy badania.	Brak dodatkowego komentarza.
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	W wszystkich badaniach PFS definiowane było jako: czas od daty randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.			
	Populacja: ORR.		Populacja: ITT.	
Potwierdzona obiektywna	W wszystkich badaniach ORR definiowano jako: odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie potwierdzona całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie.			

Punkt końcowy	Definicja/ Ocena w populacji			
	Weber 2015/ CA209-037	Topalian 2012_2014/ CA209-003	Hodi 2010/ CA184-002	Wolchok 2010/ CA184-022
odpowiedź na leczenie (ORR)	<p>Główny punkt końcowy badania. Populacja: populacja ORR oraz populacja leczonych z populacji ORR.</p>	<p>Analizowano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR); • Częściową odpowiedź na leczenie (PR); <ul style="list-style-type: none"> • Stabilizację choroby (SD); • Progresję choroby (PD); • Brak możliwości oceny (Ute). <p>Populacja: ITT.</p> <p>Brak danych dla CR, PR, SD, PD, Ute dla dawki 3 mg/kg.</p>	<p>Brak dodatkowego komentarza.</p>	<p>Główny punkt końcowy badania.</p>
Czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (TOR)	<p>Czas od daty randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do potwierdzenia po raz pierwszy daty wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Populacja: pacjenci, u których wystąpiło ORR.</p>	<p>Nie oceniano.</p>	<p>Nie podano definicji. Populacja ITT.</p>	<p>Nie oceniano.</p>
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR)	<p>W badaniach DOR definiowano jako: czas pomiędzy wystąpieniem po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie a datą potwierdzającą wystąpienie progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę. Populacja: pacjenci, u których wystąpiło ORR.</p>	<p>Populacja ITT.</p>		<p>Nie oceniano.</p>
Bezpieczeństwo	<p>wersja 4.0.</p>	<p>wersja 3.0.</p>		<p>W wszystkich badaniach zdarzenia niepożądane oceniano w oparciu o kryteria National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE). Populacja: pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>

10.5. Skuteczność kliniczna – wyniki zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic

10.5.1. Wyniki typu „czas do wystąpienia zdarzenia”











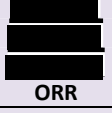



W ramach porównania NIVO i IPI w zakresie punktów końcowych takich jak „czas do wystąpienia zdarzenia” w uwzględnionych badaniach analizowano:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TOR, ang. *time to objective response*);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*).

Wszystkie wymienione punkty końcowe we wszystkich analizowanych badaniach były identycznie definiowane.

W tabeli poniżej przedstawiono najbardziej aktualne dane ze wszystkich publikacji stanowiących referencje do prób włączonych w ramach analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań. Dodatkowo starano się wyekstrahować dane dla identycznych populacji (np. ITT). W przypadkach kiedy dane dla identycznych populacji nie były dostępne podawano wyniki dla tych populacji, które były poddane analizie i w tabeli poniżej zaznaczono je na kolor szary. Wyniki oceniane dla różnych populacji nie były brane pod uwagę w ramach ewentualnej metaanalizy, jak również przy zestawieniu danych dla NIVO vs IPI.

Tabela 49. Zestawienie danych - skuteczność kliniczna (zdarzenia typu „czas do wystąpienia”): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Wynik metaanalizy Mediana (95% CI)*	GRADE
Przeżycie całkowite (OS) – główny punkt końcowy badań: Weber 2015, Hodi 2010						
Weber 2015/ Check Mate037 ^A	ITT	NIVO 3 mg/kg	272	15,47 (12,39; NA)		
Topalian 2012_2014/ CA 209-003						
Hodi 2010/ CA184-002 ^C	ITT	IPI 3 mg/kg	137	10,1 (8,0; 13,8)	9,52 (8,23; 10,81)	Średnia
Wolchok 2010/ CA184-022 ^D	ITT		72	8,7 (6,9; 12,1)		
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)						
Weber 2015/ Check Mate037 ^E	Populacja ORR	NIVO 3 mg/kg	122	4,67 (2,33; 6,51)		
Topalian 2012_2014/ CA 209-003						
Hodi 2010/ CA184-002 ^C	ITT	IPI 3 mg/kg	137	2,86 (2,76; 3,02)	-	Wysoka
Wolchok 2010/ CA184-022 ^D	ITT		72	Bd		
Czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie						
Weber 2015/ Check Mate037 ^F		NIVO 3 mg/kg			-	
Topalian 2012_2014/	ITT		17	Bd		

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Wynik metaanalizy Mediana (95% CI)*	GRADE
CA 209-003						
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	Średnia (95% CI) 3,18 (2,75; 3,60)	-	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>	ITT		72	Bd	-	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie						
<i>Weber 2015/Check Mate037^F</i>		NIVO 3 mg/kg			-	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>	ITT		17	Bd (przedstawiono jedynie dane indywidualnych pacjentów)	-	-
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	Mediana (zakres), tyg. 75 (40,1+; 115,4+)	-	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>	ITT		72	Bd	-	-

Informacje zaczerpnięto z publikacji: ^AAssessment report OPDIVO, EMA/CHMP/76688/2015; ^B; ^Cpełnotekstowej *Hodi 2010*; ^Dpełnotekstowej *Wolchok 2010*; ^Epełnotekstowej *Weber 2015*; ^Fraport do badania dostarczony przez Zamawiającego -

NA – nie osiągnięto. Bd – brak danych. ^AWszyscy leczeni pacjenci. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Możliwość przeprowadzenia metaanalizy dotyczy jedynie takiego punktu końcowego jak: przeżycie całkowite (dla badań po stronie NIVO i IPI). W przypadku pozostałych wyników typu „czas do wystąpienia zdarzenia” przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe ponieważ:

- po stronie NIVO:
 - w badaniu *Weber 2015/ Check Mate037* wyniki dotyczące PFS przedstawiono w innej populacji (populacja ORR) niż w badaniu *Topalian 2012_2014/ CA 209-003* (populacja ITT);
 - w badaniu *Topalian 2012_2014/ CA 209-003* nie przedstawiono wyników w zakresie czasu do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
 - w badaniu *Topalian 2012_2014/ CA 209-003* przedstawiono wyniki indywidualnych pacjentów w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, nie przedstawiono natomiast wyniku uzyskanego w populacji pacjentów ogółem przyjmujących NIVO w dawce 3 mg/kg;
- po stronie IPI:
 - w badaniu *Wolchok 2010/ CA184-022* nie przedstawiono danych w zakresie: przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Ponadto, na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w ramach analizy porównawczej polegającej na zestawieniu danych NIVO vs IPI w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka możliwe jest omówienie wyników dla takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS). W ramach zestawienia danych nie omówiono ostatecznie wyników z zakresu:

- czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), ponieważ wyniki podano dla różnych populacji, a także w przypadku badania *Weber 2015/ Check Mate037* wynik podano jako medianę i 95% CI, a w badaniu *Hodi 2010/CA184-002* jako średnią i 95% CI;
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie, ponieważ wyniki podano dla różnych populacji, jak również w przypadku badania *Weber 2015/ Check Mate037* wynik podano jako medianę i 95% CI, a w badaniu *Hodi 2010/CA184-002* jako medianę i zakres.

Tabela 50. Zestawienie danych - skuteczność kliniczna (zmiennie dychotomiczne): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Objektywna odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – główny punkt końcowy badań						
Weber 2015/ Check Mate037	Populacja leczonych z populacji ORR (główny punkt końcowy badania) ^A	NIVO 3 mg/kg	120	38 (31,7)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Wynik przedstawiono dla różnych populacji.	Średnia
	Populacja ORR ^A		122	38 (31,1)		
Topalian 2012_2014/ CA 209-003						
Hodi 2010/ CA184-002^C	ITT	IPI 3 mg/kg	137	15 (10,9)*	Suma*: [N/n (%)]: 209/18 (8,6)	Random effects Cochran Q = 2,82 (df = 1) P = 0,0931 ²³
Wolchok 2010/ CA184-022^D	ITT		72	3 (4,2*)		
0,08 (0,03; 0,16)						
Całkowita odpowiedź na leczenie						
Weber 2015/ Check Mate037	Populacja leczonych z populacji ORR (główny punkt końcowy badania) ^A	NIVO 3 mg/kg	120	4 (3,3)	X	Średnia
	Populacja ORR ^A		122	4 (3,3)		
Topalian 2012_2014/ CA 209-003	ITT		17	Bd		-
Hodi 2010/ CA184-002^C	ITT	IPI 3 mg/kg	137	2 (1,5)		Wysoka
Wolchok 2010/ CA184-022^D	ITT		72	0 (0,0)		
Częściowa odpowiedź na leczenie						
Weber 2015/ Check Mate037	Populacja leczonych z populacji ORR (główny punkt końcowy badania) ^A	NIVO 3 mg/kg	120	34 (28,3)	X	Średnia
	Populacja ORR ^A		122	34 (28,3)		
Topalian 2012_2014/ CA 209-003	ITT		17	Bd		-
Hodi 2010/ CA184-002^C	ITT	IPI 3 mg/kg	137	13 (9,5)		Wysoka
Wolchok 2010/ CA184-022^D	ITT		72	3 (17,6*)		
Stabilizacja choroby						
Weber 2015/ Check Mate037	Populacja leczonych z populacji ORR (główny punkt końcowy badania) ^A	NIVO 3 mg/kg	120	28 (23,3)	X	Średnia
	Populacja ORR ^A		122	28 (23,3)		
Topalian 2012_2014/ CA 209-003	ITT		17	Bd		-

²³ Należy wyraźnie zaznaczyć, że wartość p, która jest raportowana w ramach wycieńczeń związanych z metaanalizą (dot. całości rozdziału z zestawieniem danych dla odrębnych badań klinicznych) odnosi się do testu na heterogeniczność, a nie istotności bądź braku istotności statystycznej uzyskanego wyniku.

Niwolumab (Opdivo[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE	
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	24 (17,5)	X	Wysoka	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>	ITT		72	16 (22,2*)			
Progresja choroby							
<i>Weber 2015/Check Mate037</i>	Populacja leczonych z populacji ORR (główny punkt końcowy badania) ^A	NIVO 3 mg/kg	120	42 (35,0)		X	Średnia
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>	ITT		17	Bd			
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	70 (51,1)			Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>	ITT		72	41 (56,9*)			
Nie ustalono							
<i>Weber 2015/Check Mate037</i>	Populacja leczonych z populacji ORR (główny punkt końcowy badania) ^A	NIVO 3 mg/kg	120	12 (10,0)	X		Średnia
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>	ITT		17	Bd			
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>	ITT	IPI 3 mg/kg	137	28 (20,4)			Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>	ITT		60	12 (16,7*)			

Informacje zaczerpnięto z publikacji: ^Apełnotekstowej *Weber 2015*; ^Cpełnotekstowej *Hodi 2010*; ^Dpełnotekstowej *Wolchok 2010*; Bd – brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Możliwość przeprowadzenia metaanalizy dotyczy wszystkich wymienionych w tabeli powyżej punktów końcowych dla badań po stronie IPI. Ostatecznie jednak agregacja danych została przeprowadzona tylko w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ponieważ jest to jedyny punkt końcowy, który może zostać wykorzystany w ramach porównania stanowiącego zestawienie danych z odrębnych badań. W przypadku pozostałych wyników stanowiący zmienne dychotomiczne przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe/lub go nie przeprowadzono ponieważ:

- po stronie NIVO:
- w badaniu *Topalian 2012_2014/CA 209-003* nie przedstawiono wyników w zakresie CR, PR, SD, PD oraz braku możliwości oceny; po stronie IPI:
 - wyniki dotyczące CR, PR, SD, PD oraz braku możliwości oceny nie mogą zostać wykorzystane w ramach zestawienia danych.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w ramach zestawienia danych NIVO vs IPI w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka niemożliwe jest omówienie wyników dotyczących wystąpienia: całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji choroby oraz braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie ponieważ:

- w badaniu *Topalian 2012_2014/CA 209-003* nie przedstawiono wyników w zakresie tych punktów końcowych osobno dla każdej z analizowanych dawek;

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

- a w badaniu *Weber 2015/ Check Mate037* wyniki analizowano w ramach innej populacji niż w badaniach po stronie IPI (*Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022*).

Zestawiając dane dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie można zaobserwować, że u pacjentów z populacji ITT leczonych NIVO w dawce 3 mg/kg [REDACTED] (Topalian 2012_2014/ CA 209-003), a u pacjentów otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg raportowano ją u **8,6%** (18 osób z 209), przy proporcji wynoszącej 0,08 (95% CI: 0,03; 0,16) (metaanaliza *Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022*).

10.5.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej

W ramach przeprowadzonej analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych dla niwolumabu i ipilimumabu w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka możliwe było omówienie wyników dotyczących wystąpienia: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Zestawiając dane dla przeżycia całkowitego (OS) zaobserwowano, że pacjenci otrzymujący NIVO w dawce 3 mg/kg [REDACTED] podczas gdy chorzy leczeni IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza *Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022*) uzyskali wynik przeżycia całkowitego wynoszący medianę 9,52 miesiąca (95% CI: 8,23; 10,81).

W przypadku przeżycia bez progresji choroby (PFS), mediana wśród pacjentów otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg na podstawie wyników badania [REDACTED] a w przypadku osób otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg leczonych w badaniu *Hodi 2010/ CA184-002* wyniosła 2,86 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,02).

Analiza porównawcza stanowiąca zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wykazała, że [REDACTED] leczonych NIVO w dawce 3 mg/kg (*Topalian 2012_2014/ CA 209-003*) [REDACTED] a u pacjentów otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza *Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022*) raportowano ją u **8,6%** (18 osób z 209).

²⁴ Proporcję obliczoną w ramach niniejszego rozdziału dot. zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych należy rozumieć jako wartość średnią dla danej interwencji. Nie ma tu możliwości, aby mówić o istotności uzyskanego wyniku. W rezultacie można powiedzieć, że np. obiektywną odpowiedź na leczenie miało 41% pacjentów otrzymujących NIVO, a zatem najprawdopodobniej tyle wynosi szansa na osiągnięcie takiego punktu końcowego. Przy czym na 95% jest ona nie mniejsza niż 18% i nie większa niż 67%.

10.6. Bezpieczeństwo – wyniki zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w próbach włączonych do analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych przedstawiono w tabelach poniżej.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano tylko te punkty końcowe, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w grupie otrzymującej NIVO i/lub IPI oraz wystąpiły w przynajmniej jednym badaniu po stronie NIVO i IPI.

10.6.1. Zgony, utrata pacjentów z badania

Tabela 51. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zgony, utrata pacjentów z badania): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Zgony ogółem						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				Wysoka
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>			17	0 (0,0)		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	100 (73,0)	Suma* [N/n (%]): 208/ 101 (48,6)	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	1 (1,4*)		
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg			Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	17 (13,0*)	Suma* [N/n (%]): 208/ 24 (11,5)	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	7 (9,9*)		
Utrata pacjentów z badania ogółem						
<i>Weber 2015/Check Mate037^F</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	139 (52,0)	0,52 (0,46; 0,58)	Wysoka
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	43 (32,8*)	Suma* [N/n (%]): 208/ 64 (30,8)	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	21 (29,6*)		
Utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby						
<i>Weber 2015/Check Mate037</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co	NIVO 3 mg/kg	268	116 (43,0)	Brak możliwości przeprowadzenia	Wysoka

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
^E	najmniej 1 dawkę leku				metaanaliz.	
<i>Topalian</i> 2012_2014/ CA 209-003			17	bd		-
<i>Hodi 2010/ CA184-002</i> ^C		IPI	131	21 (16,0*)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i> ^D		3 mg/kg	71	bd		-

Informacje zaczerpnięto z publikacji: ^Araport do badania dostarczony przez Zamawiającego - [redacted]; ^Bpełnotekstowej *Topalian 2014*; ^Csuplementu do publikacji pełnotekstowej *Hodi 2010*; ^Dpełnotekstowej *Wolchok 2010*; ^Epełnotekstowej *Weber 2015*. Bd – brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w analizowanych badaniach raportowano wystąpienie:

















- zgonów – [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **48,6%** (101 osób z 208) w grupach otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,32 (95% CI: 0,09; 1,00));
- utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem – u [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **11,5%** (24 osoby z 208) w grupach otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,12 (95% CI: 0,08; 0,17));
- utraty pacjentów z badania ogółem – u **52,0%** (139 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,52 (95% CI: 0,46; 0,58)) oraz u **30,8%** (64 osoby z 208) w grupach otrzymujących IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,32 (95% CI: 0,26; 0,38));
- utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby – u **43,0%** (116 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **16,0%** (21 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg.







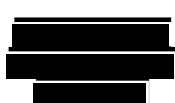



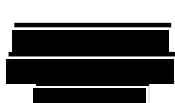



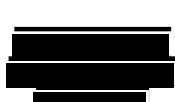





10.6.2. Zdarzenia niepożądane

Tabela 52. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/ Check Mate037</i> ^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Topalian</i> 2012_2014/ CA 209-003 ^B			17	15 (88,2)		
<i>Hodi 2010/ CA184-002</i> ^C		IPI	131	127 (96,0)	0,97 (0,92; 0,99)	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, III-IV stopień						
<i>Weber 2015/ Check Mate037</i> ^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Topalian</i> 2012_2014/			17	bd		

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
CA 209-003						
<i>Hodi 2010/CA184-002^c</i>		IPI	131	60 (45,8*)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		-
Biegunka (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>		3 mg/kg	17	bd		-
<i>Hodi 2010/CA184-002^c</i>		IPI	131	43 (32,8)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		-
Biegunka, III-IV stopień						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>		3 mg/kg	17	bd		-
<i>Hodi 2010/CA184-002^c</i>		IPI	131	7 (5,3)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		-
Nudności (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>		3 mg/kg	17	bd		-
<i>Hodi 2010/CA184-002^c</i>		IPI	131	46 (35,1)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		-
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>		3 mg/kg	17	bd		-
<i>Hodi 2010/CA184-002^c</i>		IPI	131	27 (20,6)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		-
Wymioty (bez względu na stopień nasilenia)						

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
<i>Weber 2015/ Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	bd		
<i>Hodi 2010/ CA184-002^C</i>		IPI	131	31 (23,7)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Ból brzucha (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/ Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	bd		
<i>Hodi 2010/ CA184-002^C</i>		IPI	131	20 (15,3)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/ Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	bd		
<i>Hodi 2010/ CA184-002^C</i>		IPI	131	55 (42,0)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Zmęczenie, III-IV stopień						
<i>Weber 2015/ Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	bd		
<i>Hodi 2010/ CA184-002^C</i>		IPI	131	9 (6,9)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Zmniejszony apetyt (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/ Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
Topalian 2012_2014/ CA 209-003			17	bd		
<i>Hodi 2010/ CA184-002^C</i>		IPI	131	35 (26,7)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Gorączka (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	16 (12,2)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Ból głowy (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	19 (14,5)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Kaszel (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	21 (16,0)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Duszność (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	19 (14,5)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		
Anemia (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	15 (11,5)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Wolchok 2010/ CA184-022			71	bd	metaanaliz.	-













Informacje zaczerpnięto z publikacji: ^Araport do badania dostarczony przez Zamawiającego - [redacted]; ^Bsuplementu do publikacji pełnotekstowej *Topalian 2014*; ^Cpełnotekstowej *Hodi 2010*;
Bd – brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w analizowanych badaniach raportowano wystąpienie:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **96,0%** (127 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,97 (95% CI: 0,92; 0,99));
- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, III-IV stopień – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **45,8%** (60 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- biegunki (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **32,8%** (43 osoby z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- biegunki, III-IV stopień – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **5,3%** (7 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- nudności (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **35,1%** (46 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zaparcie (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **20,6%** (27 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- wymiotów (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **23,7%** (31 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- bólu brzucha (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **15,3%** (20 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **42,0%** (55 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zmęczenia, III-IV stopień – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **6,9%** (9 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zmniejszonego apetytu (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **26,7%** (35 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- gorączki (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **12,2%** (16 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- bólu głowy (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **14,5%** (19 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- kaszlu (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **16,0%** (21 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- duszności (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **14,5%** (19 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- anemii (bez względu na stopień nasilenia) – u [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz **11,5%** (15 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg.

10.6.3. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane

Tabela 53. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (ciężkie zdarzenia niepożądane): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>		IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Wolchok 2010/CA184-022^B</i>		3 mg/kg	71	35 (49,3*)		Wysoka
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, V stopień						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>		IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Wolchok 2010/CA184-022^B</i>		3 mg/kg	71	14 (19,7*)		Wysoka
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia)						
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd		
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>		IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Wolchok 2010/CA184-022^B</i>		3 mg/kg	71	13 (18,3*)		Wysoka

Informacje zaczerpnięte z publikacji: ^Araport do badania dostarczony przez Zamawiającego [redacted]

[redacted], ^Bpełnotekstowej *Wolchok 2010*.

Bd – brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W oparciu o dane przedstawione w tabeli powyżej można zauważyć, że w analizowanych badaniach raportowano wystąpienie:

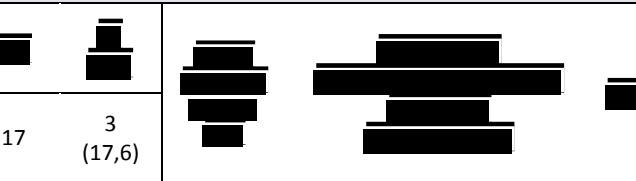
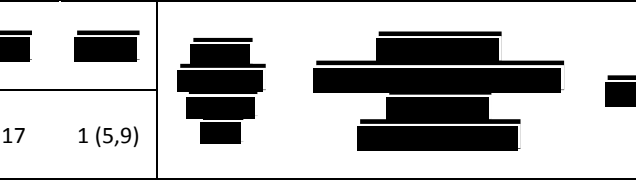
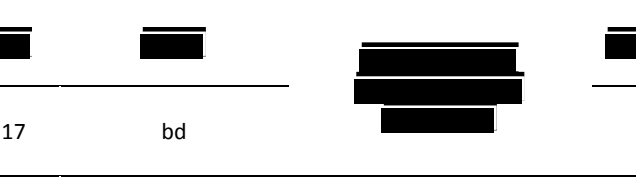
- jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **49,3%** (35 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, V stopień – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **19,7%** (14 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **18,3%** (13 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg.

10.6.4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related*)

Tabela 54. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	181 (68,0)	Suma* [N/n (%)]: 285/ 196 (68,8)	Random effects Cochran Q = 3,47 (df = 1) P = 0,0625 0,75 (0,55; 0,91)	Wysoka
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>			17	15 (88,2)			
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	105 (80,2)		0,80 (0,72; 0,87)	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, III-IV stopień							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	24 (9,0)	Suma* [N/n (%)]: 285/ 30 (10,5)	Random effects Cochran Q = 7,7 (df = 1) P = 0,0055 0,19 (0,02; 0,5)	Wysoka
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>			17	6 (35,3)			
<i>Hodi 2010/CA184-002^C</i>		IPI	131	30 (22,9*)		0,23 (0,16; 0,31)	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>		3 mg/kg	71	bd		Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^{AA}</i>		NIVO 3 mg/kg	17	8 (47,1)		Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>			17	8 (47,1)			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>		IPI	131	bd		Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	12 (16,9*)		0,17 (0,09; 0,28)	Wysoka
Wysypka (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^{AA}</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)		Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>			17	2 (11,8)			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>		IPI	131	bd		Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	17 (23,9*)		0,24 (0,15; 0,36)	Wysoka
Świąd (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co	NIVO 3 mg/kg					

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE	
<i>Mate037^{AA}</i>	najmniej 1 dawkę leku						
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>			17	3 (17,6)			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	15 (21,1*)	0,21 (0,12; 0,32)	Wysoka	
Biegunka (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO	268	30 (11,2)	Suma* [N/n (%)]: 285/ 32 (11,2)	Fixed effects Cochran Q = 0,09 (df = 1) P = 0,762 0,11 (0,08; 0,15)	Wysoka
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>		3 mg/kg	17	2 (11,6)			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	18 (25,4*)	0,25 (0,16; 0,37)	Wysoka	
Nudności (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^{AA}</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>		3 mg/kg	17	3 (17,6)			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	13 (18,3*)	0,18 (0,10; 0,29)	Wysoka	
Wymioty (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^{AA}</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003^B</i>		3 mg/kg	17	1 (5,9)			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	5 (7,0*)	0,07 (0,02; 0,16)	Wysoka	
Zapalenie jelita grubego (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^{AA}</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO				-	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>		3 mg/kg	17	bd			
<i>Hodi 2010/CA184-002</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	IPI	131	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	-	
<i>Wolchok 2010/CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	0			

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE
Wolchok 2010/ CA184-022 ^D			71	4 (5,6*)	metaanaliz.	Wysoka

Informacje zaczerpnięto z publikacji: ^Apełnotekstowej Weber 2015; ^{AA}raport do badania dostarczony przez Zamawiającego - [redacted]; ^Bsuplementu do publikacji pełnotekstowej Topalian 2014; ^Cpełnotekstowej Hodi 2010; ^Dpełnotekstowej Wolchock 2010. Bd – brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można zauważyć, że w analizowanych badaniach raportowano wystąpienie:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – u **68,8%** (181 osób z 285) w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,75 (95% CI: 0,55; 0,91)) oraz u **80,2%** (105 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,80 (95% CI: 0,72; 0,87));
- Jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, III-IV stopień – u **10,5%** (30 osób z 285) w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,19 (95% CI: 0,02; 0,5)) oraz u **22,9%** (30 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,23 (95% CI: 0,16; 0,31));
- zmęczenia związanego z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **16,9%** (12 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,17 (95% CI: 0,09; 0,28));
- wysypki związanej z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **23,9%** (17 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,24 (95% CI: 0,15; 0,36));
- świądu związanego z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: [redacted]) oraz u **21,1%** (15 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,21 (95% CI: 0,12; 0,32));
- biegunki związanej z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – u **11,2%** (32 osoby z 285) w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,11 (95% CI: 0,08; 0,15)) oraz u **25,4%** (15 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,25 (95% CI: 0,16; 0,37));
- nudności związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **18,3%** (13 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,18 (95% CI: 0,10; 0,29));
- wymiotów związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – [redacted] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [redacted] oraz u **7,0%** (5 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,07 (95% CI: 0,02; 0,16));
- zapalenie jelita grubego związanego z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) [redacted] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **5,6%** (4 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,07 (95% CI: 0,02; 0,16)).

10.6.5. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related*)

Tabela 55. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	78 (29,1)	0,29 (0,24; 0,35) -----	Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd			Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.
<i>Hodi 2010/CA184-002^B</i>		IPI 3 mg/kg	131	57 (43,5)	Suma* [N/n (%)]: 208/ 89 (47,8)	Fixed effects Cochran Q = 0,05 (df = 1) P = 0,8284 0,44 (0,37; 0,51)	Wysoka
<i>Wolchok 2010/CA184-022^C</i>			71	32 (45,1)			
Świąd (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	43 (16,0)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd			-
<i>Hodi 2010/CA184-002^B</i>		IPI 3 mg/kg	131	32 (24,4)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka	
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>			71	bd			-
Wysypka (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	25 (9,3)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd			-
<i>Hodi 2010/CA184-002^B</i>		IPI 3 mg/kg	131	25 (19,1)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka	
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>			71	bd			-
Bielactwo (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg	268	14 (5,2)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/CA 209-003</i>			17	bd			-
<i>Hodi 2010/CA184-002^B</i>		IPI 3 mg/kg	131	3 (2,3)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.	Wysoka	
<i>Wolchok 2010/CA184-022</i>			71	bd			-
Zaburzenia żołądka i jelit (bez względu na stopień nasilenia)							
<i>Weber 2015/Check Mate037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę	NIVO 3 mg/kg	268	31 (11,6)	0,12 (0,08; 0,16) -----	Wysoka	
						Brak możliwości	

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Topalian 2012_2014/CA 209-003	leku		17	bd	przeprowadzenia metaanaliz.	-	
Hodi 2010/CA184-002^B		IPI	131	38 (29,0)	Suma* [N/n (%): 208/ 61 (29,3)	Fixed effects Cochran Q = 0,26 (df = 1) P = 0,608 0,3 (0,24; 0,37)	Wysoka
Wolchok 2010/CA184-022^C		3 mg/kg	71	23 (32,4*)			
Zaburzenia żołądka i jelit, III-IV stopień							
Weber 2015/Check Mate037^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO	268	3 (1,1)	0,01 (0,002; 0,032)		Wysoka
Topalian 2012_2014/CA 209-003		3 mg/kg	17	bd	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		-
Hodi 2010/CA184-002^B		IPI	131	10 (7,6)	Suma* [N/n (%): 208/ 12 (5,8)	Fixe effects Cochran Q = 1,84 (df = 1) P = 0,1751 0,06 (0,04; 0,14)	Wysoka
Wolchok 2010/CA184-022^C		3 mg/kg	71	2 (2,8*)			
Biegunka (bez względu na stopień nasilenia)							
Weber 2015/Check Mate037^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO	268	30 (11,2)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		Wysoka
Topalian 2012_2014/CA 209-003		3 mg/kg	17	bd			-
Hodi 2010/CA184-002^B		IPI	131	36 (27,5)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		Wysoka
Wolchok 2010/CA184-022		3 mg/kg	71	bd			-
Zapalenie jelita grubego (bez względu na stopień nasilenia)							
Weber 2015/Check Mate037^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO	268	3 (1,1)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		Wysoka
Topalian 2012_2014/CA 209-003		3 mg/kg	17	bd			-
Hodi 2010/CA184-002^B		IPI	131	10 (7,6)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		Wysoka
Wolchok 2010/CA184-022		3 mg/kg	71	bd			-
Zapalenie jelita grubego, III-IV stopień							
Weber 2015/Check Mate037^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	NIVO	268	2 (0,7)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		Wysoka
Topalian 2012_2014/CA 209-003		3 mg/kg	17	bd			-
Hodi 2010/CA184-002^B		IPI	131	7 (5,3)	Brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.		Wysoka
Wolchok 2010/CA184-022		3 mg/kg	71	bd			-
Zaburzenia endokrynologiczne (bez względu na stopień nasilenia)							
Weber 2015/Check Mate037^A	Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę	NIVO	268	21 (7,8)	0,08 (0,05; 0,12)		Wysoka
		3 mg/kg			Brak możliwości		

Topalian 2012_2014/ CA 209-003	leku	17	bd	przeprowadzenia metaanaliz.	-
Hodi 2010/ CA184-002 ^B	IPI 3 mg/kg	131	10 (7,6)	Suma* [N/n (%]): Cochran Q = 0,21 (df = 1) P = 0,6471 0,07 (0,04; 0,11)	Wysoka
Wolchok 2010/ CA184-022 ^C		71	4 (5,6*)		

Informacje zaczerpnięto z publikacji: ^A suplement do publikacji pełnotekstowej Weber 2015; ^B pełnotekstowej Hodi 2010; ^C pełnotekstowej Wolchok 2010. Bd – brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W oparciu o dane przedstawione w tabeli powyżej można zauważyć, że w analizowanych badaniach raportowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym jak:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (bez względu na stopień nasilenia) – u **29,1%** (78 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35)) oraz u **47,8%** (89 osób z 208) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,44 (95% CI: 0,37; 0,51));
- świąd (bez względu na stopień nasilenia) – u **16,0%** (43 osoby z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **24,4%** (32 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- wysypka (bez względu na stopień nasilenia) – u **9,3%** (25 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **19,1%** (25 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- bielactwo (bez względu na stopień nasilenia) – u **5,2%** (14 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **2,3%** (3 osoby z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zaburzenia żołądka i jelit (bez względu na stopień nasilenia) – u **11,6%** (31 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,12 (95% CI: 0,08; 0,16)) oraz u **29,3%** (61 osób z 208) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,3 (95% CI: 0,24; 0,37));
- zaburzenia żołądka i jelit, III-IV stopień – u **1,1%** (3 osoby z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,01 (95% CI: 0,002; 0,032)) oraz u **5,8%** (12 osób z 208) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,06 (95% CI: 0,04; 0,14));
- biegunka (bez względu na stopień nasilenia) – u **11,2%** (30 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **27,5%** (36 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zapalenie jelita grubego (bez względu na stopień nasilenia) – u **1,1%** (3 osoby z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **7,6%** (10 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zapalenie jelita grubego, III-IV stopień – u **0,7%** (2 osoby z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **5,3%** (7 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- zaburzenia endokrynologiczne (bez względu na stopień nasilenia) – u **7,8%** (21 osób z 268) w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12)) oraz u **6,7%** (14 osób z 208) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,07 (95% CI: 0,04; 0,11)).

10.6.6. Podsumowanie bezpieczeństwa

Obie metody leczenia (NIVO i IPI) były dobrze tolerowane i charakteryzowały się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W ramach przeprowadzonej analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych dla niwolumabu i ipilimumabu w 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka zaobserwowano, że raportowano wystąpienie:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) – [REDAKTOWANE] w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg [REDAKTOWANE] oraz u **96,0%** (127 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,97 (95% CI: 0,92; 0,99));
- jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) – [REDAKTOWANE] w grupie otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg oraz u **49,3%** (35 osób z 71) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg;
- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia) – u **68,8%** (181 osób z 285) w grupach otrzymujących NIVO w dawce 3 mg/kg (metaanaliza proporcji: 0,75 (95% CI: 0,55; 0,91)) oraz u **80,2%** (105 osób z 131) w grupie otrzymującej IPI w dawce 3 mg/kg (proporcja: 0,80 (95% CI: 0,72; 0,87)).

11. Analiza czynników prognostycznych oraz predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF

Mają na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania niwolumabu, różne stosowane dotychczas standardy leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF oraz dostępne badania kliniczne rozważono metodologiczną możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania pomiędzy niwolumabem a wemurafenibem u chorych BRAF(+).

W celu uzasadnienia słuszności podejścia do analizy pośredniej, autorzy doszli do wniosku, co do konieczności wcześniejszego:

- wykluczenia wpływu mutacji w genie BRAF na odpowiedź na leczenie niwolumabem (**wartość predykcyjna**), tak aby móc wykorzystać w analizie pośredniej u chorych BRAF(+) wyniki leczenia niwolumabem z badania *Robert 2014/CheckMate066* u chorych BRAF(-);
- określenia wpływu mutacji w genie BRAF na rokowanie i naturalny przebieg choroby w jej zaawansowanym stadium (**wartość prognostyczna**), tak aby móc wykorzystać dakarbazynę jako wspólny komparator z badania *Robert 2014/CheckMate066* i *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3*.

Niniejsze podejście stanowi jedyną możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu z inną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem u chorych BRAF(+).

11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Przeprowadzono szerokie wyszukiwanie publikacji w bazie PubMed w celu identyfikacji istotnych czynników prognostycznych oraz predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Wyszukiwanie publikacji przeprowadzono w dniu 03.06.2015 roku.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w przeszukiwanej bazie do dnia wyszukiwania („*present*”). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 235 publikacji.

Ponadto, w celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

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. Strategię wyszukiwania publikacji przedstawiono w załączniku.

Włączeniu do przeglądu podlegały publikacje dostępne w wersji pełnotekstowej. Włączeniu do przeglądu nie podlegały doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list oraz komentarz.

Do analizy włączono publikacje oceniające wpływ mutacji BRAF [(BRAF(+)) vs BRAF(-)] na przebieg choroby oraz wystąpienie odpowiedzi na leczenie immunoonkologiczne oraz dakarbazynę.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 3 próby kliniczne oceniające czynniki prognostyczne wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF (*Ugurel 2007, Long 2011, Saint-Jean 2014*);

- 5 publikacji, w których analizowano wpływ mutacji BRAF na skuteczność leczenia immunologicznego NIVO, NIVO w skojarzeniu z IPI, IPI lub pembrolizumabu w monoterapii (Larkin 2015/ CheckMate 067, Larkin 2015, Shahabi 2012, Postow 2015, Robert 2015);
- 2 publikacje, w których analizowano wpływ mutacji BRAF na skuteczność kliniczną chemioterapii dakarbazyną (Meckbach 2014, Birkeland 2013);
- Dodatkowo w celu potwierdzenia poprawności wykorzystania do porównania pośrodkowego badań dla populacji różnych pod względem statusu BRAF porównano krzywe przeżycia całkowitego dla dakarbazyny z badania Robert 2014/CheckMate066 [pacjenci BRAF(-)], z analogicznymi danymi pochodzącymi z badania Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 [chorzy BRAF(+)].

11.2. Analiza czynników prognostycznych

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania publikacji odnaleziono 3 publikacje (Ugurel 2007, Long 2011, Saint-Jean 2014), w których analizowano czynniki prognostyczne w zależności od statusu mutacji w genie BRAF, wśród pacjentów z czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania choroby.

11.2.1. Ugurel 2007 [89]

Celem badania obserwacyjnego Ugurel 2007 była ocena wpływu mutacji w genie BRAF i NRAS na rokowanie pacjentów, wpływające bezpośrednio na przeżycie całkowite pacjentów.

Do badania zakwalifikowano 109 pacjentów z czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania choroby, u których wystąpił, co najmniej jeden przerzut nowotworu.

U 77,1% spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania zdiagnozowano czerniaka skóry, u 1,8% pacjentów zdiagnozowano czerniaka błony śluzowej, u 12,8% pacjentów czerniaka gałki ocznej, w przypadku 8,3% pacjentów były to inne lokalizacje.

Spośród 109 pacjentów analizowanych pod kątem statusu BRAF w oparciu o materiał tkankowy u 46% potwierdzono mutację BRAF(+) [V600E i V600K], u 40% potwierdzono brak mutacji BRAF [BRA(-)]. W przypadku pozostałych 12% osób uczestniczących w badaniu nie określono rodzaju występującej mutacji.

Zdecydowaną większość pacjentów uczestniczących w badaniu stanowili pacjenci z IV stadium zaawansowania nowotworu (75,25%). Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania dozwolone było stosowanie terapii systemowej.

Tabela 56. Przeżycie całkowite: BRAF(-) vs BRAF(+); (Ugurel 2007)

Punkt końcowy	Populacja	N	n (%)	Mediana [miesiące]	Różnica median [miesiące]	p
Przeżycie całkowite	BRAF(-)	109	44 (40%)	9,3	2,2	0,055
	BRAF(+) [V600K, V600E]	109	50 (46)	7,1		

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 31 miesięcy, 73,4% pacjentów zmarło z powodu czerniaka. U pacjentów, u których potwierdzono obecność mutacji BRAF mediana przeżycia całkowitego była niższa niż wśród pacjentów bez mutacji w genie BRAF (mediana przeżycia wyniosła 7,1 m-cy vs 9,3 m-cy). Należy podkreślić, iż uzyskana pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnica nie jest istotna statystycznie (p=0,055).

Autorzy badania *Ugurel 2007* odnotowali, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu od momentu wystąpienia po raz pierwszy przerzutów wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF [BRAF(+)] było wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa w populacji BRAF(-). Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnica nie wykazuje jednak istotności statystycznej ($p=0,052$).

W oparciu o dane przedstawione w badaniu *Ugurel 2007* można wnioskować, iż obecność mutacji BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowi kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów.

11.2.2. Long 2011 [91]

Celem badania obserwacyjnego *Long 2011* była ocena zależności pomiędzy częstością występowania mutacji w genie BRAF, a jej wpływem na rokowanie oraz efekty terapeutyczne u pacjentów z wczesnym oraz z nieoperacyjnym czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania.

Do badania zakwalifikowano 197 pacjentów, u 48% osób występowały mutacje w genie BRAF (mutacje V600E, V600K oraz inne rodzaje mutacji odnotowano odpowiednio u 74%, 20% i 6% pacjentów).

Obecność mutacji BRAF wykryto w materiale tkankowym pobranym z przerzutu u 57% chorych, u 31% w tkance pobranej ze zmian lokoregionalnych oraz u 12% w tkance z nowotworu pierwotnego.

Mediana wieku w momencie rozpoznania czerniaka pierwotnego w grupie osób z mutacją BRAF była niższa w porównaniu z pacjentami bez mutacji BRAF (51,9 vs 60,6 lat, $p < 0,001$). Mediana wieku w momencie wystąpienia po raz pierwszy przerzutów do narządów odległych wśród pacjentów z mutacją BRAF była niższa w porównaniu z populacją BRAF(-); (55,8 vs 63,1 lat, $p < 0,001$). W populacji pacjentów z mutacją BRAF odnotowano znacznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną odsetek pacjentów, u których ognisko pierwotne guza zlokalizowane było na tułowiu (43% vs 24%). Inhibitorów BRAF nie stosowało uprzednio u 60% osób z mutacją BRAF, żaden z pacjentów z BRAF ujemnym nie stosował niniejszego leczenia.

Tabela 57. Przeżycie całkowite; BRAF(-) vs BRAF(+); (*Long 2011*)

Punkt końcowy	Populacja	Mediana [miesiące]	Różnica median [miesiące]	p
Przeżycie całkowite	BRAF(-)	46,1	35	0,006
	BRAF(+)	11,1		

W analizie kohortowej kolejnych pacjentów wykazano różnicę w przeżyciu całkowitym od czasu wykrycia pierwszego odległego przerzutu do zgonu pomiędzy chorymi BRAF(-) i BRAF(+) (46,1 vs 11,1 m-ca, $p=0,006$). Analizowana populacja była jednak bardzo heterogenna i obejmowała wszystkich kolejnych chorych z przerzutowym czerniakiem a nie tylko chorych z pierwszą diagnozą na etapie choroby już zaawansowanej. Analiza przeżycia całkowitego po zawężeniu populacji do noworozpoznanych pacjentów na etapie choroby przerzutowej, mediana OS wynosiła odpowiednio 8,5 miesiąca vs 5,7 miesiąca i nie różniła się statystycznie ($p=0,147$).

Ponadto, chorzy z mutacją BRAF byli kwalifikowani do leczenia inhibitorem BRAF, a tylko chorzy niekwalifikujący się do terapii (zły stan ogólny, objawowe przerzuty do mózgu) byli obserwowani bez leczenia. Nie można więc porównywać całej populacji BRAF(-) z chorymi BRAF(+) niekwalifikującymi się do leczenia.

Pomiędzy ocenianymi populacjami pacjentów odnotowano istotne statystycznie różnic w długości okresu wolnego od objawów choroby (DFI); ($p=0,822$).

W dyskusji do badania *Long 2011*, sami autorzy zwracają uwagę, że poza 2 opisami istnieje kilka analiz retrospektywnych, w których nie wykazano wartości prognostycznej BRAF (trend w kierunku gorszej prognozy wśród pacjentów BRAF(+)) obserwowano w 2 publikacjach (*Chang 2004 [92]* i *Ugurel 2007 [89]*), natomiast zależności takiej nie obserwowano w innych badaniach retrospektywnych (*Kumar 2003 [93]*, *Edlundh-Rose 2006 [94]*, *Chang 2004 [92]* i *Ugurel 2007[89]*).

Obecność mutacji w genie BRAF nie wpływa istotnie na długość okresu wolnego od objawów choroby (DFI), może mieć natomiast ograniczone znaczenie prognostyczne w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów. Interpretując mediany OS w badaniu *Long 2011*, należy jednak wziąć pod uwagę, że chorzy BRAF (-) to pacjenci niekwalifikujący się do leczenia inhibitorem BRAF (a więc z dużo gorszym rokowaniem wyjściowym), a po zawężeniu populacji do noworozpoznanych pacjentów na etapie choroby przerzutowej, mediana OS w ocenianych populacjach pacjentów BRAF(-) vs BRAF(+) nie różni się istotnie (8,5 vs 5,7 m-ca).

11.2.3. Saint-Jean 2014 [90]

Celem badania obserwacyjnego *Saint-Jean 2014* była ocena korelacji pomiędzy obecnością mutacji w genie BRAF, cechami demograficznymi i klinicznymi pacjentów oraz ich wpływem na przeżycie wolne od objawów choroby (ang. *disease free interval*).

Do badania zakwalifikowano pacjentów zarówno z wczesnym, jak również zaawansowanym czerniakiem (III/IV).

Spośród 278 pacjentów zakwalifikowanych do badania opisano obecność komórek nowotworowych czerniaka w 367 wycinkach tkanek. Spośród 367 wycinków tkanek 91 pochodziło ze zmiany pierwotnej czerniaka skóry, w 9 czerniaka błony śluzowej, 128 z przerzutów do węzłów chłonnych, 94 z przerzutów skórnych oraz 45 z przerzutów do narządów trzewnych.

Analiza przedstawiała wyniki dla całej populacji oraz dla różnych subpopulacji ze względu na stopień zaawansowania. Ze względu na fakt, iż u duża część (38%) wycinków z obecnością komórek nowotworowych pochodziła z przerzutów odległych a w ocenie wyników uwzględniono stadium zaawansowania choroby, zdecydowano o włączeniu niniejszego badania do analizy.

Mutację w genie BRAF potwierdzono u 114 z 278 ocenianych pacjentów (41%), natomiast brak mutacji u 164 pacjentów (59%).

Charakterystykę wyjściową pacjentów uczestniczących w badaniu *Saint-Jean 2014* przedstawiono łącznie, zarówno wśród pacjentów z wczesnym, jak również z przerzutowym czerniakiem.

Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu *Saint-Jean 2014*

Charakterystyka populacji		Saint-Jean 2014		OR [#] (95%CI)	p
		BRAF(+)	BRAF(-)		
Liczebność, N		114	164	-	-
Płeć pacjentów, n (%)	kobiety	51 (45)	87 (53)	1,4 (0,83; 2,32)	0,182
	mężczyźni	63 (55)	77 (47)		
Średnia wieku pacjentów w latach		55,4	66,5	-	<0,001
Średni wiek pacjentów, n (%)	<55	51 (45)	36 (22)	0,35 (0,2; 0,61)	<0,001

Charakterystyka populacji	Saint-Jean 2014		OR [#] (95%CI)	p
	BRAF(+)	BRAF(-)		
≥55	63 (55)	128 (78)		

OR- określa stosunek szansy wystąpienia danego zdarzenia w danej grupie do wystąpienia tego samego zdarzenia w innej porównywanej grupie. Za pomocą wskaźnika OR określamy zatem o ile większa bądź mniejsza jest szansa wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu do innej grupy.

Średni wiek pacjentów BRAF(+) jest istotnie statystycznie niższy w porównaniu z pacjentami BRAF(-) ($p < 0,001$). Płeć nie miała znamionnego wpływu na ryzyko wystąpienia mutacji.

W analizie całej populacji (bez względu na stopień zaawansowania) nie wykazano aby obecność mutacji BRAF wpływała na przeżycie wolne od choroby (DFS, $p = 0,716$) ani na całkowite przeżycie (OS, $p = 0,994$), również po cenzorowaniu chorych włączonych do leczenia inhibitorem BRAF. Niestety w publikacji nie przedstawiono danych szczegółowych dotyczących przeżycia całkowitego w zależności od obecności mutacji w genie BRAF u chorych z zaawansowaną postacią czerniaka.

11.3. Analiza odpowiedzi na leczenie w zależności od mutacji BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

W ramach oceny skuteczności leczenia immunoonkologicznego, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem rozpatrywano:

- Preparaty stosowane w ramach leczenia immunoonkologicznego:
 - ✓ Niwolumab oraz pembrolizumab, których mechanizm działania oparty jest na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego poprzez blokowanie oddziaływania receptora PD-1 (ang. *programmed cell death 1 receptor*) z ligandem PD1-L1, co doprowadza do hamowania aktywacji limfocytów T;
 - ✓ Ipilimumab, będący ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, którego działanie polega na blokowaniu antygenu CTLA-4, który jest supresorem limfocytów T, a jego zablokowanie powoduje bezpośrednią stymulację układu odpornościowego.
- Chemioterapię DTIC, stanowiącą grupę referencyjną, umożliwiającą przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej NIVO w populacji BRAF(-) z WEM wśród pacjentów BRAF(+).

11.3.1. Analiza wpływu mutacji BRAF na skuteczność leczenia NIVO wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedną randomizowaną próbę kliniczną *Larkin 2015/CheckMate 067* oraz opracowanie wtórne *Larkin 2015*, w których oceniano wpływ mutacji BRAF na wystąpienie odpowiedzi na leczenie niwolumabem.

11.3.1.1. Badanie pierwotne (RCT)

Celem randomizowanego badania klinicznego *Larkin 2015/CheckMate 067* [95] jest analiza efektywności klinicznej NIVO vs IPI vs NIVO+IPI wśród 945 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania choroby, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej.

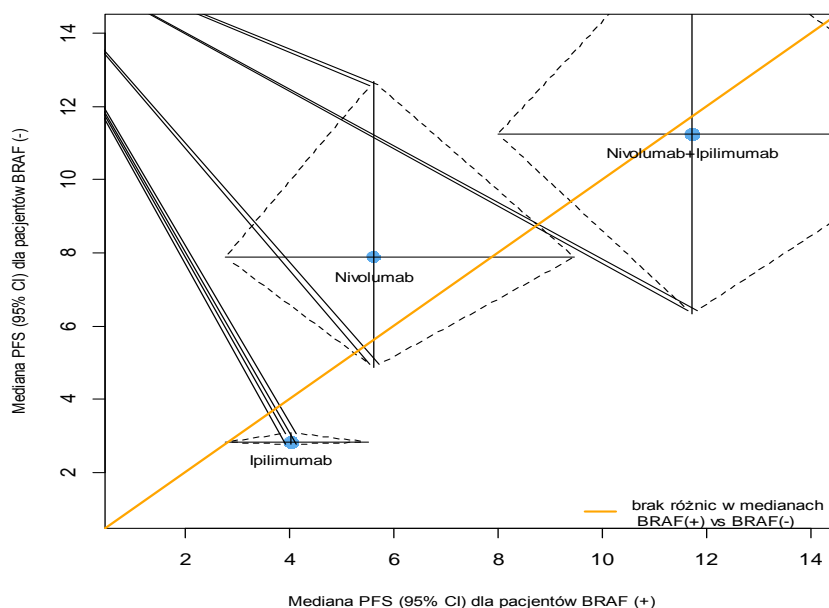
Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

U 31,5% pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu stwierdzono mutację BRAF, 68,5% pacjentów uczestniczących w badaniu to populacja BRAF(-).

Pacjentów spełniających predefiniowane kryteria włączenia losowo przydzielono do jednej z trzech grup terapeutycznych: NIVO vs IPI vs NIVO+IPI. W analizowanej publikacji wyniki dotyczące skuteczności klinicznej stosowanej terapii z uwzględnieniem statusu BRAF przedstawiono wyłącznie dla punktu końcowego takiego jak mediana przeżycia bez objawów choroby (PFS).

Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Mediana PFS: BRAF(-) vs BRAF(+); (Larkin 2015/CheckMate 067)



W oparciu o wyniki przedstawione w publikacji *Larkin 2015/CheckMate 067* mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów leczonych NIVO w zależności od mutacji BRAF wynosi odpowiednio:

- 5,62 miesiąca (95% CI: 2,79; 9,46) w populacji pacjentów BRAF(+);
- 7,89 miesiąca (95%CI: 4,86; 12,68) w populacji pacjentów BRAF(-).

Wśród BRAF(+) obserwowano niższą niż w grupie BRAF(-) medianę przeżycia bez progresji choroby (5,62 m-ca vs 7,89 m-ca).

Wśród pacjentów leczonych NIVO w skojarzeniu z IPI mediany przeżycia bez progresji choroby w zależności od mutacji BRAF są porównywalne i wynoszą odpowiednio 11,73 miesiąca wśród pacjentów BRAF(-) i 11,24 miesiąca wśród pacjentów BRAF(+).

Przedstawione w badaniu *Larkin 2015/CheckMate 067* mediany przeżycia bez progresji choroby w przypadku wszystkich analizowanych opcji terapeutycznych nie wskazują jednoznacznie na wystąpienie znaczących różnic w zakresie PFS w zależności od analizowanej populacji [BRAF(-) vs BRAF(+)]. Należy jednak podkreślić, iż wśród pacjentów BRAF(-), leczonych NIVO uzyskane wyniki są bardziej korzystne niż wśród pacjentów BRAF(+).

Sposób przedstawienia danych w publikacji *Larkin 2015/CheckMate 067* uniemożliwia przeprowadzenie statystycznej agregacji wyników oraz wnioskowanie na temat istotności statystycznej uzyskanej różnicy pomiędzy populacją BRAF(-) vs BRAF(+).

11.3.1.2. Badanie wtórne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opracowanie wtórne *Larkin 2015* [96].

Celem niniejszego opracowania była retrospektywna analiza efektywności klinicznej niwolumabu, u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w zależności od występowania mutacji w genie BRAF.

łącznie w badaniu uwzględniono 440 dorosłych pacjentów z 4 prób klinicznych (*Topalian 2014, NCT 01621490, Wolchock 2013 oraz Weber 2015*). Populację pacjentów stanowiły osoby z nieoperacyjnym czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania, u których zastosowano uprzednio leczenie systemowe.

Charakterystykę pacjentów poddanych analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów *Larkin 2015*

Charakterystyka populacji		Larkin 2015	
		BRAF(-)	BRAF(+)
Liczebność, N		334	106
Mediana wieku pacjentów (zakres)		61 (22; 89)	52 (21; 80)
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	212 (63,5)	67 (63,2)
	żeńcy	128 (36,5)	39 (36,8)
Stan sprawności wg ECOG	0	204 (61,1)	62 (58,5)
	1	130 (38,9)	44 (41,5)
Występowanie przerzutów, n (%)	M0	12 (3,6)	4 (3,8)
	M1a	23 (6,9)	10 (9,4)
	M1b	49 (14,7)	13 (12,3)
	M1c	191 (57,2)	63 (59,4)
	nie określono	59 (17,7)	16 (15,1)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	174 (52,1)	59 (55,7)
	> górnej granicy normy	152 (45,5)	45 (42,5)
	nie określono	8 (2,4)	2 (1,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)	tak	64 (19,2)	25 (23,6)
	nie	220 (65,9)	66 (62,3)
	nie określono	50 (15,0)	15 (14,2)
Status PD-L1, n (%)	pozytywny	65 (19,5)	21 (19,8)
	negatywny	99 (29,6)	33 (31,1)
	nieokreślony	170 (50,9)	52 (49,1)
Wcześniejsza terapia systemowa, n (%)	Inhibitory BRAF	3 (0,9)	76 (71,7)
	chemioterapia	150 (44,9)	30 (28,3)
	ipilimumab	260 (77,8)	77 (72,6)
	radioterapia	142 (42,5)	52 (49,1)
	chirurgia	327 (97,9)	106 (100)

Charakterystyka populacji		Larkin 2015	
		BRAF(-)	BRAF(+)
Ilość wcześniejszych terapii	1	12 (3,6)	5 (4,7)
	2	78 (23,4)	10 (9,4)
	>2	243 (72,8)	91 (85,8)
	nie określono	1 (0,3)	0 (0)

Porównywane populacje pacjentów były zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych. W populacji pacjentów BRAF(-) obserwowano wyższy niż wśród pacjentów BRAF(+) odsetek chorych, u których uprzednio, 2-krotnie zastosowano leczenie systemowe (72,8% vs 85,8%), a stosowanym wcześniej leczeniem była chemioterapia (44,9% vs 28,3%). Więcej niż 2 terapie systemowe przeprowadzono w populacji BRAF(+) vs BRAF(-); [85,8% vs 72,8%].

Charakterystykę zastosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Charakterystyka interwencji; BRAF(-) vs BRAF(+); (Larkin 2015)

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIVO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nivolumab w dawce 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 10,0 mg/kg; ➤ 83% pacjentów stosowało NIVO w dawce 3 mg/kg. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie; ➤ Leczenie stosowano do wystąpienia progresji, wycofania pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych lub z powodu zakończenia badania.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu była odpowiedź na leczenie, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF.

Szczegółowe wyniki dotyczące efektywności klinicznej NIVO, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Skuteczność kliniczna; BRAF(-) vs BRAF(+); (Larkin 2015)

Odpowiedź na leczenie	Populacja	N	n (%)	OR [^] BRAF(-) vs BRAF(+) (95% CI)	p
Całkowita	BRAF(-)	217	9 (4,1)	1,56 (0,31; 15,13)	ns
	BRAF(+)	74	2 (2,7)		
Częściowa	BRAF(-)	217	66 (30,4)	1,18 (0,63; 2,25)	ns
	BRAF(+)	74	20 (27,0)		
Stabilizacja choroby	BRAF(-)	217	53 (24,4)	1,52 (0,75; 3,24)	ns
	BRAF(+)	74	13 (17,6)		
Progresja	BRAF(-)	217	74 (34,1)	0,64 (0,36; 1,14)	ns
	BRAF(+)	74	33 (44,6)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie	BRAF(-)	217	75 (34,6)	1,25 (0,7; 2,21)*	ns
	BRAF(+)	74	22 (29,7)		
Mediana czasu do wystąpienia ORR m-cy. (zakres)	BRAF(-)	217	2,2 (1,6; 14,8)	-	-
	BRAF(+)	74	2,2 (1,7 (7,9)		
Mediana czasu	BRAF(-)	217	14,8 (1,4; 30,5)	-	-

trwania ORR, m-cy. (zakres)	BRAF(+)	74	11,1 (2,8; 27,6)
----------------------------------------	----------------	----	------------------

*Obliczona podstawie dostępnych danych. ^ OR - określa stosunek szansy wystąpienia danego zdarzenia w danej grupie do wystąpienia tego samego zdarzenia w innej porównywanej grupie. Za pomocą wskaźnika OR określamy zatem o ile większa bądź mniejsza jest szansa wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu do innej grupy.

Ns – nieistotny statystycznie.

Pomiędzy porównywanymi populacjami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie). Mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obu ocenianych grupach pacjentów wynosi 2,2 miesiąca. Wśród pacjentów BRAF(-) obserwowano nieznacznie wyższą niż wśród pacjentów BRAF(+) medianę czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (14,8 vs 11,1 miesiąca).

Wyniki omówione w badaniu wtórnym *Larkin 2015*, stanowią retrospektywną analizę 4 prób klinicznych (*Topalian 2014*, *NCT 01621490*, *Volchock 2013* oraz *Weber 2015*) pozwalają wnioskować, iż skuteczność oraz bezpieczeństwo niwolumabu w populacji dorosłych pacjentów, z nieoperacyjnym czerniakiem skóry w stopniu zaawansowania III/VI jest porównywalna, zarówno wśród pacjentów BRAF(+) oraz BRAF(-).

Należy podkreślić, iż niwolumab jest leczeniem skutecznym w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF, pomimo zastosowanego uprzednio leczenia inhibitorami BRAF u niniejszych pacjentów.

11.3.2. Analiza wpływu mutacji BRAF na skuteczność leczenia pembrolizumabem wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne *Robert 2015* [99] mające na celu porównanie efektywności klinicznej pembrolizumabu (PBZ) z ipilimumabem wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

W celu oceny wpływu mutacji BRAF na efektywność terapii pembrolizumabem przeprowadzono szczegółową analizę metodologii oraz efektów terapeutycznych wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Robert 2015* [99].

W niniejszej próbie klinicznej analizowano efektywność terapii pembrolizumabem w porównaniu do ipilimumabu (IPI), u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem skóry w III/IV stopniu zaawansowania. W badaniu uczestniczyli pacjenci zarówno z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF. U ponad 65% pacjentów, w każdej z ocenianych interwencji terapeutycznych (PBZ vs IPI) nie stosowano uprzednio terapii systemowej.

Ze względu na rodzaj oraz sposób przedstawienia danych w publikacji *Robert 2015*, wnioskowanie dotyczące korelacji pomiędzy obecnością statusu BRAF a efektywnością terapii pembrolizumabem, jak również ipilimumabem nie jest możliwe do przeprowadzenia.

11.3.3. Analiza wpływu mutacji BRAF na skuteczność leczenia IPI wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje (*Larkin 2015/CheckMate 067*, *Shahabi 2012*, *Postow 2005*), w których oceniano wpływ mutacji w genie BRAF na wystąpienie odpowiedzi na leczenie ipilimumabem.

11.3.3.1. Larkin 2015/CheckMate 067

Celem randomizowanego badania klinicznego *Larkin 2015/CheckMate 067* [95] jest analiza efektywności klinicznej NIVO vs IPI vs NIVO+IPI wśród 945 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania choroby, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej.

U 31,5% pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu stwierdzono mutację BRAF, 68,5% pacjentów uczestniczących w badaniu to populacja BRAF(-).

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia wolnego od objawów choroby wśród pacjentów leczonych ipilimumabem, w zależności od mutacji w genie BRAF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Przeżycie wolne od progresji choroby: BRAF(-) vs BRAF(+); (*Larkin 2015/CheckMate 067*)

Punkt końcowy	Populacja	Mediana [miesiące]	Różnica median [miesiące]	p
PFS	BRAF(-)	2,83	1,21	Brak danych
	BRAF(+)	4,04		

Wśród osób leczonych IPI uczestniczących w badaniu *Larkin 2015/CheckMate 067*, mediana PFS w populacji BRAF(+) wynosi 4,04 m-ca, wśród pacjentów z populacji BRAF(-) jest ona nieznacznie niższa i wynosi 2,83 m-ca. Uzyskane wyniki nie wskazują jednoznacznie na wystąpienie znaczących różnic w zakresie PFS w zależności od analizowanej populacji [BRAF(-) vs BRAF(+)].

Sposób przedstawienia danych w publikacji *Larkin 2015/CheckMate 067* uniemożliwia przeprowadzenie statystycznej agregacji wyników oraz wnioskowanie na temat istotności statystycznej uzyskanej różnicy pomiędzy populacją BRAF(-) vs BRAF(+).

11.3.3.2. Shahabi 2012 [97]

W retrospektywnym badaniu *Shahabi 2012* uczestniczyło 82 leczonych lub nieleczonych uprzednio pacjentów z czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania choroby.

Pod kątem obecności mutacji w genie BRAF analizowano 80 wycinków tkanek. W przypadku 50% wycinków tkanek potwierdzono mutację w genie BRAF, w przypadku pozostałych 50% analizowanych materiałów nie stwierdzono mutacji w genie BRAF.

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz trwałej kontroli choroby (ang. *durable disease control*) analizowano u 69 pacjentów.

Niniejsze badanie miało na celu ocenę trwałej kontroli choroby oraz odpowiedzi na leczenie w zależności od statusu mutacji BRAF. U pacjentów zakwalifikowanych do badania zastosowano IPI w dawce 3 lub 10 mg/kg, obejmującej 4 podania. Lek stosowano co 3 tygodnie.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie IPI, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Skuteczność kliniczna terapii IPI; BRAF(-) vs BRAF(+); (*Shahabi 2012*)

Odpowiedź na leczenie	Populacja	N	n (%)	OR [#] BRAF(-) vs BRAF(+) (95% CI)	p
Całkowita	BRAF(-)	1	1 (100)	7,39 (0,15; 372, 38) [^]	ns
	BRAF(+)		0 (0)		
Częściowa	BRAF(-)	6	3 (50)*	1 (0,06; 15,65)	ns

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

	BRAF(+)		3 (50)*		
Stabilizacja choroby	BRAF(-)	13	7 (54)*	1,36 (0,23; 8,26)	ns
	BRAF(+)		6 (46)*		
Progresja	BRAF(-)	41	20 (49)*	0,91 (0,35; 2,35)	ns
	BRAF(+)		21 (51)*		
Trwała kontrola choroby (ang. durable disease control)	BRAF(-)	48	24 (50)*	1,0 (0,42; 2,40)	ns
	BRAF(+)		24 (50)*		
Brak trwałej kontroli choroby (ang. non durable disease control)	BRAF(-)	10	6 (60)*	2,25 (0,28; 19,15)	ns
	BRAF(+)		4 (40)*		

*Obliczona podstawie dostępnych danych. ^ Obliczono metodą Peto. # OR- określa stosunek szansy wystąpienia danego zdarzenia w danej grupie do wystąpienia tego samego zdarzenia w innej porównywanej grupie. Za pomocą wskaźnika OR określamy zatem o ile większa bądź mniejsza jest szansa wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu do innej grupy.

Ns – nieistotny statystycznie.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby była porównywalna w obu ocenianych populacjach. Zastosowanie terapii IPI skutkowało trwałą kontrolą choroby u 50% pacjentów w grupie BRAF(+) oraz u 50% pacjentów BRAF(-). Brak trwałej kontroli objawów choroby obserwowano u 60% pacjentów zarówno w populacji BRAF(+), jak również 40% osób z BRAF(-).

Obliczone dla wszystkich ocenianych punktów końcowych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Przeprowadzone badanie pozwala wnioskować, iż skuteczność kliniczna ipilimumabu nie jest zależna od obecności mutacji w genie BRAF. Ipilimumab jest tak samo skuteczny, zarówno w populacji z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF.

11.3.3.1. Postow 2015 [98]

Pod kątem oceny wpływu mutacji BRAF na wystąpienie odpowiedzi na leczenie IPI, stosowanym w pierwszej linii leczenia, u pacjentów z czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania analizowano randomizowane badanie kliniczne *Postow 2015*.

U pacjentów zakwalifikowanych do badania, IPI stosowano w dawce 3 mg/kg (4 podania). Lek stosowano co 3 tygodnie, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie IPI, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Skuteczność kliniczna; BRAF(-) vs BRAF(+); (*Postow 2015*)

Odpowiedź na leczenie	Populacja	N	n (%)	OR [#] BRAF(-) vs BRAF(+) (95% CI)	p
Całkowita	BRAF(-)	37	0 (0)	Nie dotyczy	ns
	BRAF(+)	10	0 (0)		
Częściowa	BRAF(-)	37	4 (11)	1,09 (0,09; 59,62)	ns
	BRAF(+)	10	1 (10)		
Stabilizacja choroby	BRAF(-)	37	13 (35)	4,88 (0,55; 42,84)	ns
	BRAF(+)	10	1 (10)		
Progresja	BRAF(-)	37	15 (41)	0,29 (0,06; 1,31)	ns

	BRAF(+)	10	7 (70)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie	BRAF(-)	37	4 (11)	1,09 (0,11; 11,01)	ns
	BRAF(+)	10	1 (10)		

OR- określa nam stosunek szansy wystąpienia danego zdarzenia w danej grupie do wystąpienia tego samego zdarzenia w innej porównywanej grupie. Za pomocą wskaźnika OR określamy, zatem o ile większa bądź mniejsza jest szansa wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu do innej grupy.

Ns – nieistotny statystycznie.

Wśród pacjentów z nieleczonym wcześniej czerniakiem w stopniu zaawansowania III/IV nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie ipilimumabem, zarówno wśród pacjentów z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF.

11.3.4. Analiza wpływu mutacji BRAF na efektywność chemioterapii dakarbazyną (DTIC)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 2 badania kliniczne (*Birkeland 2013, Meckbach 2014*) analizujące wpływ mutacji BRAF na efektywność leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których zastosowano terapię dakarbazyną.

Dodatkowo autorzy niniejszego przeglądu, porównali krzywe przeżycia całkowitego pochodzące z dwóch randomizowanych badań klinicznych (*Robert 2014/CheckMate 066, Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3*), aby zobrazować wpływ mutacji genu BRAF na prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w populacji BRAF(+) oraz BRAF(-).

11.3.4.1. Meckbach 2014 [101]

W publikacji *Meckbach 2014* szczegółowej analizie poddano czynniki kliniczne oraz demograficzne mogące istotnie wpływać na przeżycie całkowite w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Dane pacjentów pochodzą z Centralnego Rejestru Czerniaków prowadzonego w Niemczech (CMMR).

Do badania *Meckbach 2014* zakwalifikowano 319 pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania, u których w pierwszej linii leczenia w latach 2000-2010 zastosowano chemioterapię dakarbazyną lub temozolomidem. Należy podkreślić, iż dakarbazyna była stosowana u 66,5% pacjentów, natomiast temozolomid u 33,5% pacjentów.

U 219 spośród 319 pacjentów przeprowadzono ocenę histopatologiczną wycinków tkanek utrwalonych w formalinie, zatopionych w bloczkach parafinowych.

Wśród analizowanych przez autorów badania *Meckbach 2014* czynników prognostycznych w populacji pacjentów z czerniakiem skóry w IV stopniu zaawansowania były: wiek, płeć, lokalizacja przerzutów odległych, obecność przerzutów do mózgu, stężenie LDH, oraz stosowane leczenie systemowe.

W niniejszej próbie klinicznej oceniano wpływ powyższych czynników na przeżycie całkowite podczas rocznego okresu obserwacji.

Analizowane w badaniu czynniki prognostyczne oraz ich wpływ na przeżycie całkowite w analizowanej populacji pacjentów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Czynniki prognostyczne oraz ich wpływ na przeżycie całkowite; BRAF(+) vs BRAF(-); (Meckbach 2014)

Charakterystyka populacji		Obecność mutacji	Odsetek pacjentów (%)	1-roczone OS [% (95% CI)]	p
Mutacja BRAF		BRAF(+)	41,4	43,5 (33,1; 53,9)	0,966
		BRAF(-)	58,6	43,5 (34,7; 52,3)	
Płeć	mężczyźni	BRAF(+)	62,9	39,2 (30,4; 48,0)	0,071
		BRAF(-)	50,0		
	kobiety	BRAF(+)	37,1	48,9 (38,7; 59,0)	
		BRAF(-)	50,0		
Wiek pacjentów (lat)	< 50 lat	BRAF(+)	31,5	39,7 (25,5; 53,8)	0,938
		BRAF(-)	15,1		
	50-59	BRAF(+)	23,6	45,4 (30,0; 60,8)	
		BRAF(-)	15,9		
	60-69	BRAF(+)	20,2	45,2 (31,5; 58,9)	
		BRAF(-)	27,0		
	≥ 70	BRAF(+)	24,7	43,6 (32,3; 54,9)	
		BRAF(-)	42,1		
Zastosowane leczenie	DTIC	BRAF(+)	56,2	46,3 (38,1; 54,5)	0,146
		BRAF(-)	73,8		
	TMZ	BRAF(+)	43,8	37,8 (26,4; 49,2)	
		BRAF(-)	26,2		
Stężenie LDH	Podwyższone	BRAF(+)	30,4	23,7 (12,9; 34,4)	< 0,001
		BRAF(-)	33,9		
	Prawidłowe	BRAF(+)	69,6	49,1 (40,5; 57,7)	
		BRAF(-)	66,1		
Przerzuty do mózgu	Tak	BRAF(+)	24,7	23,7 (12,9; 34,4)	< 0,001
		BRAF(-)	18,3		
	Nie	BRAF(+)	75,3	49,1 (40,5; 57,7)	
		BRAF(-)	81,7		
Lokalizacja przerzutów odległych	Tkanki miękkie	BRAF(+)	11,2	59,5 (41,0; 78,0)	< 0,001
		BRAF(-)	14,3		
	Płuca	BRAF(+)	34,8	49,2 (36,4; 61,6)	
		BRAF(-)	22,2		
	Trzewia	BRAF(+)	53,9	37,4 (29,0; 45,8)	
		BRAF(-)	63,5		

Po przeprowadzeniu stratyfikacji pacjentów ze względu na obecność mutacji BRAF, wykazano, iż cechą szczególną czerniaków BRAF(+) jest młodszy wiek pacjenta w chwili rozpoznania choroby. Odsetek pacjentów poniżej 50 roku życia w populacji BRAF(+) wynosi 31,5% w porównaniu do 15,1% pacjentów w grupie BRAF (-). Ponadto wśród pacjentów BRAF(+) odsetek pacjentów stosujących temozolomid był wyższy

w porównaniu z grupą kontrolną (43,8% vs 26,2%). Uzyskane pomiędzy grupami różnice są istotne statystycznie. W przypadku pozostałych ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych uzyskane pomiędzy ocenianymi populacjami pacjentów różnice nie są znamienne statystycznie.

W oparciu o uzyskane w badaniu wyniki, należy wnioskować, iż obecność mutacji BRAF nie wpływa na przeżycie całkowite podczas rocznego okresu obserwacji ($p=0,966$), jak również OS w zależności od wieku ($p=0,938$) i płci pacjentów ($p=0,071$) oraz stosowanej terapii (DTIC vs TMZ, $p=0,1460$).

Lepszym rokowaniem w kontekście przeżycia całkowitego charakteryzują się pacjenci, u których przerzuty odległe zlokalizowane są w tkankach miękkich; roczne OS= 59,5% (95% CI: 41,0; 78,0).

Przeprowadzona przez autorów badania *Meckbach 2014* analiza wykazała, iż do czynników istotnie statystycznie wpływających na przeżycie całkowite podczas rocznego okresu obserwacji są przerzuty do mózgu, oraz podwyższone stężenie LDH, skutkując gorszym rokowaniem zarówno wśród pacjentów z mutacją, jak również bez mutacji BRAF ($p<0,001$).

Zarówno wśród pacjentów z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF, roczne przeżycie pacjentów wynosi 43,5%. W związku z powyższym należy wnioskować o braku różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu podczas rocznej terapii DTIC lub TMZ wśród pacjentów BRAF(+) oraz BRAF(-) [$p=0,966$]. Obecność przerzutów do mózgu oraz podwyższone stężenie LDH są jedynymi czynnikami wpływającymi na rokowanie pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania choroby, bez względu na status mutacji BRAF.

11.3.4.2. *Birkeland 2013* [100]

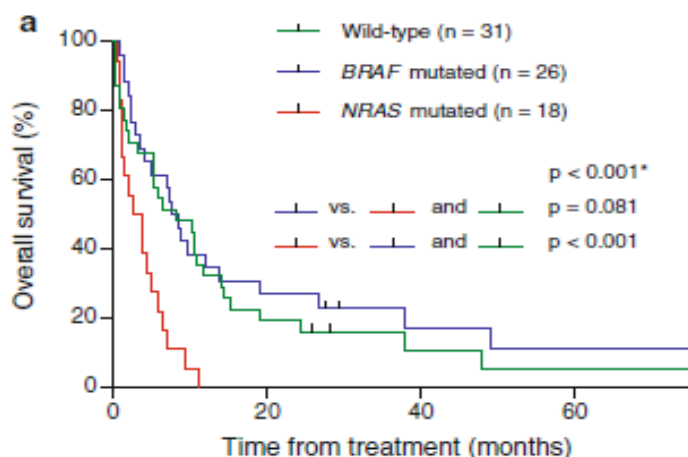
Celem prospektywnego badania *Birkeland 2013* była przede wszystkim ocena ekspresji, a nie mutacji genu BRAF na leczenie dakarbazyką. W związku z powyższym, analizowane badanie w ograniczony sposób przedstawia dane dotyczące wpływu mutacji w genie BRAF na przeżycie całkowite pacjentów leczonych dakarbazyką.

Do badania zakwalifikowano pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem. Aż 97% chorych uczestniczących w badaniu to pacjenci z IV stopniem zaawansowania nowotworu.

Chemioterapię DTIC w dawce 800-1000 mg/m² stosowano, co trzy tygodnie.

Krzywe przeżycia całkowitego przedstawione w badaniu *Birkeland 2013*, w zależności od statusu mutacji BRAF(+) vs BRAF(-) i NRAS przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego: BRAF(+) vs BRAF(-) i NRAS; (*Birkeland 2013*)



Analizując w oparciu o powyżej zobrazowane dane, wartość predykcyjną mutacji BRAF na przeżycie całkowite wśród pacjentów leczonych dakarbazyną należy wziąć pod uwagę, że obecność mutacji BRAF i NRAS wzajemnie się wyklucza. W związku, z czym analizujemy tylko 2 populacje pacjentów tj. BRAF(+) i BRAF(-) zawierająca chorych NRAS i chorych bez żadnej mutacji.

Autorzy badania *Birkeland 2013* wykazali, że nie ma znamiennej statystycznie różnicy w całkowitym przeżyciu u chorych leczonych dakarbazyną pomiędzy grupą z obecnością mutacji BRAF i grupą bez mutacji BRAF (brak jakiegokolwiek mutacji lub tylko mutacja NRAS); $p=0,081$.

11.3.4.3. Analiza krzywej przeżycia dla terapii dakarbazyną (DTIC)

W celu oceny wpływu leczenia dakarbazyną na przeżycie całkowite w zależności od mutacji w genie BRAF, porównano dane pochodzące z 2 randomizowanych badań klinicznych *Robert 2014/CheckMate 066 vs Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3*.

Populacje pacjentów leczonych DTIC w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* oraz *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3*, będą stanowić grupę referencyjną dla porównania pośredniego NIVO vs WEM.

Populację pacjentów w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, wcześniej nieleczonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych III/IV stopnia, bez mutacji w genie BRAF [BRAF(-)].

Populacje pacjentów w badaniu *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* stanowili pacjenci z nieoperacyjnym, wcześniej nieleczonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)].

Charakterystykę wyjściową populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu *Robert 2014 vs BRIM-3*, u których stosowano DTIC

Cecha		DTIC	
		> Robert 2014	> BRIM-3
Liczebność, N		208	338
Mediana wieku pacjentów (zakres)		66 (26; 87)	52 (17; 86)
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	125 (60,1)	181 (54)
	0	121 (58,2)	230 (68)
Stan sprawności wg ECOG	1	84 (40,4)	108 (32)
	2	3 (1,4)	-
	M1c	127 (61,1)	220 (65)
Występowanie przerzutów, n (%)	M0, M1a, M1b	81 (38,9)	105 (31)
	Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	125 (60,1)
> górnej granicy normy		74 (35,6)	196 (58)

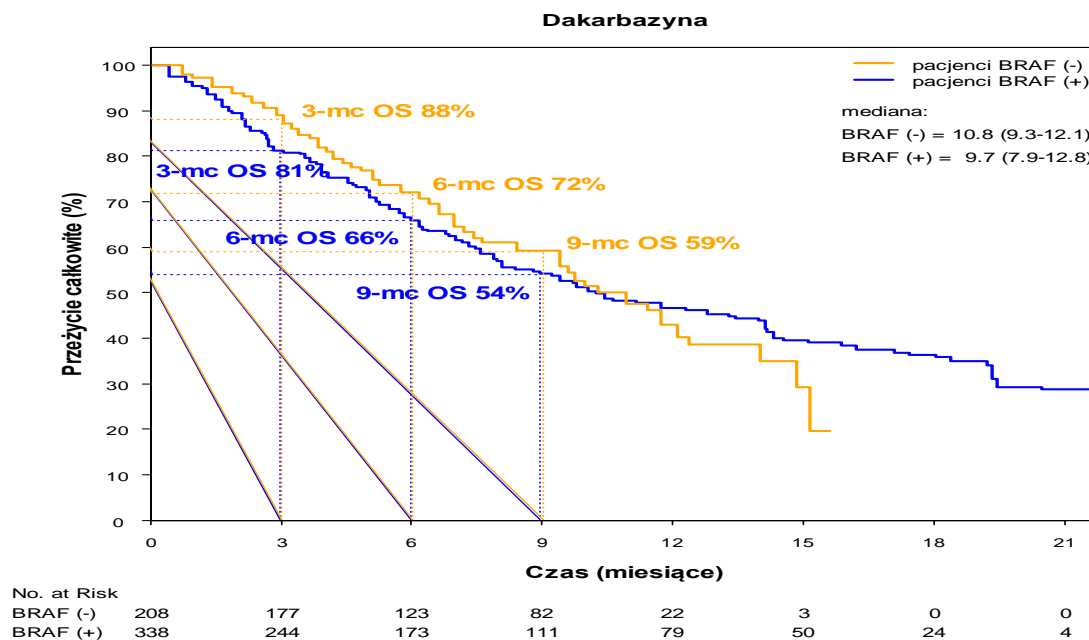
W populacji pacjentów bez mutacji w genie BRAF [BRAF(-)] obserwowano niższy w porównaniu z populacją BRAF(+) odsetek pacjentów w bardzo dobrym stanie zdrowia, pozwalającym na samodzielne wykonywanie codziennych czynności (58,2% vs 68%). W populacji BRAF(-) obserwowano wyższe odsetki pacjentów z umiejscowieniem przerzutów M1a i M1b.

Wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF obserwowano wyższy odsetek pacjentów podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej w porównaniu z populacją BRAF(-), co może przełożyć się na skuteczność leczenia

DTIC. Porównywane grupy pacjentów są zbliżone pod względem pozostałych analizowanych czynników demograficznych oraz klinicznych.

Krzywe przeżycia w obu populacjach pacjentów przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 6. Krzywe przeżycia w populacji BRAF(+) vs BRAF(-) [Robert 2014, BRIM-3]



W obu porównywanych populacjach pacjentów z zaawansowanym czerniakiem [BRAF(-) vs BRAF(+)] obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, którzy przeżyli podczas 3, 6 i 9 miesięcy leczenia.

Mediany przeżycia całkowitego zarówno wśród pacjentów bez mutacji, jak również z mutacją w genie BRAF były porównywalne (10,8 m-ca vs 9,7 m-ca). Ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacji Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3 oszacowania wartości testu log-rank dla przeżycia całkowitego nie było możliwe do przeprowadzenia.

Należy podkreślić, iż oszacowania dla parametru OS zostały oparte na danych odczytanych z wykresu, co może się wiązać z prawdopodobieństwem wystąpienia błędu odczytu. Ponadto, populacje pacjentów, które zostały ze sobą porównane pochodzą z dwóch różnych badań klinicznych. Porównywane populacje nie zostały dobrane w procesie randomizacji, co wiąże się z wystąpieniem błędu selekcji. W związku z powyższym uzyskane wyniki mają raczej charakter obserwacyjny.

11.3.4.4. Podsumowanie

Z przeprowadzonej analizy wynika, że obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowi kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (**ograniczona wartość prognostyczna**).

Ponadto, analiza krzywych przeżycia dla dakarbazyny w badaniach *Robert 2014/CheckMate 066* i *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3*, odpowiednio u chorych BRAF(-) i BRAF(+) wskazuje na ograniczoną wartość prognostyczną mutacji BRAF i uzasadnia wykorzystanie dakarbazyny jako wspólnego komparatora. Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej leków immunoonkologicznych (NIVO, NIVO+IPI, IPI) pozwalają wnioskować, iż wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

Zasadność niniejszego podejścia została poparta przez ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem czerniak w Polsce. W opinii ekspertów niwolumabu jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF. Ponadto, przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF są uzasadnione i w pełni akceptowalne [104, 105].

W związku z powyższym można wnioskować o zasadności metodologii porównania pośredniego NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF. Ponadto, niniejsza metodologia, przyjęta dla porównania pośredniego została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG.

12. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

12.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji jaką jest niwolumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [106] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumabu) w monoterapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 24 sierpnia 2015 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

12.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [106] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [107, 108] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) – Opdivo®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak – *European Medicines Agency* [109], *Food and Drug Administration* [110] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [111].

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

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo[®]

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Opdivo[®].

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

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

Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo[®] w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [112]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych		+		
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z wlewem dożylnym		+		
	Reakcja anafilaktyczna ^a , nadwrażliwość ^a			+	
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia		+		
	Niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa, cukrzyca			+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia, zmniejszenie apetytu		+		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy		+		
	Zespół Guillain-Barre, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego ^a , neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)			+	
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka			+	
Zaburzenia serca	Arytmia (w tym arytmia komorowa) ^b			+	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie		+		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc, duszności, kaszel		+		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	+			
	Zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie		+		
	Zapalenie trzustki			+	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^c , świąd	+			
	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie		+		
	Rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty			+	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe ^d , bóle stawów		+		
Zaburzenia nerek i dróg żółciowych	Kanalikowo-śródmieższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek			+	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	+			
	Gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)		+		
Badania diagnostyczne ^e	Zwiększenie aktywności AspAT i AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	+			
	Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, neutropenia ^e		+		

^a zaobserwowane w badaniach poza zakończonymi badaniami klinicznymi fazy 3 dotyczącymi czerniaka (CA209066 i CA209037).

^b częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumabu niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF.

^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę: grudkowo-plamistą, rumieniową, świądową, okołomieszkową, plamistą, grudkową, krostkową, pęcherzykową, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry oraz złuszczone zapalenie skóry.

^d Bóle mięśniowo-szkieletowe są to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, kości bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle szczęki, bóle kręgosłupa.

^e Częstość odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie niwolumabem jest związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Należy stale monitorować pacjentów, ponieważ niniejsze zdarzenia niepożądane mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia niwolumabem lub po jego zakończeniu. W przypadku zdarzeń niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zdarzenia niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami, w celu leczenia zdarzenia niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu zdarzenia niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu

Niwolumab (Opdivo[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Immunosupresja systemowa

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo[®] u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczących różnic dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (< 65 lat). Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenie czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo[®] u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo[®] u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo[®] u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu

Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

12.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [106] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [107, 108] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>) [110], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/) [109] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [111], w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych na dzień 24.08.2015 r.

Na stronach FDA i URPLWMIpB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Opdivo®.

W oparciu o informacje uwzględnione w dokumencie EPAR, dostępnym na stronie EMA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem należały: zmęczenie, świąd, nudności, biegunka, wysypka. Leczenie niwolumabem związane jest z immunologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z mechanizmem działania leku takimi jak: endokrynopatia, biegunka/ zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie płuc, zapalenie nerek oraz wysypka. Należy podkreślić, iż immunologiczne zdarzenia niepożądane związane z działaniem leku nie są w pełni zbadane. Tak więc, działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rekomenduje dalszą ocenę immunogenności i wpływu mechanizmu działania niwolumabu na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii.

CHMP, uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Opdivo® przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE [113].

Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie leku (PSUR), zostanie przygotowany po upływie 6 miesięcy od daty dopuszczenia preparatu do obrotu.

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

Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa zdecydowano się włączyć badania kliniczne oceniające zależność pomiędzy stosowaną dawką niwolumabu a częstością występowania zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem dawki zarejestrowanej czyli 3mg/kg oraz wyższej czyli 10 mg/kg w populacji pacjentów z czerniakiem.

Ze względu na fakt, iż niwolumab jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego czerniaka, ale również w wielu innych wskazaniach onkologicznych, autorzy przeglądu postanowili przeanalizować bezpieczeństwo NIVO, stosowanego w różnych dawkach, w różnych populacjach pacjentów onkologicznych ogółem, w tym wśród pacjentów z czerniakiem. Włączeniu do przeglądu podlegały badania, w których spośród wszystkich analizowanych pacjentów onkologicznych, co najmniej 30% stanowili pacjenci z czerniakiem.

Dodatkowo, do poszerzonej oceny bezpieczeństwa zdecydowano się włączyć badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią, która może być stosowana w docelowej populacji pacjentów, jednak nie stanowi ona odpowiedniego komparatora dla niwolumabu. Ponadto, do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne, niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, porównujące bezpieczeństwo stosowania niwolumabu z ipilimumabem, w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania kliniczne, niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, analizujące:

- Bezpieczeństwo różnych dawek niwolumabu w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (badanie CA 209-003, którego najbardziej aktualne wyniki przedstawiono w publikacji *Topalian 2014* oraz prezentacji [119, [redacted]]);
- Bezpieczeństwo różnych dawek niwolumabu wśród pacjentów z różnym typem nowotworu, w tym z czerniakiem (badanie CA 209-003, którego najbardziej aktualne wyniki przedstawiono w publikacji *Topalian 2012*, oraz abstrakcie konferencyjnym *Topalian 2012*) [121, 122];

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

- Bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w dawce 3mg/kg w porównaniu z chemioterapią opartą na dakarbazynie lub karboplatynie w połączeniu z paklitakselem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (Weber 2105/ CheckMate 037) [114, 115,116,117,118].
- Bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (Larkin 2015/CheckMate 067) [123].

Warto podkreślić, że wyniki opisane w publikacjach *Topalian 2014* i [REDACTED] oraz *Topalian 2012* (publikacja pełnotekstowa i abstrakt konferencyjny) dotyczą tego samego badania - CA 209-003.

12.5.1. Bezpieczeństwo niwolumabu w oparciu o wyniki badania CA 209-003

12.5.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno opublikowane, nierandomizowane badania kliniczne I fazy CA209-003 (NCT 00730639), którego najbardziej aktualne wyniki przedstawiono w publikacji *Topalian 2012* (i abstrakt konferencyjny *Topalian 2012*) oraz *Topalian 2014* [REDACTED].

W publikacji *Topalian 2014*, uwzględniono wyniki dotyczące efektywności leczenia niwolumabu stosowanego w dawkach 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 oraz 10 mg/kg w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

W publikacji *Topalian 2012* przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w dawkach 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 oraz 10 mg/kg w populacji pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, w tym z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, nowotworem płuc oraz nowotworem nerek.

12.5.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu CA 209-003 przedstawione w publikacji *Topalian 2012* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania CA209-003

Kryteria włączenia	CA 209-003 (IIIB)
Kryteria włączenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona zaawansowana choroba nowotworowa; • Pacjenci ≥ 18 roku życia; • Co najmniej jedna stosowana wcześniej terapia systemowa; • Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2 punktu; • Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RESIST 1.0.; • Prawidłowe wyniki badania krwi; • Prawidłowa czynność wątroby, nerek; • Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu; • Pacjenci z potwierdzonymi w wywiadzie chorobami autoimmunologicznymi; • Wcześniejsze leczenie min. anty-CTLA-4, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2; • HIV, WZW B lub C.

Kryteria włączenia pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CA209-003

Cecha		CA 209-003 (IIIB)	
		Populacja ogółem*	Zaawansowany czerniak**
Liczebność, N		296	107
Mediana wieku pacjentów (zakres)		63 (29;85)	61 (29;85)
Płeć pacjentów, n (%)	Mężczyźni	195 (66)	72 (67)
	Kobiety	101 (34)	35 (33)
Typ nowotworu, n (%)	Czerniak	104 (35)	-
	Nowotwór płuc	122 (41)	-
	Nowotwór nerki	47 (39)	-
	Nowotwór prostaty	73 (60)	-
	Nowotwór jelita grubego	2 (2)	-
Stan sprawności wg ECOG	0	128 (43)	68 (64)
	1	158 (53)	36 (34)
	2	7 (2)	3 (3)
	Nie określono	3 (1)	-
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	1	71 (24)	40 (43)
	2	79 (27)	39 (36)
	3	54 (18)	18 (17)
	≥4	86 (29)	9 (8)
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	chemioterapia	238 (80)	70 (65)
	chirurgia	235 (80)	-
	radioterapia	144 (49)	46 (43)
	leczenie hormonalne, immunologiczne, terapia biologiczna	132 (45)	-

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Cecha		CA 209-003 (IIIB)	
		Populacja ogółem*	Zaawansowany czerniak**
	Immunoterapia	-	69 (65)
	Terapia interleukiną-2	-	49 (46)
	Inhibitory BRAF	-	5 (5)
	Inne	35 (12)	10 (9)

*Populacja pacjentów leczonych ogółem, bez względu na typ nowotworu oraz dawkowanie niwolumabu (Topalian 2012). ** Populacja pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (Topalian 2014).

12.5.1.3. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu CA209-003

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIVO	<p>Niwolumab w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 0,1 mg/kg; ➤ 0,3 mg/kg; ➤ 1,0 mg/kg; ➤ 3,0mg/kg; ➤ 10,0 mg/kg; <p>Zastosowano różne dawki NIVO, w zależności od typu nowotworu.</p>	<p>Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie stosowano do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie, progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Leczenie kontynuowano do 96 tygodni (12 cykli).</p>

12.5.1.4. Populacja z zaawansowanym czerniakiem

Bezpieczeństwo różnych dawek niwolumabu w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem analizowano w oparciu o wyniki badania CA 209-003, przedstawione w publikacji Topalian 2014 oraz

W publikacji Topalian 2014, uwzględniono wyniki dotyczące efektywności leczenia niwolumabu stosowanego w dawkach 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 oraz 10 mg/kg. Mając na uwadze wyniki przedstawione w badaniu CA 209-003, autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa niwolumabu w zarejestrowanej dawce czyli 3,0 mg/kg w porównaniu z najwyższą uwzględnioną w publikacji Topalian 2014 dawką leku tj. 10 mg/kg, w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Celem niniejszego porównania jest wykazanie związku, bądź jego braku pomiędzy wysokością dawki, a toksycznością leku wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacji Topalian 2014, w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i układem odpornościowym wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie, z uwzględnieniem wszystkich stosowanych w badaniu dawek niwolumabu. W ocenie powyższego punktu końcowego przedstawiono dane uwzględnione w publikacji Topalian 2014 (dane pochodzące z marca 2013 roku).

12.5.1.4.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analizowano zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w kohorcie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Tabela 71. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (CA209-003)

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem [^]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	15 (88,2)	3,21 (0,55; 18,64)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	14 (70,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	6 (35,3)	1,64 (0,40; 6,76)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	5 (25,0)			
Zaburzenia ogółem							
Zmęczenie	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	8 (47,12)	3,56 (0,83; 15,18)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	4 (20,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Wysypka	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	0,53 (0,008; 3,35)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	4 (20,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Świąd	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	3 (17,6)	1,93 (0,28; 13,16)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Bielactwo	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	9,38 (0,56; 157,44)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Wysypka trądzikopodobna	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	3 (17,6)	10,02 (0,97; 103,65)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem [^]		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	III-IV	NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Nadwrażliwość na światło	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	9,38 (0,56; 157,44)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0(0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Zaburzenia żołądka i jelit							
Biegunka	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	0,53 (0,08; 3,35)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	4 920,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	0,15 (0,009; 2,50)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)			
Nudności	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	3 (17,6)	1,93 (0,28; 13,16)	-	Wysokie
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	0,16 (0,003; 8,03)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	1 (0,5)			
Ból brzucha	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	1 (5,9)	0,56 (0,05; 6,81)	-	Wysypka
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	1 (5,9)	1,19 (0,07; 20,54)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	1 (5,0)			
Suchość w ustach	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	1 (5,9)	1,19 (0,07; 20,54)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	1 (5,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Wymioty	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	1 (5,9)	0,56 (0,05; 6,81)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	0,16 (0,003; 8,03)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	1 (5,0)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zmniejszenie apetytu	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	1,20 (0,15; 9,57)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)			

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem [^]		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0(0)			
Hipofosfatemia	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	9,38 (0,56; 157,44)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0(0)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Limfopenia	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	3 (17,6)	10,02 (0,97; 103,65)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	2 (11,8)	9,38 (0,56; 157,44)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
Inne							
Spadek masy ciała	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	3 (17,6)	10,02 (0,97; 103,65)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0(0)			
Zaburzenia endokrynologiczne							
Niedoczynność tarczycy	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	1 (5,9)	0,56 (0,05; 6,81)	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	0,16 (0,003; 8,03)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	1 (5)			
Zdarzenia związane z podaniem leku							
Reakcje w miejscu podania	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	3 (17,6)	10,02 (0,97; 103,65)*	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0 (0)			
	Stopień III-IV	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)	-	-	Wysoka
		NIVO 10 mg/kg	20	0(0)			
Zaburzenia naczyniowe							
Niedociśnienie	Stopień I-IV	NIVO 3 mg/kg	17	1 (5,9)	0,56 (0,005; 6,81)	-	Wysoka

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem [^]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	NIVO 10 mg/kg	20	2 (10,0)	-	-	Wysoka
	Stopień III-IV					
	NIVO 3 mg/kg	17	0 (0)			
	NIVO 10 mg/kg	20	0(0)			

*Obliczono metodą Peto. **Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki pochodzą z publikacji *Topalian 2014*.

Wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, niwolumab stosowany w zarejestrowanej dawce wynoszącej 3,0 mg/kg, jak również znacznie wyższej dawce wynoszącej 10,0 mg/kg jest tak samo bezpieczny w zakresie wszystkich analizowanych powyżej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W związku z powyższym można wnioskować o braku związku pomiędzy wielkością dawki niwolumabu, a częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

12.5.1.4.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym

Autorzy badania CA-209-003 analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, których etiologia potencjalnie była związana z układem odpornościowym.

Analizie poddano wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które występowały u $\geq 1\%$ pacjentów w kohorcie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem przedstawiono łącznie, bez względu na stosowaną dawkę leku.

Tabela 72. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (CA209-003)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem immunologicznym* ^{&}	N=107	
	Stopień I-IV	Stopień III-IV
	n (%)	
Ogółem	58 (54,2)	5 (4,7)
Zanurzenia skóry i tkanki podskórnej[^]		
Ogółem	38 (35,5)	0 (0)
Wysypka	25 (23,4)	0 (0)
Świąd	14 (13,1)	0 (0)
Nadwrażliwość na światło	4 (3,7)	0 (0)
Wysypka grudkowo-plamista	3 (2,8)	0 (0)
Swędząca wysypka	3 (2,8)	0 (0)
Rumień	2 (1,9)	0 (0)
Wysypka złuszczająca się na ciele	3 (2,8)	0 (0)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenia niepożądane z leczeniem immunologicznym* ^{&} i związane z układem	N=107	
	Stopień I-IV	Stopień III-IV
Wysypka uogólniona	3 (2,8)	0 (0)
Pokrzywka	3 (2,8)	0 (0)
Zaburzenia żołądka i jelit[^]		
Ogółem	19 (17,8)	2 (1,9)
Biegunka	19 (17,8)	2 (1,9)
Zapalenie jelita grubego	2 (1,9)	1 (0,9)
Endokrynopatie[^]		
Ogółem	14 (13,1)	2 (1,9)
Wzrost hormonu stymulującego pracę tarczycy	6 (5,6)	1 (0,9)
Niedoczynność tarczycy	6 (5,6)	1 (0,9)
Nadczynność tarczycy	2 (1,9)	0 (0)
Zaburzenia wątroby[^]		
Ogółem	7 (6,5)	1 (0,9)
Zwiększona aktywność ALT	5 (4,7)	0 (0)
Zwiększona aktywność AspAT	4 (3,7)	0 (0)
Zdarzenia związane z zastosowaniem leku		
Reakcje w miejscu podania	6 (5,6)	0 (0)
Zaburzenia układu oddechowego		
Ogółem	4 (3,7)	0 (0)
Zmiany naciekowe w płucach	2 (1,9)	0 (0)
Zapalenie płuc	2 (1,9)	0 (0)
Zaburzenia nerek		
Ogółem	2 (1,9)	1 (0,9)
Niewydolność nerek	2 (1,9)	0 (0)

[^]Liczba raportowanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramach narządów i układów może być wyższa od liczby zdarzeń niepożądanych występujących w danych kategoriach, ponieważ pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane zostali uwzględnieni w ocenie każdego zdarzenia niepożądanego, ale tylko raz w ramach danej kategorii układów i narządów. * Wyniki pochodzą z publikacji Topalian 2014. [&] Jakość wyników zgodnie z GRADE-wysoka.

Wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych ogółem, związanych z leczeniem i układem odpornościowym, bez względu na zastosowaną dawkę NIVO, to zdarzenia

o łagodnym oraz umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania niniejszego punktu końcowego w III-IV stopniu nasilenia jest niska i wynosi 4,7%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem i układem odpornościowym należały zaburzenia skóry i tkanki podskórnej takie jak wysypka-23,4% oraz świąd-13,1%, jak również zaburzenia żołądka i jelit (biegunka-17,8%).

12.5.1.5. Populacja pacjentów z różnymi typami nowotworu

W publikacji *Topalian 2012* przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w dawkach 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 oraz 10 mg/kg w populacji pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, w tym z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, nowotworem płuc oraz nowotworem nerek.

Analizę bezpieczeństwa niwolumabu wśród pacjentów z różnymi typami nowotworów przedstawiono łącznie, z uwzględnieniem wszystkich stosowanych w badaniu dawek niwolumabu (*Topalian 2012*).

W analizę bezpieczeństwa uwzględniono dane z badania CA 209-003, którego wyniki przedstawiono w publikacji *Topalian 2012* (dane pochodzące z lutego 2012 roku), oraz abstrakcie konferencyjnym *Topalian 2012* (dane pochodzące z lipca 2012 roku).

12.5.1.5.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ocenę bezpieczeństwa w różnych populacjach pacjentów przeprowadzono wśród pacjentów leczonych niwolumabem, bez względu na stosowaną dawkę leku.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Tabela 73. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (CA209-003)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ^{&}	N=296*		N=304**	
	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV
	n (%)		n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	207 (70)	41 (14)	220 (72)	45 (15)
Zaburzenia ogółem				
Zmęczenie	72 (24)	5 (2)	78 (26)	5 (2)
Gorączka	16 (5)	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	36 (12)	-	41 (14)	0 (0)
Świąd	28 (10)	1 (0,3)	31 (10)	1 (0,3)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	33 (11)	3 (1)	36 (12)	3 (1)
Nudności	24 (8)	1 (0,3)	-	-

*Dane pochodzące z publikacji *Topalian 2012* (dane pochodzące z lutego 2012). **Dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego *Topalian 2012* (dane pochodzące z lipca 2012). [&] Jakość wyników zgodnie z GRADE-wysoka.

Wśród pacjentów z różnymi typami nowotworów, stosujących niwolumabu w dawce od 0,1 do 10 mg/kg (w zależności od typu nowotworu) do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu I-IV należały zmęczenie (24-26%), wysypka (12-14%), świąd (10%), oraz biegunka (11-12%). Zdecydowana większość występujących zdarzeń niepożądanych to zdarzenie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

12.5.1.5.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego występujące u $\geq 1\%$ pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów (CA209-003)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym ^{&}	N=296		N=304	
	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV
	n (%)		n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	122 (41)	18 (6)	138 (45)	18 (6)
Zaburzenia układu oddechowego				
<i>Zapalenie płuc</i>	9 (3)	3 (1)	10 (3)	3 (1)
<i>Katar sienny</i>	4 (1)	0 (0)	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Biegunka</i>	33 (11)	3 (1)	36 (12)	3 (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Wysypka</i>	36 (12)	0 (0)	41 (14)	0 (0)
<i>Świąd</i>	28 (9)	1 (<1)	31 (10)	1 (0,3)
<i>Bielactwo</i>	8 (3)	0 (0)	9 (3)	0 (0)
<i>Swędząca wysypka</i>	6 (2)	0 (0)	-	-
<i>Pokrzywka</i>	5 (2)	0 (0)	-	-
<i>Łysienie</i>	4 (1)	0 (0)	-	-
<i>Hipopigmentacja</i>	3 (1)	0 (0)	-	-
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych				
<i>Zwiększona aktywność ALT</i>	11 (4)	2 (1)	13 (4)	2 (1)
<i>Wzrost hormonu stymulującego pracę tarczycy (TSH)</i>	9 (3)	1 (<1)	11 (4)	1 (0,3)
<i>Zwiększona aktywność AspAT</i>	8 (3)	2 (1)	11 (4)	2 (1)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym ^{&}	N=296		N=304	
	Stopień I-IV	Stopień III-IV	Stopień I-IV	Stopień III-IV
	n (%)		n (%)	
Zaburzenia endokrynologiczne				
Niedoczynność tarczycy	7 (2)	1 (<1)	-	-
Nadczynność tarczycy	3 (1)	1 (<1)	-	-
Zdarzenia związane z zastosowaniem leku				
Reakcje w miejscu podania	9 (3)	1 (<1)	8 (3)	0 (0)

[&] Jakość wyników zgodnie z GRADE-wysoka.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i układem immunologicznym, wśród pacjentów z różnymi typami nowotworów, bez względu na stosowaną dawkę niwolumabu należały: wysypka, świąd oraz biegunka.

12.5.2. Bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z chemioterapią

12.5.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z chemioterapią opartą na dakarbazynie lub karboplatynie w połączeniu z paklitaksemem, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem.

Pomiędzy 21 grudnia 2012 roku a 10 stycznia 2014 roku spośród 631 osób, które przeszły przez etap skryningowy, 405 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania poddano randomizacji. Wyniki dla pierwotnej analizy (ang. *primary analysis*) dla ORR objęły okres (mediana) 8,4 miesiąca. Pacjenci leczenia NIVO otrzymywali go średnio przez 5,3 miesiąca (95% CI: 3,3; 6,5), podczas gdy chorzy otrzymujących chemioterapię (DTIC lub CBDCA + PAKL) leczeni nią byli przez średnio 2,0 miesiąca (95% CI: 1,6; 2,9). Należy zaznaczyć, że w przypadku przeżycia całkowitego wyniki pochodzą z analizy przejściowej (ang. *interim*) – ostateczne wyniki dla tego punktu końcowego przewidziane są na koniec 2015 roku

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zaczerpnięto w pierwszej kolejności z publikacji pełnotekstowej *Weber 2015* [114] oraz suplementu do niej [115], a w przypadku gdy w wymienionych publikacjach nie odnaleziono wyników uzyskanych w poszczególnych grupach w zakresie któregoś z ocenianych w ramach niniejszej analizy punktów końcowych, danych tych poszukiwano w pozostałych referencjach do uwzględnionego badania tj. raportów z badania dostarczonych przez

██████████ oraz danych z raportu EMA dostarczonych przez Zamawiającego (*Assessment report OPDIVO, EMA/CHMP/76688/2015* [113] Na stronie rejestru badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) nie zamieszczono żadnych wyników liczbowych dotyczących badania *Weber 2015*, a jedynie przedstawiono opis protokołu badania [118] (z tej publikacji nie korzystano przy opisywaniu badania *Weber 2015*).

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Charakterystykę badania CA 209-037, przedstawionego w publikacji Weber 2015 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego: NIVO vs chemioterapia oparta na DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Parametr	Weber 2015 (IIA)
Podtyp badania	IIA
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 90 ośrodków w 14 krajach (USA, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Holandia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Dania, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania).
Typ badania	RCT III fazy, otwarte (ang. <i>open-label</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych.
Metodyka	<p>TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja blokowa w proporcji 2: 1, z wykorzystaniem systemu IVRS; • Opakowania testowanego leku zostały oznakowane unikalnym kodem, odpowiadającym kodowi wygenerowanemu w procedurze randomizacji przechowywanym w systemie IVRS; • Stratyfikacja pacjentów według następujących czynników: ekspresja antygenu PD-L1, status BRAF oraz najlepsza odpowiedź na wcześniejszą terapię anty CTLA-4: <ul style="list-style-type: none"> ✓ PD-L1 pozytywny (jeśli co najmniej 5% na 100 ocenianych komórek ulegnie zabarwieniu); ✓ PD-L1 negatywny (jeśli < 5% na 100 ocenianych komórek ulegnie zabarwieniu) lub nieokreślony (jeśli zabarwienie błony komórek jest utrudnione); ✓ Obecność mutacji w genie BRAF; ✓ Wykazanie korzyści w zakresie najlepszej odpowiedzi na leczenie – stabilizacji choroby, częściowej odpowiedzi na leczenie lub całkowitej odpowiedzi na leczenie (w ramach wcześniejszej terapii); ✓ Brak korzyści w zakresie najlepszej odpowiedzi na leczenie – progresja choroby (w ramach wcześniejszej terapii);
Zaślepienie	Nie
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane punkty końcowe	<p>W ramach badania oraz niniejszej analizy oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Zachowana w przypadku analizy przejściowej dla OS (dodatkowo wyniki w zakresie OS analizowano również dla populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku); • W przypadku punktów końcowych: PFS i ORR wyniki podano również dla populacji ORR; • Wyniki ORR przedstawiono dla pierwszych 120 pacjentów leczonych NIVO, którzy uzyskali minimalny okres obserwacji wynoszący 24 tygodnie (analiza <i>per-protocol ORR</i>); • Niezachowana dla pozostałych punktów końcowych analizowanych w ramach skuteczności klinicznej; • Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (analiza <i>per-protocol, PP</i>).
Utrata pacjentów z badania	<p>Opisana dla całej populacji badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie NIVO utracono 4/272 pacjentów (1,5%); • W grupie DTIC lub CBDCA + PAKL utracono 31/133 pacjentów (23,3%).
Inne identyfikatory badania	NCT01721746, CheckMate 037, CA209-037, 2012-001828-35

Parametr	Weber 2015 (IIA)
Źródła finansowania	Bristol-Myers Squibb
Źródła danych	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja pełnotekstowa oraz suplement: Weber 2015 [114] [115]; [REDACTED] [REDACTED] Dane ze strony rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) [118].

Pod względem metodologicznym badanie *Weber 2015* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych tj.: ekspresji genu PD-L1, statusu BRAF oraz wystąpieniu lub nie korzyści w zakresie najlepszej odpowiedzi na leczenie (wobec wcześniejszej terapii). Badanie przeprowadzono bez zaślepienia próby (ang. *open-label*) i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.

Badanie otrzymało 3 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono, u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

12.5.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów







Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu *Weber 2015* przedstawiono w tabeli poniżej.































Tabela 76. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Weber 2015*; NIVO vs schemat chemioterapii oparty na DTIC lub CBDCA + PAKL


Kryteria włączenia	<i>Weber 2015 (IIA)</i>
Kryteria włączenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 roku życia; • Potwierdzony histologicznie nieoperacyjny (stopień zaawansowania IIIC) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) czerniak; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; • U pacjentów z czerniakiem bez mutacji w genie BRAF musiała wystąpić progresja choroby po terapii anti-CTLA-4 (takiej jak ipilimumab); • U pacjentów z czerniakiem wykazującym mutację BRAFV600 musiała wystąpić progresja choroby po terapii anti-CTLA-4 oraz inhibitorami BRAF; • Wartości wyników badań laboratoryjnych przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba krwinek białych $\geq 2\ 000 \times 10^9/L$; ○ Liczba neutrofilów $\geq 1\ 500 \times 10^9/L$; ○ Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$; ○ Stężenie hemoglobiny ≥ 90 g/L; ○ Stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ x górnej granicy normy; ○ Klirens kreatyniny ≥ 40 mL/min; ○ Poziom ALT, ASPAT ≤ 3 x górnej granicy normy; ○ Stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x górnej granicy normy; • Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu; • Chorzy, u których stosowano wcześniejsze leczenie przeciwciałami: anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2; • Osoby, u których wystąpiła toksyczność leczenia w stopniu 4 lub stosowali infliksymab w celu złagodzenia zdarzeń niepożądanych po wcześniejszym leczeniu ipilimumabem; • Pacjenci z pierwotnym nowotworem tęczy; • Pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowości badań laboratoryjnych w 4 stopniu nasilenia za wyjątkiem: zmian poziomu ALT, ASPAT i bilirubiny; • Stwierdzone w wywiadzie: aktywnej, znanej lub podejrzewanej choroby autoimmunologicznej (za wyjątkiem niektórych lekkich przypadków zaburzeń takich jak: bielactwo, cukrzyca typu 1), aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, ból oczu w ≥ 2 stopnia nasilenia lub ograniczenie widzenia aktywnie związane z wcześniejszym leczeniem anti-CTLA-4 lub wcześniejszymi nowotworami.

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

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu *Weber 2015*; NIVO vs schemat chemioterapii oparty na DTIC lub CBDCA + PAKL (populacja ITT)

Cecha		<i>Weber 2015 (2.A)</i>			
		<i>Wszyscy zrandomizowani pacjenci</i>		<i>Populacja ORR#</i>	
		NIVO	DTIC lub CBDCA+PAKL	NIVO	DTIC lub CBDCA+PAKL
Liczebność, N		272	133		
Mediana wieku pacjentów (zakres)		59 (23-88)	62 (29; 85)		
Płeć pacjentów, n	Mężczyźni	176 (65,0)	85 (64,0)		

Cecha		Weber 2015 (2.A)			
		Wszyscy zrandomizowani pacjenci		Populacja ORR#	
		NIVO	DTIC lub CBDCA+PAKL	NIVO	DTIC lub CBDCA+PAKL
(%)	Kobiety	96 (35,0)	48 (36,0)		
Stan sprawności wg ECOG	0	162 (60,0)	84 (63,0)	72 (59,0)##	37 (61,7)##
	1	110 (40,0)	48 (36,0*)	50 (51,0)##	22 (36,7)##
	2	0 (0,0)##	1 (0,8)##	0 (0,0)##	1 (1,7)##
Występowanie przerzutów typu M1c w chwili włączenia do badania, n (%)		203 (75,0)	102 (77,0)		
Występowanie IV stopnia zaawansowania choroby (wg AJCC) w chwili włączenia do badania, n (%)		261 (96%)	131 (98%)		
Przerzuty do mózgu, n (%)	Tak	53 (19,0)	18 (14,0)	22 (18,0)##	8 (13,3)##
	Nie^	219 (81,0)	115 (86,0)	100 (82,0)##	52 (86,7)##
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > górnej granicy normy, n (%)		139 (51,0)	46 (35,0)		
Mediana wielkości guza na początku badania [mm], (zakres)		96 (10-422)	87 (13-400)		
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)^^	1	77 (28,0)	34 (26,0)		
	2	139 (51,0)	68 (51,0)		
	>2	56 (21,0)	31 (23,0)		
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)^^	Ipilimumab	271 (>99,0)	133 (100,0)		
	Wemurafenib	49 (18,0)	23 (17,0)		
	Schematy chemioterapii (nie podano dokładnie jakie)	145 (53,0)	72 (54,0)		
	Inna immunoterapia (za wyjątkiem wcześniejszego leczenia ipilimumabem)	37 (14,0)	35 (26,0)		
Pozytywny status PD-L1 (przed rozpoczęciem leczenia), n (%)^^^		134 (49,0)	67 (50,0)		
Mutacja w genie BRAF, n (%)		60 (22,0)	29 (22,0)		
Brak korzyści z wcześniejszego leczenia ipilimumabem, n (%)^^^		173 (64,0)	86 (65,0)		

Informacje zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej Weber 2015 [114]. # Informacje zaczerpnięto z publikacji . ## Informacje zaczerpnięto z publikacji Assessment report OPDIVO, EMA/CHMP/76688/2015 [113]. *Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji pełno tekstowej Weber 2015 [114]. ^Obliczone przez analityków IA na podstawie dostępnych danych. ^^W chorobie przerzutowej. ^^ Definiowany jako próbka guza o 5% lub wyższym barwieniu błony komórkowej guza mierzonym testem immunohistochemicznym przez Bristol-Myers Squibb (New Jersey, USA) / Dako (Kalifornia, USA). ^^ Najlepsza odpowiedź na leczenie przy progresji choroby.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

W grupie pacjentów otrzymujących NIVO w porównaniu do grupy leczonej schematem chemioterapii (DTIC lub CBDCA+PAKL) włączono nieznacznie młodszych chorych. W populacji pacjentów leczonych NIVO obserwowano wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą schemat chemioterapii (DTIC lub CBDCA+PAKL) odsetek pacjentów, u których:

- wystąpiły przerzuty do mózgu (19,0% vs 14,0%);
- stężenie dehydrogenazy mleczanowej było >górnej granicy normy (51,0% vs 35,0%).

Dodatkowo wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano większe rozmiary guzów (w chwili włączenia do badania) niż w grupie leczonej schematem chemioterapii (DTIC lub CBDCA+PAKL). Z kolei w grupie otrzymującej schemat chemioterapii w porównaniu do pacjentów stosujących NIVO obserwowano wyższy odsetek chorych, u których jako wcześniejsze leczenie choroby przerzutowej stosowano inną immunoterapię (26,0% vs 14,00%). Poza tym porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem pozostałych cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów.

12.5.2.3. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu Weber 2015; DTIC lub CBDCA + PAKL

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIVO	Niwolumab w dawce 3 mg/kg	Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.
	Niedozwolona była redukcja dawki niwolumabu, jednak dozwolone były opóźnienia w podaniu dawki.	Chorzy otrzymujący NIVO mogli być leczeni pomimo wystąpienia początkowej progresji choroby jeśli badacze uznali, że terapia ta przyniesie kliniczną korzyść i będzie tolerowana.
DTIC lub CBDCA + PAKL §	Dakarbazylna w dawce 1 000 mg/m ²	Dożylnie w postaci 30-60 min. infuzji, co 3 tygodnie.
	Karboplatyna w dawce AUC6 (docelowa wartość AUC 6mg/ml x min)	Dożylnie w postaci 30 min infuzji, co 3 tygodnie.
	Paklitaksel w dawce 175 mg/m ²	Dożylnie w postaci 180 min infuzji, co 3 tygodnie.
	Dozwolona była redukcja dawek chemioterapii zgodnie ze standardami opieki ośrodków klinicznych.	Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.

Informacje zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej Weber 2015 [114] oraz z suplementu do publikacji pełnotekstowej Weber 2015 [115] oraz [redacted]. Pacjenci otrzymujący chemioterapię według wyboru badaczy byli leczeni tym schematem, którego nie otrzymywali wcześniej jako terapii zaawansowanego czerniaka.

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

12.5.2.4. Zgony

Dane dotyczące częstości występowania zgonów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Bezpieczeństwo: zgony; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Zgony	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Ogółem	NIVO	█	█	█	█	█
	DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			

Wyniki zaczerpnięto z publikacji █ *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

12.5.2.5. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Ogółem	Stopień I-V	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
	Stopień III-IV	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
	Stopień V	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
Związanych z leczeniem	Stopień I-V	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
	Stopień III-IV	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
	Stopień V	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			

█ *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[Redacted content]

12.5.2.6. Utrata pacjentów z badania - inne przyczyny

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem, jak również ze względu na progresję choroby, zgon oraz toksyczność leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania – inne przyczyny; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Utrata pacjentów z badania – inne przyczyny	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE	
<i>Ogółem</i>	NIVO	268	139 (52,0)	0,23 (0,12; 0,41)	4 (3; 5)	Wysoka	
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	84 (82,0)				
	NIVO						
	DTIC						
	NIVO						
	CBDCA + PAKL						
<i>Zgon#</i>	NIVO						
	DTIC lub CBDCA + PAKL						
	NIVO						
	DTIC						
	NIVO						
	CBDCA + PAKL						
<i>Progresja choroby</i>	NIVO	268	116 (43,0)	0,49 (0,30; 0,80)	6 (4; 17)	Wysoka	
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	62 (61,0)				
	NIVO	268	116 (43,0)				

Utrata pacjentów z badania – inne przyczyny	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
	DTIC					
	NIVO	268	116 (43,0)			
	CBDCA + PAKL					
Toksyczności leku	NIVO	268	7 (3,0)	0,36 (0,11; 1,26)	-	Wysoka
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	7 (7,0)*			
	NIVO	268	7 (3,0)			
	DTIC					
	NIVO	268	7 (3,0)	0,28 (0,07; 1,17)	-	Wysoka
	CBDCA + PAKL	57	5 (8,8)			

Wyniki zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej Weber 2015 [114]. # Wyniki zaczerpnięto z [redacted] *Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Obliczone metodą Peto.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania:

- ogółem:
 - dla porównania NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL wynosi 0,23 (95% CI: 0,12; 0,41), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 23% analogicznej szansy w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem; parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem;

■ dla porównania NIVO vs DTIC wynosi [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

■ dla porównania NIVO vs CBDCA + PAKL wynosi [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- z powodu progresji choroby:
 - dla porównania NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL wynosi 0,49 (95% CI: 0,30; 0,80), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 49% analogicznej szansy w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem; parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 17), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią

można spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby;

dla porównania NIVO vs DTIC wynosi

Z kolei obliczone ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu: wykazały pomiędzy analizowanymi grupami brak istotnych statystycznie różnic.

12.5.2.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Ogółem	Stopień I-V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień III-IV	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

12.5.2.8. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono

Tabela 83. Bezpieczeństwo: poszczególne zdarzenia niepożądane; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Zaburzenia endokrynologiczne	Stopień I-V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień III-IV	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
Zaburzenia żołądka i jelit	Stopień I-V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień III-IV	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Stopień I-V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień III-IV	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Stopień I-V	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	Stopień III-IV	NIVO				

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE	
	DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■				
	Stopień V	■	■			■	
Zaburzenia nerek	Stopień I-V	■	■	■		■	
	Stopień III-IV	NIVO	■	■	■		■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■	■		■
	Stopień V	NIVO	■	■			■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			■
	Zaburzenia skóry	Stopień I-V	■	■	■	■	■
Stopień III-IV		NIVO	■	■	■		■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■	■		■
Stopień V		NIVO	■	■			■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			■
Nadwrażliwość/ reakcja na infuzję		Stopień I-V	■	■	■		■
	Stopień III-IV	NIVO	■	■	■		■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■	■		■
	Stopień V	NIVO	■	■			■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			■

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Obliczone metodą Peto.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

[Redacted content]

12.5.2.9. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Ciężkie zdarzenie niepożądane		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Związane z leczeniem	Stopień I-V	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	█
	Stopień III-IV	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	█
	Stopień V	NIVO	█	█	█	█	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	█

[Redacted content] *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[Redacted content]

12.5.2.10. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Bezpieczeństwo: poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (występujące u ≥1% pacjentów); NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Ciężkie zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Ogółem						
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Ciężkie zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
	PAKL						
	Stopień III-IV	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Zaburzenia serca	Stopień I-V	NIVO				
DTIC lub CBDCA + PAKL							
Stopień III-IV		NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Stopień V		NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Stopień I-V	NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Stopień I-V	NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i		
		DTIC lub CBDCA + PAKL					

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Ciężkie zdarzenie niepożądane		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Stopień I-V	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień III-IV	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień V	NIVO	■	■	i	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Stopień I-V	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień III-IV	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień V	NIVO	■	■	i	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Stopień I-V	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień III-IV	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień V	NIVO	■	■	i	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
Zaburzenia naczyniowe	Stopień I-V	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień III-IV	NIVO	■	■	■	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			
	Stopień V	NIVO	■	■	i	i	■
		DTIC lub CBDCA + PAKL	■	■			

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Ciężkie zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO				
		DTIC lub CBDCA + PAKL				
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO				

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Ciężkie zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
	DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█				
	<i>Stopień V</i>	█	█	i	i	█	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO	█	█	█	█	
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO	█	█	█	█	
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	
	<i>Stopień V</i>	NIVO	█	█	i	i	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO	█	█	█	█	
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO	█	█	█	█	
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█	█	
	<i>Stopień V</i>	NIVO	█	█	i	i	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<i>Stopień I-V</i>	NIVO	█	█	█	i	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█		█
	<i>Stopień III-IV</i>	NIVO	█	█	█	i	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█	█		█
	<i>Stopień V</i>	NIVO	█	█	i	i	█
		DTIC lub CBDCA + PAKL	█	█			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Obliczono metodą Peto.

[REDACTED]

[REDACTED]

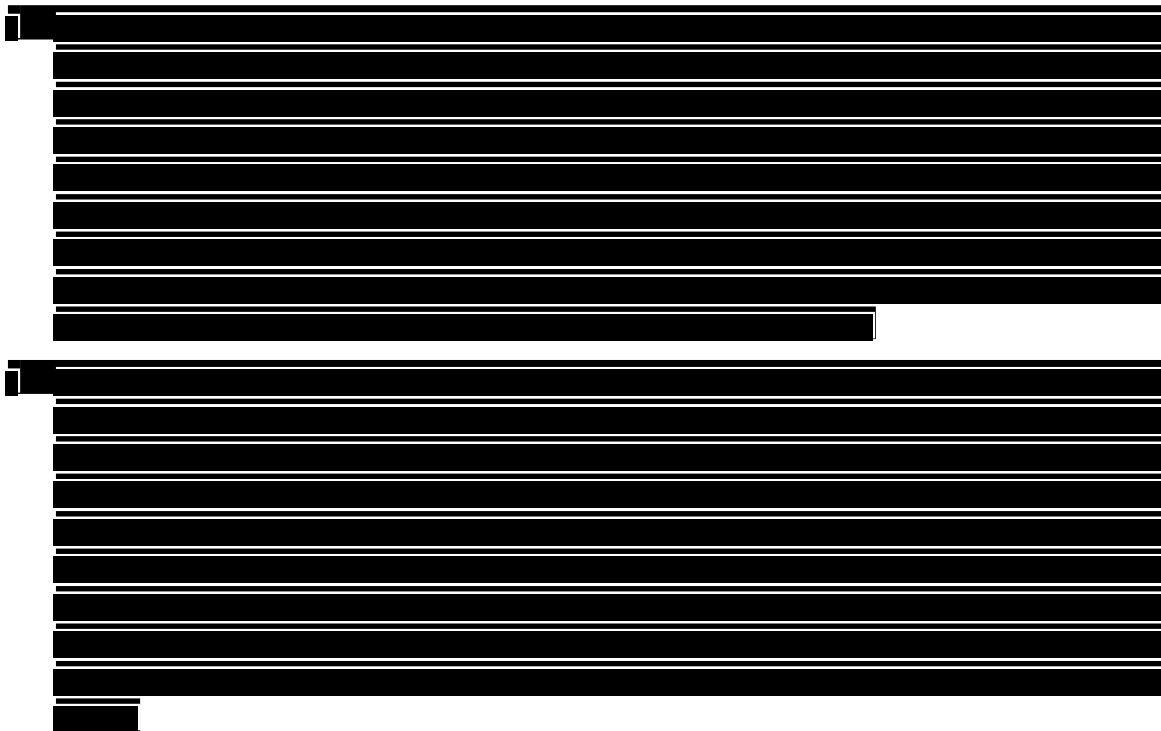
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



12.5.2.11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related)

Autorzy badania Weber 2015 analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-related) ogółem oraz których etiologia potencjalnie była związana z układem odpornościowym.

Analizie poddano wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, które występowały u ≥10% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Tabela 86. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (występujące u ≥10% pacjentów); NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Ogółem	Stopień I-V	NIVO	268	181 (68,0)	0,54 (0,30; 0,95)	NNT 9 (5; 64)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	81(79,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	24 (9,0)			
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i	i	
Łysienie	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Świąd#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia żołądka i jelit							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Biegunka	Stopień I-V	NIVO	268	30 (11,2)	0,73 (0,36; 1,54)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	15 (14,7)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	0,19 (0,003; 3,65)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	2 (2,0)			
	Stopień V#	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Nudności	Stopień	NIVO					

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	I-V	DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO					
DTIC lub CBDCA + PAKL							
Wymioty	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaparcia	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zmniejszenie apetytu	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	-	-	Wysoka
	Stopień V	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	-	-	Wysoka

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zmęczenie	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Anemia	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Neutropenia	Stopień I-V	NIVO					

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
	Stopień III-IV	DTIC lub CBDCA + PAKL					
		NIVO					
	Stopień V#	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Bóle stawów	Stopień I-V	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V#	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia układu nerwowego							
Ogółem#	Stopień I-V	NIVO					
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień III-IV	NIVO				i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
	Stopień V	NIVO			i	i	
		DTIC lub CBDCA + PAKL					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Ogółem#	Stopień	NIVO				i	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.5.2.12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 87. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnym związku z układem odpornościowym (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów); NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	268	78 (29,1)	3,08 (1,56; 6,52)	NNH 6 (4; 13)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	12 (11,8)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	3,98 (0,05; 319,49)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Świąd	Stopień I-IV	NIVO	268	43 (16,0)	9,56 (2,40; 82,69)	NNH 8 (6; 13)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	2 (2,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Wysypka	Stopień I-IV	NIVO	268	25 (9,3)	2,00 (0,72; 6,86)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	5 (4,9)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	3,98 (0,05; 319,49)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Wysypka grudkowo- plamista	Stopień I-IV	NIVO	268	14 (5,2)	2,76 (0,61; 25,37)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	2 (2,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Bielactwo	Stopień I-IV	NIVO	268	14 (5,2)	4,18 (1,27; 13,80)	NNH 20 (12; 66)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Zapalenie skóry	Stopień I-IV	NIVO	268	5 (1,9)	4,04 (0,56; 29,02)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE	
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)				
Wysypka rumieniowa	Stopień I-IV	NIVO	268	3 (1,1)	4,01 (0,32; 50,77)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	2 (0,7)	3,99 (0,18; 89,12)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Zaburzenia żołądka i jelit							
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	268	31 (11,6)	0,76 (0,38; 1,59)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	15 (14,7)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	3 (1,1)	0,57 (0,06; 6,88)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	2 (2,0)			
Biegunka	Stopień I-IV	NIVO	268	30 (11,2)	0,73 (0,36; 1,54)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	15 (14,7)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	0,19 (0,003; 3,65)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	2 (2,0)			
Zapalenie jelita grubego	Stopień I-IV	NIVO	268	3 (1,1)	4,01 (0,32; 50,77)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	2 (0,7)	3,99 (0,18; 89,12)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Zaburzenia endokrynologiczne							
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	268	21 (7,8)	8,59 (1,34; 358,57)	NNH 15 (10; 49)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	1 (1,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Niedoczynność tarczycy	Stopień I-IV	NIVO	268	15 (5,6)	4,20 (1,32; 13,33)	NNH 18 (12; 53)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Nadczynność tarczycy	Stopień I-IV	NIVO	268	5 (1,9)	1,92 (0,21; 91,70)	-	Wysoka

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	1 (1,0)	-	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			
Wzrost poziomu TSH we krwi	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	4,01 (0,32; 50,77)	-	Wysoka
	Stopień I-IV	NIVO	268			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	-	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Ogółem	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	6 (5,9)	0,75 (0,25; 2,51)	-	Wysoka
	Stopień I-IV	NIVO	268			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	3,99 (0,18; 89,12)^	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			
Zwiększona aktywności AspAT	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	2 (2,0)	2,14 (0,45; 20,17)	-	Wysoka
	Stopień I-IV	NIVO	268			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	3,98 (0,05; 319,49)^	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			
Zwiększona aktywności ALT	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	1 (1,0)	2,71 (0,34; 123,27)	-	Wysoka
	Stopień I-IV	NIVO	268			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	3,99 (0,18; 89,12)^	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Ogółem	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	4,05 (0,67; 24,59)	-	Wysoka
	Stopień I-IV	NIVO	268			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	-	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			
Zapalenie płuc	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	4,04 (0,56; 29,02)	-	Wysoka
	Stopień I-IV	NIVO	268			
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)	-	-	Wysoka
	Stopień III-IV	NIVO	268			

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Zaburzenia nerek i układu moczowego							
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	268	4 (1,5)	1,53 (0,15; 76,10)	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	1 (1,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	3,98 (0,05; 319,49)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Stopień I-IV	NIVO	268	2 (0,7)	3,99 (0,18; 89,12)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	0 (0,0)	-	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Nadwrażliwość/ reakcja na infuzję							
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	268	5 (1,9)	0,22 (0,06; 0,80)	NNT 17 (8; 64)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	8 (7,8)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	3,98 (0,05; 319,49)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			
Reakcje związane z infuzją	Stopień I-IV	NIVO	268	3 (1,1)	0,15 (0,03; 0,69)	NNT 18 (9; 56)	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	7 (6,9)			
	Stopień III-IV	NIVO	268	1 (0,4)	3,98 (0,05; 319,49)^	-	Wysoka
		DTIC lub CBDCA + PAKL	102	0 (0,0)			

Wyniki zaczerpnięto z suplementu do publikacji pełnotekstowej Weber 2015 [115].*Obliczono na podstawie dostępnych danych.
^Obliczono metodą Peto.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem oraz chemioterapią DTIC lub CBDCA + PAKL nie raportowano wystąpienia żadnego przypadku takich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnym związku z układem odpornościowym (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) w III-IV stopniu nasilenia jak: świąd, wysypka grudkowo-plamista, bielactwo, zapalenie skóry, zaburzenia endokrynologiczne ogółem, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, wzrost poziomu TSH we krwi, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zapalenie płuc, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnym związku z układem odpornościowym występujących u $\geq 1\%$ pacjentów tj.:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem bez względu na stopień nasilenia wynosi 3,08 (95% CI: 1,56; 6,52), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest wyższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC lub CBDCA + PAKL; parametr NNH wynosi 6 (95% CI: 4; 13), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można

spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem bez względu na stopień nasilenia;

- świąd bez względu na stopień nasilenia wynosi 9,56 (95% CI: 2,40; 82,69), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest wyższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC lub CBDCA + PAKL; parametr NNH wynosi 8 (95% CI: 6; 13), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku świądu bez względu na stopień nasilenia;
- bielactwo bez względu na stopień nasilenia wynosi 4,18 (95% CI: 1,27; 13,80), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest wyższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC lub CBDCA + PAKL; parametr NNH wynosi 20 (95% CI: 12; 66), co oznacza, iż lecząc 20 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bielactwa bez względu na stopień nasilenia;
- zaburzenia endokrynologiczne ogółem bez względu na stopień nasilenia wynosi 8,59 (95% CI: 1,34; 358,57), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest wyższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC lub CBDCA + PAKL; parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 10; 49), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zaburzeń endokrynologicznych ogółem bez względu na stopień nasilenia;
- niedoczynność tarczycy bez względu na stopień nasilenia wynosi 4,20 (95% CI: 1,32; 13,33), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest wyższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych DTIC lub CBDCA + PAKL; parametr NNH wynosi 18 (95% CI: 12; 53), co oznacza, iż lecząc 18 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku niedoczynności tarczycy bez względu na stopień nasilenia;
- nadwrażliwość/ reakcja na infuzję ogółem bez względu na stopień nasilenia wynosi 0,22 (95% CI: 0,06; 0,80), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO; parametr NNT wynosi 17 (95% CI: 8; 64), co oznacza, iż lecząc 17 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nadwrażliwości/ reakcji na infuzję ogółem bez względu na stopień nasilenia;
- reakcja na infuzję bez względu na stopień nasilenia wynosi 0,15 (95% CI: 0,03; 0,69), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO; parametr NNT wynosi 18 (95% CI: 9; 56), co oznacza, iż lecząc 18 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku reakcji na infuzję ogółem bez względu na stopień nasilenia.

Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnym związku z układem odpornościowym występujących u $\geq 1\%$ pacjentów jest zbliżona w przypadku obu porównywanych opcji terapeutycznych (NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL). Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

12.5.2.13. Konieczność redukcji dawki leku lub opóźnienia podania dawki leku lub zmniejszenie szybkości wlewu

Autorzy badania *Weber 2015* analizowali przypadki wystąpienia konieczności redukcji lub opóźnienia w podaniu dawki leku lub zmniejszenia szybkości wlewu. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku grupy badanej otrzymującej NIVO redukcja dawki leku nie była dozwolona. W związku z powyższym przeprowadzenie analizy statystycznej w zakresie tego punktu końcowego nie będzie możliwe.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Bezpieczeństwo: konieczność redukcji dawki leku lub opóźnienie podania dawki leku lub zmniejszenie szybkości wlewu; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (*Weber 2015*)

Zdarzenie niepożądane#	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Konieczność redukcji dawki leku[^]	NIVO	268	Niedozwolone			
	DTIC	45	5 (11,0)	-	-	Wysoka
	CBDCA + PAKL	57	29 (51,0) + 22 (39,0)			
Opóźnienie podania dawki leku	NIVO	268	10 (4,0)	0,40	-	Wysoka
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	9 (8,8)*	(0,14; 1,16)		
	NIVO	268	10 (4,0)	0,54	-	Wysoka
	DTIC	45	3 (7,0)	(0,13; 3,20)		
	NIVO	268	10 (4,0)	0,33	-	Wysoka
	CBDCA + PAKL	57	2 (4,0) + 4 (7,0)	(0,10; 1,16)		
Zmniejszenie szybkości wlewu	NIVO	268	8 (3,0)	0,13	7 (5; 12)	Wysoka
	DTIC lub CBDCA + PAKL	102	19 (18,6)*	(0,05; 0,34)		
	NIVO	268	8 (3,0)	0,14	7 (4; 17)	Wysoka
	DTIC	45	8 (18,0)	(0,04; 0,47)		
	NIVO	268	8 (3,0)	0,13	7 (4; 13)	Wysoka
CBDCA + PAKL	57	4 (7,0) + 7 (12)	(0,04; 0,38)			

#Wyniki zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej *Weber 2015* [114]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych. [^]Najczęstszą przyczyną konieczności redukcji dawki leku był efekt toksyczności hematologicznej.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL, NIVO vs DTIC, NIVO vs CBDCA + PAKL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania opóźnień podania dawki leku.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zmniejszenia szybkości wlewu:

- dla porównania NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL wynosi 0,13 (95% CI: 0,05; 0,34), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO; parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 12), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem zamiast chemioterapią

można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zmniejszenia szybkości wlewu;

- dla porównania NIVO vs DTIC wynosi 0,13 (95% CI: 0,04; 0,47), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO; parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 17), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem zamiast DTIC można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zmniejszenia szybkości wlewu;
- dla porównania NIVO vs CBDCA + PAKL wynosi 0,13 (95% CI: 0,04; 0,38), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa niż w grupie kontrolnej; uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO; parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 13), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów niwolumabem zamiast CBDCA + PAKL można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zmniejszenia szybkości wlewu.

12.5.3. Bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych

12.5.3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi postępowania klinicznego min. NCCN z 2015 roku, immunoterapia (niwolumab oraz ipilimumab), jest rekomendowana zarówno w pierwszej, jak również drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Oba produkty lecznicze (niwolumab i ipilimumab) są zarejestrowane w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów.

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, ipilimumab jest właściwym komparatorem dla niwolumabu w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednak prób klinicznych bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia.

Odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem skóry lub błon śluzowych w pierwszej linii leczenia (*Larkin 2015*) [123].

Mając na uwadze wytyczne postępowania terapeutycznego NCCN z 2015 roku oraz fakt braku badań klinicznych, bezpośrednio porównujących niwolumab z ipilimumabem w drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, celem porównania profilu bezpieczeństwa obu leków, badanie *Larkin 2015* (*CheckMate 067*) zostało włączone do analizy.

Charakterystykę badania *Larkin 2015* (*CheckMate 067*) przedstawiono w tabeli.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Tabela 89. Charakterystyka badania włączonego do poszerzonej analizy bezpieczeństwa; NIVO vs IPI (Larkin 2015)

Parametr	Larkin 2015/CheckMate 067 (IIA)
Podtyp wg AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	4
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 137 ośrodków
Typ badania	RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych. Analiza wyników dla punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz potwierdzona obiektywna podpowiedź na leczenie przeprowadzona została w populacji ogółem oraz w subpopulacjach z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.
Metodyka	<p>TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja blokowa w proporcji 1: 1: 1, • Stratyfikacja pacjentów według następujących czynników: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obecność mutacji w genie BRAF; ✓ Antygen PD-L1 (+/-); ✓ Obecność przerzutów: M0, M1a lub M1b vs M1c
Zaślepienie	<p>TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowano podwójne zaślepienie (<i>double blind</i>)
Hipoteza badawcza	Nie sprecyzowano
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>); • Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- <i>objective response</i>); • Czas do wystąpienia potwierdzonej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie; • Utrat pacjentów z badania ogółem; • Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; • Utrata pacjentów z badania-inne przyczyny (zgon, progresja, toksyczność leku, zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem); • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. <p>Ze względu na cel włączenia niniejszego badania do analizy (tj. ocena profilu bezpieczeństwa NIVO vs IPI w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa), wyniki dotyczące skuteczności klinicznej interwencji nie zostały poddane ocenie.</p>
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> • W analizie skuteczności zachowana • W analizie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	<p>Opisana dla całej populacji badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie NIVO utracono 196/313 pacjentów (62,6%); • W grupie IPI utracono 261/311 pacjentów (83,9%)
Inne identyfikatory badania	NCT018445052, CheckMate 067
Źródła finansowania	Bristol-Myers Squibb
Źródła danych	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: Larkin 2015 [123]
Dodatkowe informacje	Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których zastosowano jedną z 3 opcji terapeutycznych: NIVO vs IPI vs NIVO vs IPI. Ze względu na cel analizy, w ocenie wyników nie uwzględniono danych dla ramienia NIVO+IPI

Mediana okresu obserwacji w badaniu Larkin 2015 wynosiła od 12,2 do 12,5 miesiąca w zależności od stosowanej interwencji.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Pod względem metodologicznym badanie *Larkin 2015* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg Wytucznych AOTMiT). Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem istotnych czynników rokowniczych – ekspresja genu PD-L1, obecność mutacji w genie BRAF oraz obecność przerzutów. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia, podano szczegółowe informacje dotyczących utraty pacjentów z badania.

Badanie otrzymało 4 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS).

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

12.5.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu *Larkin 2015* przedstawiono w tabeli.

Tabela 90. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Larkin 2015*: NIVO vs IPI

Kryteria włączenia	<i>Larkin 2015/CheckMate 067 (IIA)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 roku życia; • Potwierdzony, wcześniej nieleczony czerniak w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; • Dostęp do wyników badania ekspresji PD-L1; • Znany status mutacji BRAF V600; • Choroba mierzalna w oparciu o wynik TK, MRI, zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg ECOG >2; • Przerzuty do mózgu; • Nowotwór tęczówki; • Choroby autoimmunologiczne.

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

Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu *Larkin 2015*: NIVO vs IPI

Cecha	<i>Larkin 2015/CheckMate 067 (IIA)</i>	
	NIVO	IPI
Liczebność, N	316	315
Mediana wieku pacjentów (zakres)	59 (25;90)	61 (18; 89)
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	202 (63,9)
	kobiety	114 (36,1)
Wiek pacjentów, n (%)	< 65 lat	198 (62,7)
		182 (57,8)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Cecha		Larkin 2015/CheckMate 067 (IIA)	
		NIVO	IPI
	≥ 65 <75 lat	79 (25,0)	89 (28,3)
	≥ 75 lat	39 (12,3)	44 (14,0)
Stan sprawności wg ECOG	0	238 (75,3)	224 (71,1)
	1	77 (24,4)	91 (28,9)
Występowanie przerzutów, n (%)	M1c	184 (58,2)	183 (58,1)
	M0, M1a lub M1b	132 (41,8)	132 (41,9)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≤ górnej granicy normy	196 (62,0)	194 (61,6)
	> górnej granicy normy	112 (35,4)	115 (36,5)
	≤ 2 × górnej granicy normy	271 (85,8)	279 (88,6)
	>2 × górnej granicy normy	37 (11,7)	30 (9,5)
	nie określono	8 (2,5)	6 (1,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)	tak	8 (2,5)	15 (4,8)
	nie	308 (97,5)	300 (95,2)
Status PD-L1, n (%)	pozytywny	80 (25,3)	75 (23,8)
	negatywny	208 (65,8)	202 (64,1)
	nieokreślony	28 (8,9)	38 (12,1)
Mutacja w genie BRAF	tak (+)	100 (31,6)	97 (30,8)
	nie (-)	216 (68,4)	218 (69,2)

Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów.

12.5.3.3. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Charakterystyka interwencji w badaniu *Larkin 2015*: NIVO vs IPI

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
NIVO	Niwolumab w dawce 3 mg/kg + PL _{IPI}	Dożylnie, w postaci 60 min. infuzji, co 2 tygodnie. Mediana dawek wyniosła 15 (zakres: 1; 38). Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.
IPI	Niwolumab w dawce 3 mg/kg + PL _{NIVO}	Dożylnie w postaci infuzji, co 3 tygodnie. Pełny cykl obejmuje 4 dawki. Mediana dawek wyniosła 4 (zakres: 1; 4). Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

12.5.3.4. Utrata pacjentów z badania z badania ogółem

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

Tabela 93. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem; NIVO vs IPI (*CheckMate 067/Larkin 2015*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Utrata pacjentów ogółem	NIVO	313	196 (62,6)	0,32 (0,22; 0,47)	5 (4; 7)	Wysoka
	IPI	311	261 (83,9)			

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą niż w grupie leczonej ipilimumabem częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów niwolumabem zamiast IPI uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem.

12.5.3.5. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Dane dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015)

Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Stopień I-IV	NIVO	313	24 (7,7)	0,48 (0,28; 0,81)	15 (9;50)	Wysoka
	IPI	311	46 (14,8)			
Stopień III-IV	NIVO	313	16 (5,1)	0,35 (0,19; 0,65)	13 (8;25)	Wysoka
	IPI	311	41 (13,2)			

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą niż w grupie leczonej ipilimumabem częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu I-IV, jak również III-IV. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Parametr NNT dla powyższego punktu końcowego, występującego w I-IV oraz III-IV stopniu nasilenia wynosi odpowiednio 15 (95% CI: 9; 50) oraz 13 (95% CI: 8; 25), co oznacza, iż lecząc kolejno; 14 i 13 pacjentów niwolumabem zamiast IPI uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

12.5.3.6. Utrata pacjentów z badania - inne przyczyny

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

Tabela 95. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania – inne przyczyny; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015)

Utrata pacjentów	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Zgon	NIVO	313	5 (1,6)	1,25 (0,33; 4,68)	-	Wysoka
	IPI	311	4 (1,3)			
Progresja choroby	NIVO	313	154 (49,2)	0,52 (0,38; 0,78)	7 (5; 13)	Wysoka
	IPI	311	202 (65,0)			
Toksyczności leku	NIVO	313	27 (8,6)	0,53 (0,32; 0,88)	17 (9; 100)	Wysoka
	IPI	311	47 (15,1)			
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem	NIVO	313	5 (1,6)	1,25 (0,33; 4,68)	-	Wysoka
	IPI	311	4 (1,3)			

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, jak również toksyczności leku. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Parametr NNT dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby oraz toksyczności leku wynoszą kolejno 7 (95% CI: 5; 13) oraz 17 (95% CI: 9; 100), co oznacza, iż lecząc odpowiednio 7 i 17 pacjentów niwolumabem zamiast IPI uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby oraz toksyczności leku.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zgonu, jak również zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem.

12.5.3.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015)

Zdarzenie niepożądane		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Zdarzenia niepożądane ogółem	Stopień I-IV	NIVO	313	311 (99,4)	1,51 (0,26; 8,74) [^]	-	Wysoka
		IPI	311	308 (99,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	136 (43,5)	0,61 (0,45; 0,84)	9 (5;25)	Wysoka
		IPI	311	173 (55,6)			

[^] Iloraz szans obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w I-IV stopniu nasilenia.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych III-IV stopnia wynosi 0,61 (95% CI: 0,45; 0,84), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych niwolumabem stanowi 61% analogicznej szansy w grupie ipilimumabu. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO.

12.5.3.8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania Larkin 2015 analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Tabela 97. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015)

Populacja		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Ogółem	Stopień I-IV	NIVO	313	257 (82,1)	0,74 (0,48; 1,13)	-	Wysoka
		IPI	311	268 (86,2)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	51 (16,3)	0,52 (0,35;0,76)	10 (6;20)	Wysoka
		IPI	311	85 (27,3)			

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Populacja		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Biegunka	Stopień I-IV	NIVO	313	60 (19,2)	0,48 (0,33; 0,69)	8 (5;14)	Wysoka
		IPI	311	103 (33,1)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	7 (2,2)	0,35 (0,15; 0,85)	25 (15;143)	Wysoka
		IPI	311	19 (6,1)			
Zmęczenie	Stopień I-IV	NIVO	313	107 (34,2)	1,34 (0,95; 1,88)	-	Wysoka
		IPI	311	87 (28,0)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	4 (1,3)	1,33 (0,30; 5,88) [^]	-	Wysoka
		IPI	311	3 (1,0)			
Świąd	Stopień I-IV	NIVO	313	59 (18,8)	0,42 (0,29; 0,61)	6 (5; 10)	Wysoka
		IPI	311	110 (35,4)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	0 (0)	0,13 (0,003; 6,78) [^]	-	Wysoka
		IPI	311	1 (0,3)			
Wysypka	Stopień I-IV	NIVO	313	81 (25,9)	0,72 (0,51; 1,01)	-	Wysoka
		IPI	311	102 (32,8)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	2 (0,6)	0,33 (0,07; 1,63)	-	Wysoka
		IPI	311	6 (1,9)			
Nudności	Stopień I-IV	NIVO	313	41 (13,1)	0,79 (0,50; 1,23)	-	Wysoka
		IPI	311	50 (16,1)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	0 (0)	0,13 (0,008; 2,15) [^]	-	Wysoka
		IPI	311	2 (0,6)			
Zmniejszenie apetytu	Stopień I-IV	NIVO	313	34 (10,9)	0,85 (0,52; 1,39)	-	Wysoka
		IPI	311	39 (12,5)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	0 (0)	0,13 (0,003; 6,78) [^]	-	Wysoka
		IPI	311	1 (0,3)			
Zapalenie jelita grubego	Stopień I-IV	NIVO	313	4 (1,3)	0,10 (0,03; 0,28)	10 (7; 14)	Wysoka
		IPI	311	36 (11,6)			
	Stopień III-IV	NIVO	313	2 (0,6)	0,07 (0,02; 0,29)	13 (9; 20)	Wysoka
		IPI	311	27 (8,7)			

[^]Obliczono metodą Peto

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

Leczenie niwolumabem związane jest z niższą niż w grupie leczonej ipilimumabem częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem takich jak: zdarzenia niepożądane ogółem, biegunka, świąd, wysypka, nudności, zmniejszony apetyt oraz zapalenie jelita grubego, bez względu na stopień nasilenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (I-VI oraz III-IV).

Spośród wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych, obliczone ilorazy szans wystąpienia: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem w stopniu III-IV, biegunki oraz zapalenia jelita grubego w stopniu I-IV i III-IV oraz świądu w stopniu I-IV są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Leczenie NIVO związane było z wyższymi niż w grupie IPI odsetkami pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zmęczenia zarówno w stopniu I-IV, jak również III-IV. Obliczone dla tego punktu końcowego ilorazy szans nie są znamienne statystycznie.

13. Dyskusja

13.1. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń analizy efektywności klinicznej należy, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Mechanizm działania niwolumabu, polegający na blokowaniu receptora PD1 i aktywacji układu immunologicznego, jest niezależny od obecności mutacji w genie BRAF. Dlatego też rejestracja leku w oparciu o przedłożone dane kliniczne nie odnosi się do obecności mutacji w genie BRAF.

Z uwagi na fakt, że dotychczasowe standardy leczenia są w przypadku chorych BRAF(+) odmienne niż u chorych BRAF(-) przeprowadzono oddzielne porównanie z niwolumabem.

Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+) z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Odnaleziono natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wemurafenibu z dakarbazyną oraz jedno badanie porównujące dabrafenib z dakarbazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)].

Autorzy przeglądu zdecydowali się, zatem przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs WEM oraz NIVO vs DBF (wariant dodatkowy analizy, ponieważ DBF nie jest aktualnie powszechną praktyką kliniczną) przez wspólną grupę referencyjną DTIC.

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (NIVO vs WEM i NIVO vs DBF), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Należy podkreślić, że populację w badaniu z NIVO stanowią pacjenci z BRAF(-), natomiast populację pacjentów w badaniu z WEM i DBF stanowią pacjenci BRAF(+).

W związku z powyższym przeprowadzono analizę czynników prognostycznych i predykcyjnych w ocenianej populacji pacjentów, w zależności od obecności mutacji w genie BRAF.

Zgodnie z wnioskami wynikającymi z przygotowanego uzasadnienia, obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowi kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów (**ograniczona wartość prognostyczna**). Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej niwolumabu pozwalają wnioskować, iż wystąpienie odpowiedzi na leczenie niwolumabem nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

Zasadność niniejszego podejścia została poparta przez ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem czerniak w Polsce. W opinii ekspertów niwolumab jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF. Ponadto, przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu

Należy jednak podkreślić, iż największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej. Bezpośrednie dowody z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych są najlepszym źródłem wiedzy dotyczącej efektywności porównywanych technologii medycznych, w momencie ich braku zgodnie

z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, należy dokonać analizy w oparciu o wyniki badań pośrednich. Metoda porównania pośredniego dostarcza stosownych informacji dotyczących względnej skuteczności alternatywnych interwencji, ze względu jednak na jej liczne ograniczenia należy indywidualnie rozważyć możliwość jej wykorzystania w podejmowaniu decyzji medycznych. Zgodnie z informacjami zawartymi w Cochrane Collaboration analizy pośrednie mają raczej charakter obserwacyjny, ponieważ analizowane grupy nie są dobierane w procesie randomizacji - pacjenci włączani są do analizy z różnych badań. Ponadto brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się z wystąpieniem błędu selekcji. Podkreślenia wymaga fakt, iż wiarygodność porównania pośredniego jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do porównań bezpośrednich. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

Z kolei w przypadku porównania efektywności klinicznej niwolumabu i ipilimumabu w 2. linii leczenia czerniaka nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego, jak i pośredniego porównania.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania interwencji (technologii wnioskowanej – NIVO) z wybranym komparatorem (technologia opcjonalna – IPI) w analizowanym wskazaniu (zgodnie z zapisem § 3. 5) zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [27]), przeprowadzone zostało porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic.

Należy również zaznaczyć, że w przypadku zestawienia danych dla odrębnych badań klinicznych (NIVO vs IPI) nie zostały przeprowadzone żadne obliczenia statystyczne wskazujące na jakiegokolwiek różnice (istotne bądź nieistotne statystycznie) pomiędzy grupami wyciągniętymi z odrębnych badań. Uwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej zestawienie danych ma zatem charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów. Wynika to z faktu, iż analiza porównawcza na bazie zestawienia danych, w której porównywane są tylko interesujące nas ramiona biorące udział w badaniach kontrolowanych, bez brania pod uwagę sposobu randomizacji oryginalnie przydzielonych grup chorych, tj. parowania w ramach danego badania, nie jest podejściem poprawnym metodologicznie i związane jest z ograniczoną jego wiarygodnością. Porównanie wyników pojedynczych ramion sprawia, że specyficzne czynniki zakłócające charakterystyczne dla każdego z badań klinicznych nie wpływają na uzyskane wyniki. Istnieje, zatem całkowita utrata kontrolowanego charakteru uwzględnionych prób klinicznych.

Nie należy zatem porównywać i wysnuwać wniosków na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z poszczególnych badań klinicznych, gdyż może to doprowadzić do niewłaściwych konkluzji.

Zestawiając wyniki z badań ważnym jest, aby uwzględnione badania były do siebie zbliżone pod względem: wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

13.2. Ograniczenia wyników

Porównanie bezpośrednie NIVO vs DTIC (1 linia leczenia)

W przypadku porównania bezpośredniego NIVO vs DTIC nie stwierdzono ograniczeń wyników.

Porównanie pośrednie NIVO vs WEM (1 linia leczenia)

Nie odnotowano ograniczeń wyników, innych niż wynikające z samej metody analizy pośredniej, opisanych w powyższym rozdziale.

Porównanie pośrednie NIVO vs DBF (1 linia leczenia) - wariant dodatkowy analizy głównej

Autorzy badania *Hauschild 2012/BREAK-3*, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej DBF vs DTIC przedstawili z uwzględnieniem liczby pacjentów początkowo zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, a w przypadku bezpieczeństwa dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*).

W wynikach badania *Hauschild 2012/BREAK-3* nie uwzględniono faktu występowania *cross over* (DBF vs DTIC), bez względu na oceniany okres obserwacji, co stanowi pewne ograniczenie oraz utrudnia wnioskowanie na temat uzyskanych efektów terapeutycznych.

U 16,3% pacjentów uczestniczących w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* stosowano uprzednio leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania *Hauschild 2012/BREAK-3*, odsetek pacjentów, u których zastosowano wcześniej m. in. immunoterapię, radioterapię, leczenie adjuwantowe wynosił od 97-98%.

Opcje terapeutyczne, dla których przeprowadzona została analiza pośrednia (NIVO vs DBF) stosowano w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka w III lub IV stopniu.

Wyniki dotyczące dłuższego okresu leczenia w badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* pochodzą z abstraktu konferencyjnego odnalezionego na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO).

Porównanie stanowiące zestawienie danych bez kalkulacji ilościowych różnic NIVO vs IPI (2 linia leczenia)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w sposób bezpośredni, jak i pośredni.

W związku z powyższym zdecydowano się na porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem § 3. 5) zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [27]). Przeprowadzone zestawienie danych ma charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów. W ramach przeprowadzonego zestawienia danych z odrębnych badań klinicznych starano się zestawić ze sobą wyniki pochodzące ze zbliżonych do siebie pod względem: wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji badań klinicznych. Ostatecznie uwzględnione badania różnił się nieznacznie między sobą, pomimo to nie odnaleziono istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy ich wyników (badania po stronie NIVO razem i badania po stronie IPI razem), jak również do wykonania analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych.

Należy również wyraźnie zaznaczyć, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach z pojedynczych ramion (dla zastosowania NIVO w dawce 3 mg/kg osobno oraz dla zastosowania IPI w dawce 3 mg/kg osobno) a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora. Zatem wskazana różnorodność w charakterystyce włączonych badań (RCT IIA vs non-RCT IIIB) oraz kwestia liczebności ramion czy zaślepienia próby nie mają znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy z badań po stronie NIVO oraz IPI, jak i przeprowadzenia zestawienia danych.

13.3. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dnia 03.08.2015 r.) dla produktu leczniczego Opdivo® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Jedynie na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, które dotyczyło badań klinicznych w 2. linii leczenia zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju ocenianej populacji (pacjenci z czerniakiem) z uwagi na dużą liczbę uzyskanych rekordów w bazach.

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

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

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego preparatu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z dakarbazyną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka, u pacjentów bez mutacji w genie BRAF (BRAF(-)) – badanie *Robert 2014/CheckMate 066*. Określenie „czerniak” dotyczy pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, nie uwzględnia natomiast pacjentów z czerniakiem gałki ocznej.

Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+) z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

W celu przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i mutacją w genie BRAF [BRAF(+)], przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla dakarbazyny, wemurafenibu i dabrafenibu. Ze względu na cel niniejszego wyszukiwania (analiza pośrednia) zastosowano ograniczenie dotyczące populacji pacjentów oraz typu badań (RCT).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w sposób bezpośredni, jak i pośredni. W związku z powyższym zdecydowano się na porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem § 3. 5) zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [27]).

Powyższym ostatecznie do analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych dla odrębnych badań włączono następujące próby kliniczne:

- dla niwolumabu: *Weber 2015/ CA209-037* oraz *Topalian 2012_2014/ CA209-003*;
- dla ipilimumabu: *Hodi 2010/ CA184-002* oraz *Volchok 2010/ CA184-022*.

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

13.4. Wybór komparatora

1 linia leczenia

Mając na uwadze różne standardy leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji i z mutacją w genie BRAF analizę efektywności klinicznej dla niwolumabu przeprowadzono oddzielnie dla obu subpopulacji pacjentów z wykorzystaniem różnych komparatorów tj.:

- dakarbazyny (DTIC) w populacji pacjentów BRAF(-);
- wemurafenibu (WEM) w populacji pacjentów BRAF(+);
- dabrafenibu w populacji pacjentów BRAF(+) [wariant dodatkowy – dabrafenib nie jest obecnie powszechną praktyką kliniczną].

2 linia leczenia

W oparciu o wytyczne postępowania klinicznego, powszechnie stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniak oraz stan finansowania terapii ze środków publicznych właściwym komparatorem dla niwolumabu w drugiej linii leczenia jest ipilimumab (IPI).

13.5. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Opdivo® jest wskazany w monoterapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

Populacja pacjentów uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych oraz dawkowanie ocenianej interwencji jest zgodne z populacją zdefiniowaną w oparciu o ChPL.

Kryteria włączenia pacjentów we wszystkich ocenianych próbach klinicznych zostały jasno sprecyzowane (*Robert 2014/CheckMate 066, Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3, Weber 2015/ CA209-037, Topalian 2012_2014/ CA209-003, Hodi 2010/ CA184-002, Wolchok 2010/ CA184-022 Hauschild 2013/BREAK-3*).

Ocena heterogeniczności populacji badań włączonych do analizy pośredniej została omówiona w rozdziale dotyczącym ograniczeń analizy. Z kolei ocena heterogeniczności populacji badań włączonych do porównania rozumianego jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (NIVO) oraz technologii opcjonalnej (IPI), bez ilościowych wskaźników różnic została omówiona w rozdziale 10 niniejszego opracowania.

Po przeanalizowaniu wszystkich aspektów dotyczących rozbieżności pomiędzy badaniami w zakresie metodologii, populacji oraz sposobie przedstawienia wyników (znaczne ograniczenia w badaniu *Hauschild 2013/BREAK-3*, dotyczące nie uwzględnienie w populacji pacjentów, dla których oceniano punkty końcowe faktu *cross over* w trakcie badania), autorzy niniejszej analizy zdecydowali się na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej NIVO vs WEM i NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną (DTIC).

Do porównania efektywności klinicznej niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych włączono 4 badania kliniczne (*Weber 2015/ Check Mate037, Topalian 2012_2014/ CA209-003, Hodi 2010/ CA184-020 oraz Wolchok 2010/ CA184-022*). Do udziału w ramach prób klinicznych zakwalifikowano ok. 30% (w zależności od badania od 28% do 37%) pacjentów po niepowodzeniu 1 terapii systemowej (2. linia leczenia). Pozostała populacja chorych, to pacjenci po niepowodzeniu >2 terapii systemowych czerniaka (3, 4 i kolejne linie leczenia). Większość populacji po niepowodzeniu > 2 terapii systemowych to osoby gorzej rokujące, co może przekładać się bezpośrednio na zaniżony efekt terapeutyczny w porównaniu do 2. linii leczenia. Ponieważ nie istnieje analiza podgrup w zakresie skuteczności dotyczącej 2. linii leczenia wnosimy o uwzględnienie porównań przeprowadzonych na podstawie badań 2. i kolejnych linii leczenia do wnioskowania o skuteczności niwolumabu w 2. linii leczenia. Włączenie niniejszych prób klinicznych do analizy stanowi podejście konserwatywne, pozwalające wnioskować

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

o efektywności klinicznej stosowanych terapii w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowanego uprzednio leczenia.

Dodatkowo, zasadność niniejszego, konserwatywnego założenia potwierdza fakt, iż według opinii ekspertów klinicznych, rzeczywistą najczęstszą praktyką kliniczną po niepowodzeniu w 2. linii leczenia jest najlepsze leczenie podtrzymujące rozumiane, jako brak leczenia aktywnego (BSC, ang. *best supportive care*).

Pomimo, iż ostatecznie uwzględnione w zestawieniu danych badania różniły się nieznacznie między sobą, nie odnaleziono istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia metaanalizy ich wyników (badania po stronie NIVO razem i badania po stronie IPI razem), jak również do wykonania analizy porównawczej stanowiącej zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych. Należy również wyraźnie zaznaczyć, że na etapie zestawienia danych skupiono się wyłącznie na wynikach z pojedynczych ramion (dla zastosowania NIVO w dawce 3 mg/kg osobno oraz dla zastosowania IPI w dawce 3 mg/kg osobno) a nie efektywności leczenia względem jakiegokolwiek komparatora. Zatem wskazana różnorodność w charakterystyce włączonych badań (RCT IIA vs non-RCT IIIB) oraz kwestia liczebności ramion czy zaślepienia próby nie mają znaczenia dla wiarygodności przeprowadzonej metaanalizy z badań po stronie NIVO oraz IPI, jak i przeprowadzenia zestawienia danych.

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

13.6. Wiarygodność wewnętrzna

Niwolumab vs dakarbazyna w populacji BRAF (-)

Pod względem metodologicznym badanie *Robert 2014/CheckMate 066* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (podtyp IIA). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych – ekspresja genu PD-L1 oraz obecność przerzutów. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.

Badanie otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS).

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

Niwolumab vs wemurafenib w populacji BRAF (+)

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie badania włączone do analizy głównej, umożliwiające pośrednie porównanie NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double blind*). Badanie *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* prowadzono bez zaślepienia próby.

Badanie *Robert 2014/CheckMate 066* uzyskało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Badanie *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* uzyskało 3 na 5 punktów w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia próby, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność.

Badanie *Robert 2014/CheckMate 066* zaprojektowano w metodyce *superiority*, w badaniu *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* nie sprecyzowano informacji dotyczących testowanej hipotezy.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –

W przypadku dłuższego okresu leczenia w badaniu, *Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3* dozwolona była zmiana leczenia DTIC na WEM w sytuacji wystąpienia progresji choroby. W ocenie punktów końcowych uwzględniono również wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (ang. *cross over*).

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

Niwolumab vs dabrafenib w populacji BRAF (+) [wariant dodatkowy analizy]

Obie próby kliniczne włączone do analizy były wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA).

Badanie *Robert 2014/CheckMate 066* prowadzone było w schemacie grup równoległych. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double blind*). W badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* wśród pacjentów leczonych dakarbazyną w momencie wystąpienia progresji choroby dozwolona była zmiana leczenia na dabrafenib (ang. *cross over*), badanie prowadzono w warunkach próby otwartej (ang. *open label*).

Badanie *Robert 2014/CheckMate 066* uzyskało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Badanie *Hauschild 2012/BREAK-3* uzyskało 3 na 5 punktów w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia próby, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność.

Niwolumab vs ipilimumab 2 linia leczenia w populacji z zaawansowanym czerniakiem

Badania *Weber 2015/ CA209-037, Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022* to randomizowane (podtyp IIA), wieloośrodkowe, badania kliniczne prowadzone w schemacie grup równoległych. Z kolei badanie *Topalian 2012_2014/ CA209-003* to badanie non-RCT (podtyp IIIB), przeprowadzone w schemacie kohortowym.

Badania *Weber 2015/ CA209-037, Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022* otrzymały odpowiednio 3, 4 oraz 5 punktów w skali JADAD co oznacza, że charakteryzują się one średnią (3) oraz wysoką (4,5) wiarygodnością. Z kolei badanie *Topalian 2012_2014/ CA209-003* w skali NOS można uznać za wiarygodne.

Badanie *Weber 2015/ CA209-037* przeprowadzono bez zaślepienia próby (ang. *open label*), podczas gdy badania *Hodi 2010/ CA184-002 i Wolchok 2010/ CA184-022* stanowią badania przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem (ang. *double blind*).

Jedynie w badaniu *Weber 2015/ CA209-037* sprecyzowano rodzaj metodyki w jakim zaprojektowano badanie (*superiority*).

Uwzględnione badania różniły się między sobą pod względem liczebności osób włączonych do analizowanych grup.

Podsumowując, ze względu na rodzaj przedstawionych w analizie badań (RCT oraz non-RCT) oraz sposób przedstawienia wyników (zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych, bez kalkulacji ilościowych różnic) wnioskowanie na temat efektywności klinicznej ocenianych interwencji jest ograniczone.

14. ZAŁĄCZNIKI

14.1. Pośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, u chorych z mutacją BRAF

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną dabrafenibu z dakarbazyną wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF (BRAF(+)) – badanie *Hauschild 2012/BREAK-3*.

Autorzy przeglądu zdecydowali się, zatem przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną DTIC.

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące próby kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) – badanie *Robert 2014/CheckMate 066*;
- DBF vs DTIC w populacji BRAF(+) – badanie *Hauschild 2012/BREAK-3*.

Ze względu na fakt, że dabrafenib nie stanowi aktualnie powszechnie stosowanej praktyki klinicznej, pośrednią analizę efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem przedstawiono, jako wariant dodatkowy.

Szczegółowe uzasadnienia podejścia do pośredniej analizy efektywności klinicznej, analogiczne do analizy pośredniej NIVO vs WEM przedstawiono w rozdziale 9 oraz 11 niniejszej analizy.

14.1.1. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z dakarbazyną, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF (BRAF(-)) – badanie *Robert 201/CheckMate 066*.

Szczegółowe dane dotyczące metodologii badania, analizowanej populacji, stosowanych interwencji oraz wyników porównania NIVO vs DTIC przedstawiono w rozdziale 8.

14.1.2. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej dabrafenibu z dakarbazyną

14.1.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*), porównujące efektywność kliniczną dabrafenibu z dakarbazyną, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF.

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania poddano randomizacji w okresie od 23 grudnia 2010 roku do 1 września 2011 roku.

Pomiędzy 23 grudnia 2010 roku a 01 września 2011 roku do udziału w badaniu zakwalifikowano 250 pacjentów pochodzących ze 70 ośrodków w 12 krajach. Do leczenia DBF włączono 187 pacjentów, natomiast do leczenia DTIC 63 osoby.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego *BREAK-3* zostały przedstawione w publikacji *Hauschild 2012* dla daty odcięcia danych w dniu 19.12.2011 roku (*cut off data 19.12.2011*), następnie przedłużono okres leczenia (*up date*). Wyniki dla przedłużonego okresu leczenia, uwzględniającego wyniki dla 2 dat odcięcia danych tzn. 25.06.2012 i 18.12.2012 przedstawiono w postaci abstraktu, odnalezionego na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii (ASCO).

Podczas trwania badania wśród pacjentów leczonych DTCl, u których wystąpiła progresja choroby dozwolona była zmiana leczenia na dabrafenib.

U 36 spośród 63 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy DTIC, u których wystąpiła progresja choroby zmieniono stosowaną interwencję na dabrafenib.

Dane przedstawione w badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* pochodzą z randomizowanego, opublikowanego badania klinicznego prowadzonego w warunkach próby otwartej (data odcięcia danych: 19 grudnia 2012 roku).

Charakterystykę badania włączonego do analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 98. Charakterystyka badania włączonego do analizy pośredniej; DBF vs DTIC (*BREAK-3*)

Parametr	<i>BREAK-3 (IIA)</i>
Podtyp badania	IIA
Ocena w skali <i>Jadad</i>	3
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 70 ośrodków w 12 krajach
Metodyka	
Typ badania	RCT III fazy
Randomizacja	TAK: <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja blokowa w proporcji 3: 1, z wykorzystaniem systemu IVRS; • Stratyfikacja pacjentów ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stopień zaawansowania choroby zgodnie z klasyfikacją AJCC (nieoperacyjny III+IVM1a+IVM1b vs IVM1c); <p>W trakcie badania wśród pacjentów leczonych DTCl, u których wystąpiła progresja choroby dozwolona była zmiana leczenia na dabrafenib (<i>cross over</i>).</p>
Zaślepienie	NIE
Hipoteza badawcza	<i>Superiority*</i>
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>) • Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>); • Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia <p>W analizie efektywności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną.</p>
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność – zachowana; • Bezpieczeństwo – niezachowana.
Utrata pacjentów z badania	Opisana dla całej populacji badania: <ul style="list-style-type: none"> • W grupie DBF utracono 80/187 pacjentów (43%);

Parametr	BREAK-3 (IIA)
	<ul style="list-style-type: none"> W grupie DTIC utracono 49/63 pacjentów (78%).
Inne identyfikatory badania	NCT 01227889, BREAK-3
Źródła finansowania	GlaxoSmithKline
Źródła danych	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hauschild 2012 (cut off data 19.12.2011) [39] ✓ Hauschild 2013 (cut off data 25.06.2012 i 18. 12 2012 [40] Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [41]

*Dane dostępne w protokole.

Pod względem metodologicznym badanie *Hauschild 2012/BREAK- 3* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA).

Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację pacjentów ze względu na stopień zaawansowania choroby.

Jeden z pacjentów, który w wyniku randomizacji został zakwalifikowany do leczenia DTIC, w wyniku błędu, przez cały okres leczenia otrzymywał terapię dabrafenibem. W analizie bezpieczeństwa pacjent ten został uwzględniony w grupie DBF.

Wyniki dla punktów końcowych przedstawiono zgodnie z wyjściową kwalifikacją pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, bez uwzględnienia faktu *cross over*, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej.

Badanie otrzymało 3 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS).

14.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu *BREAK-3* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 99. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *BREAK-3*; DBF vs DTIC

Kryteria włączenia	BREAK-3 (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony czerniak w stopniu III lub IV oraz mutacja w genie BRAF V600E (BRAF(+)); Pacjenci z nieleczonym wcześniej, nieoperacyjnym czerniakiem III stopnia lub przerzutowym czerniakiem, z wyjątkiem leczenia interleukiną 2; leczenia chirurgicznego lub radioterapii; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punkta; Prawidłowe wyniki badania krwi; Prawidłowa czynność wątroby, nerek oraz serca.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne, radioterapia lub immunoterapia w ciągu 4 tygodni; Potwierdzony w wywiadzie HIV, niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej; Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat; Przerzuty do centralnego układu nerwowego z wyjątkiem takich, które od co najmniej 3 miesięcy nie dają objawów, po leczeniu chirurgicznym lub radiochirurgii stereotaktycznej; Skorygowany odstęp QT > 480 ms;

Kryteria włączenia	BREAK-3 (IIA)
	<ul style="list-style-type: none"> Ostry zespół wieńcowy, angioplastyka ze stentowaniem, zaburzenia rytmu serca (z wyjątkiem zaburzeń rytmu zatokowego) w ciągu ostatnich 24 tygodni; Nieprawidłowości w budowie serca potwierdzone w echokardiografii.

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

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu BREAK- 3; DBF vs DTIC

Cecha	BREAK – 3 (IIA)	
	DBF	DTIC
Liczebność, N	187	63
Mediana wieku pacjentów (zakres)	53,0 (22; 93)	50,0 (21; 82)
Rasa biała, n (%)	187 (100)	63 (100)
Płeć pacjentów, n (%)	Mężczyźni	112 (60)
	Kobiety	37 (59)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	124 (66)
	1	62 (33)
	Nieokreślony	1 (<1)
Występowanie przerzutów, n (%)	M0	6 (3)
	M1a	23 (12)
	M1b	34 (18)
	M1c	124 (66)
Wyjściowe stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	> Górnej granicy normy	67 (36)
	Prawidłowe	119 (64)
	Nieokreślono	1 (<1)
Zastosowane wcześniej leczenie, n (%)	Brak	6 (3)
	Immunoterapia	181 (97)
	Radioterapia	34 (18)
	Terapia biologiczna (przeciwciała monoklonalne, szczepionki)	52 (28)

Cecha	BREAK – 3 (IIA)	
	DBF	DTIC
Chemioterapia adjuwantowa	1 (<1%)	3 (5)

Porównywane opcje terapeutyczne zbliżone pod względem wszystkich ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

14.1.4. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Charakterystyka interwencji w badaniu BREAK-3; DBF vs DTIC

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
DBF	Dabrafenib w dawce 150 mg	Doustnie, 2 razy dziennie Leczenie stosowano do wystąpienia progresji, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.
DTIC	Dakarbazyna w dawce 1 000 mg/m ²	Dożylnie w postaci infuzji, co 3 tygodnie. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.

14.1.5. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (DBF vs DTIC) przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem punktów końcowych umożliwiającą przeprowadzenie pośredniej analizy statystycznej dla NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną czyli DTIC.

Analizę efektywności klinicznej DBF vs DTIC w oparciu o badanie Hauschild 2012/BREAK-3 przeprowadzono z uwzględnieniem:

- Danych uwzględnionych w publikacji Hauschild 2012 dla daty odcięcia 19.12.2011 (*cut off data 19.12.2011*);
- Danych dla przedłużonego okresu leczenia, dostępnych w postaci abstraktu, odnalezionych na stronach American Society of Oncology (ASCO).

Na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO) odnaleziono dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianych interwencji z uwzględnieniem 2 okresów obserwacji tj. *cut of data* w dniu 25 czerwca 2012 roku oraz *cut of data* przeprowadzonego 18 grudnia 2012 roku.

Charakterystykę punktów końcowych analizowanych w badaniu Hauschild 2012/BREAK-3 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Punkt końcowy	BREAK-3 (IIA)		
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	Ocena w populacji:
			ITT INNE
Przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę.	<ul style="list-style-type: none"> • OS ogółem HR (95% CI) • Obliczenia 	<p>przeprowadzono</p> <p>X</p>

Punkt końcowy	BREAK-3 (IIA)			Ocena w populacji:	
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	Ocena w populacji:		
			ITT	INNE	
(OS)		z zastosowaniem metody PIKE (95% CI)			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.	<ul style="list-style-type: none"> PFS przedstawiono w postaci HR (95% CI) Obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem metody PIKE (95% CI) 			X
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie	<p>Odsetek pacjentek, u których wystąpiła potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie ogółem (odpowiedź całkowita + częściowa), zgodnie z kryteriami RESIST 1.1.</p> <p>W ramach punktu końcowego analizowano również odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja i stabilizacja choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> OR (95% CI); 			X

14.1.5.1. Przeżycie całkowite (OS)

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Skuteczność: przeżycie całkowite; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	p	GRADE
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	DBF	187	-	-	0,61 (0,25; 1,48)	-	Średnia@
	DTIC	63	-				
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 18.12.2012)^</i>	DBF	187	18,2 (16,6; nie osiągnięto)	2,6	0,76 (0,48; 1,21)	-	Średnia@
	DTIC	63	15,6 (12,7; nie osiągnięto)				

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). [@] Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem wyjściowej kwalifikacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, bez uwzględnienia w wynikach końcowych faktu *cross over*.

Wśród pacjentów leczonych dabrafenibem obserwowano niższe niż w grupie stosującej DTIC prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Obliczone przez autorów badania *Hauschild 2012/BREAK-3* hazardy względne w obu analizowanych okresach obserwacji nie są istotne statystycznie.

14.1.5.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 104. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	p	GRADE
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	DBF	187	6,7	3,8	0,35 (0,20; 0,61)	<0,0001	Średnia@
	DTIC	63	2,9				

Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012)[^]	DBF	187	6,9	4,2	0,37 (0,23; 0,57)	<0,0001	Średnia@
	DTIC	63	2,7				

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). [®] Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem wyjściowej kwalifikacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, bez uwzględnienia faktu *cross over*.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (DBF vs DTIC) odnotowano istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia progresji choroby. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych dabrafenibem (bez względu na długość okresu obserwacji).

W analizie wyników dla PFS w przypadku dłuższego okresu leczenia, przyjęto dane uzyskane w oparciu o ocenę osoby niezależnie oceniającej tej punkt końcowy w badaniu Hauschild 2012/BREAK-3 (podejście konserwatywne).

14.1.5.3. Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie

W badaniu Hauschild 2012/BREAK-3, analizowano wystąpienie potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla daty odcięcia danych w dniu 19 grudnia 2011 roku. W przypadku danych dla daty odcięcia tj. 19 grudnia 2011 roku, wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego przedstawiono w zależności od osoby oceniającej dane. Oznacza to że ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez niezależnego radiologa (ang. *independent radiologist*), jak również przez inną osobę (ang. *investigator assessed*).

Analizę wyników dla powyższego punktu końcowego przeprowadzono z uwzględnieniem danych uzyskanych w oparciu o ocenę niezależnego radiologa (podejście konserwatywne).

W przypadku przedłużonego okresu obserwacji tj. data odcięcia danych 25 czerwca 2012 roku, ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez osobę zdefiniowaną w badaniu jako *investigator assessed*.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Skuteczność: Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	GRADE
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)	Ogółem	DBF	187	93 (50)	14,59 (5,09; 41,80)*	Średnia@
		DTIC	63	4 (6)		
	Całkowita	DBF	187	6 (3)	2,06 (0,24; 17,41)	Średnia@
		DTIC	63	1 (2)		
	Częściowa	DBF	187	87 (47)	17,40 (5,27; 57,46)	Średnia@
		DTIC	63	3 (5)		
	Stabilizacja choroby	DBF	187	78 (42)	0,79 (0,44; 1,40)	Średnia@
		DTIC	63	30 (42)		
	Progresja choroby	DBF	187	10 (5)	0,10 (0,04; 0,22)	Średnia@

Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	GRADE
	DTIC	63	23 (37)		
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012) [^]	WEM	187	110 (59)	4,57 (2,39; 8,75)	Średnia [@]
	DTIC	63	15 (24)		

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). *Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniósł 6,3 tyg. (95% CI:6,1; 6,3). [@] Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili dla *safety population*, bez uwzględnienia faktu *cross over*. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu ocenianych okresach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia potwierdzonej, objektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem (odpowiedź całkowita + częściowa). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych dabrafenibem.

W przypadku krótszego okresu leczenia (data odcięcia danych 19.12.2011 roku), pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów obserwowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania progresji choroby. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych dabrafenibem.

Obliczony iloraz szans wystąpienia stabilizacji choroby (DBF vs DTIC) nie jest znamieny statystycznie.

14.1.6. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa interwencji (DBF vs DTIC) przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem punktów końcowych umożliwiającymi pośrednie porównanie NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną (DTIC).

14.1.6.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Badanie	Interwencja	N [^]	n (%)	OR (95% CI)**	GRADE
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)	DBF	187	80 (43)*	0,28 (0,15; 0,52)	Średnia [@]
	DTIC	63	46 ^{#&} (73)*		

[^] Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem liczby pacjentów poddanych randomizacji (*randomized population*). *Obliczono na podstawie dostępnych danych. [#] U 28 spośród 63 pacjentów (44%) losowo zakwalifikowanych do leczenia DTIC, na skutek progresji choroby zmieniono leczenie na DBF (*cross over*). [&] Włączono jednego pacjenta, który w wyniku randomizacji został losowo przydzielony do DTIC, ale w wyniku błędu leczony był DBF. [@] Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili dla *safety population*, bez uwzględnienia faktu *cross over*. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych dabrafenibem.

14.1.6.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	GRADE
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	DBF	187 [^] &	55 (29,41)*	1,46 (0,74; 2,86)	Średnia [@]
	DTIC	59 [^]	14 (23,73)*		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012)#</i>	DBF	187 [^] &	53 (28)	1,38 (0,71; 2,72)	Średnia [@]
	DTIC	59 [^]	14 (24)		

[^] Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem safety population (liczba pacjentów losowo zakwalifikowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z istotą randomizacji). & Włączono jednego pacjenta, który w wyniku randomizacji został losowo przydzielony do DTIC, ale w wyniku błędu leczony był DBF. *Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. # Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). @ Autorzy badania BREAK-3 wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili dla safety population, bez uwzględnienia faktu cross over. **Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu ocenianych okresach obserwacji. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych dakarbazyną.

14.1.6.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania *Hauschild 2012/BREAK-3* analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z uwzględnieniem daty odcięcia danych w dniu 19.12.2011 roku, jak również dla daty odcięcia danych w dniu 25 czerwca 2012 roku.

Analizie poddano zdarzenia niepożądane występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Tabela 108. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; DBF vs DTIC (BREAK-3)

Badania	Zdarzenia niepożądane	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	GRADE
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	Ogółem	DBF	187 [^] &	100 (53)	1,46 (0,81; 2,63)	Średnia [@]
		DTIC	59 [^]	26 (44)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012)#</i>	Wysypka	DBF	187 [^] &	56 (30)	106,40 (1,91; 5940,23)*	Średnia [@]
		DTIC	59 [^]	0 (0)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	Nudności	DBF	187 [^] &	2 (1)	0,07 (0,01; 0,33)	Średnia [@]
		DTIC	59 [^]	8 (14)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012)#</i>		DBF	187 [^] &	26 (14)	0,25 (0,13; 0,49)	Średnia [@]
		DTIC	59 [^]	23 (39)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012)#</i>	Zmęczenie	DBF	187 [^] &	33 (18)	0,76 (0,37; 1,56)	Średnia [@]
		DTIC	59 [^]	13 (22)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25. 06.2012)#</i>	Astenia	DBF	187 [^] &	27 (14)	1,25 (0,52; 3,05)	Średnia [@]
		DTIC	59 [^]	7 (12)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	Neutropenia	DBF	187 [^] &	1 (<1)	0,03 (0,007; 0,13)	Średnia [@]

		DTIC	59 [^]	9 (15)		
--	--	------	-----------------	--------	--	--

[^] Autorzy badania *BREAK-3* wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem *safety population* (liczba pacjentów losowo zakwalifikowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z istotą randomizacji).⁸ Włączono jednego pacjenta, który w wyniku randomizacji został losowo przydzielony do DTIC, ale w wyniku błędu leczony był DBF. *Obliczono metodą Mantela-Haenszla z korektą.⁹ Autorzy badania *BREAK-3* wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawili dla *safety population*, bez uwzględnienia faktu *cross over*. **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia wysypki, nudności oraz neutropenii związanej z leczeniem.

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

14.2. Wyniki pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu w porównaniu z dabrafenibem

Do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące próby kliniczne:

- ✓ NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-) – badanie *Robert 2014/CheckMate 066*;
- ✓ DBF vs DTIC w populacji BRAF(+) – badanie *Hauschild 2012/BREAK-3*.

14.2.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

Obie próby kliniczne włączone do analizy były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA).

Badanie *Robert 2014/CheckMate 066* prowadzone było w schemacie grup równoległych. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double blind*).

W badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* wśród pacjentów leczonych dakarbazyną w momencie wystąpienia progresji choroby dozwolona była zmiana leczenia na dabrafenib (ang. *cross over*), badanie prowadzono w warunkach próby otwartej (ang. *open label*).

Wyniki dla skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* przedstawiono z uwzględnieniem liczby pacjentów początkowo zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, w przypadku bezpieczeństwa dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*). W wynikach badania *Hauschild 2012/BREAK-3* nie uwzględniono faktu występowania *cross over* (DBF vs DTIC), bez względu na oceniany okres obserwacji, co stanowi pewne ograniczenie oraz utrudnia wnioskowanie na temat uzyskanych efektów terapeutycznych.

Badanie *Robert 2014/CheckMate 066* uzyskało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Badanie *Hauschild 2012/BREAK-3* uzyskało 3 na 5 punktów w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia próby, co oznacza, iż cechuje je średnia wiarygodność.

Obie próby kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority*.

W badaniu *Robert 2014/CheckMate 066*, długość planowanej obserwacji wyniosła 16,7 miesiąca, czyli do 05 sierpnia 2014 roku. Ze względu na fakt, iż wcześniej niż planowano tzn. 10 czerwca 2014 zaobserwowano różnice w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść pacjentów leczonych NIVO, została przeprowadzona wcześniejsza, nieplanowana analiza przejściowa (ang. *interim*).

Badanie *Hauschild 2012/BREAK-3* rozpoczęto w grudniu 2010 roku. Wyniki przedstawione w publikacji *Hauschild 2012* pochodzą z 19 grudnia 2011 roku. Na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego

(ASCO) odnaleziono dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji dla przedłużonego okresu leczenia tzn. daty odcięcia danych 25 czerwca 2012 roku oraz 18 grudnia 2012 roku.

Analizę skuteczności klinicznej dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono dla możliwie najdłuższego okresu leczenia.

14.2.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla *Opdivo*[®] populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, zarówno z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF (BRAF(+) i BRAF(-)).

Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIVO z inną opcją terapeutyczną stosowaną w Polsce w pierwszej linii leczenia, wśród pacjentów w populacji BRAF(+), z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

W związku z powyższym autorzy przeglądu zdecydowali się, przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną DTIC (wariant dodatkowy -dabrafenib nie jest obecnie w Polsce powszechną praktyką).

Należy mieć na uwadze, iż populację w badaniu z NIVO stanowią pacjenci z BRAF(-), natomiast populację pacjentów w badaniu z DBF stanowią pacjenci z BRAF(+).

U 16,3% pacjentów uczestniczących w badaniu *Robert 2014/CheckMate 066* stosowano uprzednie leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania *Hauschild 2012/BREAK-3*, odsetek pacjentów, u których zastosowano m. in. immunoterapię, radioterapię, leczenie adjuwantowe wynosił od 97-98%.

Opcje terapeutyczne, dla których przeprowadzona została analiza pośrednia (NIVO vs DBF) stosowano w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka w III lub IV stopniu.

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (NIVO vs DBF) autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Decyzję o przeprowadzeniu pośredniej analizy efektywności klinicznej (NIVO vs WEM) podjęto w oparciu o wnioski pochodzące z rozdziału 11 „*Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF*”.

Ponadto, niniejsza metodologia, przyjęta dla porównania pośredniego została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG.

14.2.3. Skuteczność kliniczna - wyniki analizy pośredniej

14.2.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki analizy pośredniej, dotyczące przeżycia całkowitego wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, uwzględniające wyniki badania *Robert 2014/CheckMate 066* i *Hauschild 2012/BREAK-3* dla daty odcięcia danych w dniu 19.12.2011 oraz 18.12.2012 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF dla punktu końcowego przeżycie całkowite (*CheckMate 066 vs BREAK-3*)

Badania	Porównywane interwencje	Mediana OS (miesiące)	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) HR (95% CI)*
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	0,69 (0,27; 1,78)
<i>Hauschild 2012/BREAK-3</i> (cut off data 19.12.2011)	DBF vs DTIC	-	0,61 (0,25; 1,48)	
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	Nie osiągnięto vs 10,8	0,42 (0,30; 0,59)	0,55 (0,31; 0,98)
<i>Hauschild 2012/BREAK-3</i> (cut off data 18.12.2012) [^]	DBF vs DTIC	18,2 vs 15,6	0,76 (0,48; 1,21)	

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony hazard względny dla punktu końcowego przeżycie całkowite z uwzględnieniem wyników z badania *Hauschild 2012/BREAK-3* (data odcięcia danych: 19.12.2011) wynosi 0,69 (95% CI: 0,27; 1,78), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowi 69% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Hazard względny w dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych w badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3*: 18.12.2012) wynosi 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98) co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 45% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych dabrafenibem**. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Przedstawione powyżej wyniki potwierdzają prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. dabrafenib) dochodzi często do szybkich odpowiedzi ale mających charakter krótkotrwały, co przekłada się na opisywane powyżej pogorszenie efektywności klinicznej dabrafenibu wobec niwolumabu w dłuższej obserwacji.

14.2.3.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 110. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF dla punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby (*CheckMate 066 vs BREAK-3*)

Badania	Porównywane interwencje	Mediana PFS (miesiące)	HR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) HR (95% CI)*
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO vs DTIC	5,1 vs 2,2	0,43 (0,34; 0,56)	1,23 (0,67; 2,26)
<i>Hauschild 2012/BREAK-3</i> (cut off data 19.12.2011)	DBF vs DTIC	6,7 vs 2,9	0,35 (0,20; 0,61)	

Robert 2014/CheckMate 066	NIVO vs DTIC	5,1 vs 2,2	0,43 0,34; 0,56)	1,23 (0,69; 2,19)
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25.06.2012)[^]	DBF vs DTIC	6,9 vs 2,7	0,37 (0,23; 0,57)	

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby z uwzględnieniem danych z badania *Hauschild 2012/BREAK-3*, pochodzących z 19 grudnia 2011 roku wynosi 1,23 (95% CI: 0,67; 2,26), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby stanowi 123% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie DBF. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Hazard względny wystąpienia progresji choroby z uwzględnieniem danych z badania *Hauschild 2012/BREAK-3* dla dłuższego okresu obserwacji wynosi (*cut of data* 25.06.2012) wynosi 1,23 (95% CI: 0,69; 2,19), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby stanowi 123% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie DBF. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie, nie różnicując wartości niwolumabu i wemurafenibu w zakresie ryzyka progresji czerniaka.

W związku z powyższym w przypadku dłuższego okresu obserwacji porównywane opcje terapeutyczne (NIVO vs DBF) są zbliżone pod względem ryzyka wystąpienia progresji choroby.

Zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji *Ribas 2009²⁵*, analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów, z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym (*ang. tumor flare*). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego. Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (*Wolchok 2008; Larkin 2015*). W związku z tym, progresję choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej.

14.2.3.3. Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki pośredniej analizy dotyczącej częstości występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, jak również całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji oraz progresji choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF dla punktu końcowego potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (*CheckMate 066 vs BREAK-3*)

Badania	Odpowiedź na leczenie	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)*	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)*	
Robert 2014/CheckMate 066	Ogółem	NIVO	210	84 (40)	4,11 (2,49; 6,90)	0,28 (0,09; 0,91)	
		DTIC	208	29 (13,9)			
Hauschild 2012 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	93 (50)	14,59 (5,09; 41,80)		
		DTIC	63	4 (6)			
Robert 2014/CheckMate 066		NIVO	210	84 (40)	4,11 (2,49; 6,90)		0,90 (0,34; 2,05)
		DTIC	208	29 (13,9)			

²⁵ Ribas et al. Do need a different set of response assessment criteria for tmor immunotherapy?. Clin Cancer Res 209; 15 (23) December 1, 2009.

Badania	Odpowiedź na leczenie	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)*	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)*
Hauschild 2012 (cut off data 25.06.2012) [^]		DBF	187	110 (59)	4,57 (2,39; 8,75)	
		DTIC	63	15 (24)		
Robert 2014/CheckMate 066	Całkowita	NIVO	210	16 (7,6)	8,49 (1,93; 37,43)	4,12 (0,31; 55,77)
		DTIC	208	2 (1,0)		
Hauschild 2012 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	6 (3)	2,06 (0,24; 17,41)	
		DTIC	63	1 (2)		
Robert 2014/CheckMate 066	Częściowa	NIVO	210	68 (32,4)	3,21 (1,91; 5,49)	0,18 (0,05; 0,68)
		DTIC	208	27 (13)		
Hauschild 2012 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	87 (47)	17,40 (5,27; 57,46)	
		DTIC	63	3 (5)		
Robert 2014/CheckMate 066	Stabilizacja choroby	NIVO	210	35 (16,7)	0,70 (0,42; 1,18)	0,89 (0,41; 1,93)
		DTIC	208	46 (22,1)		
Hauschild 2012 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	78 (42)	0,79 (0,44; 1,40)	
		DTIC	63	30 (42)		
Robert 2014/CheckMate 066	Progresja choroby	NIVO	210	69 (32,9)	0,52 (0,34; 0,79)	5,20 (2,01; 13, 46)
		DTIC	208	101(48,6)		
Hauschild 2012 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	10 (5)	0,10 (0,04; 0,22)	
		DTIC	63	23 (37)		

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs DBF) odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, jak również częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby w krótszym okresie obserwacji (data odcięcia danych w badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* - 19.12.2011). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych dabrafenibem.

Porównywane opcje terapeutyczne są zbliżone od względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie ogółem w dłuższym okresie leczenia (data odcięcia danych w badaniu *Hauschild 2012/BREAK-3* - 25.06.2012).

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

W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji Świtaj 2013²⁶, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią w badaniu obrazowym.

14.2.4. Bezpieczeństwo – wyniki analizy pośredniej

14.2.4.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

Wyniki pośredniej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli.

Tabela 112. Utrata pacjentów z badania ogółem (CheckMate 066 vs BREAK-3)

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)*	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)*
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	1,96 (0,73; 5,26)
	DTIC	205	24 (11,7)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	DBF	187	80 (43)	0,28 (0,15; 0,52)	
	DTIC	59	46 (73)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem.

14.2.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 113. Ciężkie zdarzenia niepożądane (CheckMate 066 vs BREAK-3)

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)*	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)*
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)	0,50 (0,23; 1,11)
	DTIC	205	78 (38,0)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)</i>	DBF	187	55 (29,41)	1,46 (0,74; 2,86)	
	DTIC	63	14 (23,73)		
<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>	NIVO	206	64 (31,1)	0,73 (0,48; 1,13)	0,53 (0,24; 1,17)
	DTIC	205	78 (38,0)		
<i>Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25.06.2012)[^]</i>	DBF	187	53 (28)	1,38 (0,71; 2,72)	
	DTIC	63	14 (24)		

[^] Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą niż wśród pacjentów leczonych DBF częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych okresach leczenia. Obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

²⁶ Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry – opisy przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013, tom 9, supl E, E1.

14.2.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące niniejszego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (CheckMate 066 vs BREAK-3)

Badania	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)**		
Robert 2014/CheckMate 066	Ogółem	NIVO	206	153 (74,3)	0,93 (0,58; 1,49)	0,64 (0,30; 1,36)		
		DTIC	205	155 (75,6)				
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	100 (53)	1,46 (0,81; 2,63)			
		DTIC	59	26 (44)				
Robert 2014/CheckMate 066		Wysypka	NIVO	206	31 (15,0)		5,88 (2,33; 17,57)	0,06 (0,001; 3,50)
			DTIC	205	6 (2,9)			
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)	DBF		187	56 (30)	106,40 (1,91; 5940,23)*			
	DTIC		59	0 (0)				
Robert 2014/CheckMate 066	Zmęczenie	NIVO	206	41 (19,9)	1,45 (0,84; 2,52)	1,91 (0,77; 4,72)		
		DTIC	205	30 (14,6)				
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	33 (18)	0,76 (0,37; 1,56)			
		DTIC	59	13 (22)				
Robert 2014/CheckMate 066	Astenia	NIVO	206	21 (10,2)	0,82 (0,42; 1,58)	0,66 (0,22; 1,98)		
		DTIC	205	25 (12,2)				
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	27 (14)	1,25 (0,52; 3,05)			
		DTIC	59	7 (12)				
Robert 2014/CheckMate 066	Neutropenia	NIVO	206	0 (0)	0,02 (0,001; 0,31)*	0,67 (0,03; 16,67)		
		DTIC	205	23 (11,2)				
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)		DBF	187	1 (<1)	0,03 (0,007; 0,13)			
		DTIC	59	9 (15)				
Robert 2014/CheckMate 066	Nudności	NIVO	206	34 (16,5)	0,28 (0,17; 0,45)	4,00 (0,65; 24,56)		
		DTIC	205	85 (41,5)				
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data)		DBF	187	2 (1)	0,07 (0,01; 0,33)			
		DTIC	59	8 (14)				

Badania	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)**	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)**
19.12.2011)						
Robert 2014/CheckMate 066		NIVO	206	34 (16,5)	0,28 (0,17; 0,45)	1,12 (0,50; 2,55)
		DTIC	205	85 (41,5)		
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 25.06.2012)^		DBF	187	26 (14)	0,25 (0,13; 0,49)	
		DTIC	59	23 (39)		

*Obliczono metoda Mantela-Haenszla z korektą. *Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^ Dane dostępne na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO).

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższą niż w grupie stosującej dabrafenib częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, wysypki, astenii oraz neutropenii. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano wyższą niż w grupie DBF częstość występowania zmęczenia oraz nudności. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

14.3. Strategia wyszukiwania – nivolumab

Tabela 115. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – (data wyszukiwania 03.08.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	nivolumab	207
2.	"nivolumab" [Supplementary Concept]	76
3.	MDX 1106	207
4.	MDX-1106	207
5.	MDX1106	0
6.	ONO-4538	207
7.	ONO 4538	207
8.	ONO4538	0
9.	BMS-936558	214
10.	BMS936558	0
11.	BMS 936558	214
12.	Opdivo	208
13.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12	215

Tabela 116. Strategia wyszukiwania w bazie Embase –(data wyszukiwania 03.08.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'nivolumab'/exp OR nivolumab	933
2.	'mdx 1106'	217
3.	mdx AND 1106	220
4.	mdx1106	0
5.	'ono 4538'	116
6.	ono AND 4538	117
7.	'ono 4538'	116

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Opdivo® w leczeniu pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	'bms 936558'	290
9.	bms AND 936558	290
10.	'bms 936558'	290
11.	opdivo	36
12.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11	935
13.	#12 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	56

Tabela 117. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane –(data wyszukiwania 03.08.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	nivolumab	20
2.	MDX-1106	3
3.	MDX 1106	3
4.	MDX1106	0
5.	ONO-4538	1
6.	ONO 4538	1
7.	ONO4538	0
8.	BMS-936558	4
9.	BMS 936558	4
10.	BMS936558	0
11.	Opdivo	0
12.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11	23

Tabela 118. Strategia wyszukiwania w bazie CRD–(data wyszukiwania 03.08.2015r.)

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

14.4. Strategia wyszukiwania – analiza pośrednia

Tabela 119.Strategia wyszukiwania w bazie PubMed i Embase – dakarbazyna (data wyszukiwania 03.08.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'dacarbazine'/exp OR dacarbazine	16 767
2.	ICDT	6
3.	dimethyl AND imidazole AND carboxamide	320
4.	carboxamide, AND dimethyl AND imidazole	320
5.	imidazole AND carboxamide, AND dimethyl	320
6.	dimethyl AND triazeno AND imidazole AND carboxamide	237
7.	dtic	1596
8.	'nsc 45388'	142

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	nsc AND 45388	142
10.	nsc45388	0
11.	'dtic dome'	70
12.	dtic AND dome	142
13.	dtic AND dome	142
14.	deticene	160
15.	d.t.i.c.	8
16.	'd.t.i.c. dome'	1
17.	dacarbazin	62
18.	dacarbazine AND dbl	1
19.	dacarbazine AND dome	132
20.	dacarbazine AND for AND injection	326
21.	dacatic	0
22.	decarbazine; AND deticene	0
23.	'detimedac'	9
24.	dimethyl AND triazeno AND imidazole AND carboxamide	237
25.	dimethyl AND triazeno AND imidazole AND carboxamine	2
26.	dimethyltriazeno AND imidazole AND carboxamide	20
27.	dimethyltriazenoimidazole AND carboxamide	23
28.	dimethyltriazenoimidazolecarboxamide	0
29.	'dtic vhb'	0
30.	imidazole AND 4 AND carboxamide AND 5 AND dimethyltriazeno	16
31.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR # 23 OR # 24 OR #25 OR #26 OR# 27 OR #28 OR #29 OR #30	17127
32.	melanoma	145 763

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
33.	#31 AND #32	5583
34	#31 AND #32 AND [randomized controlled trial]/lim	206
35	#34 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	27

Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed i Embase – wemurafenib (data wyszukiwania 03.08.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vemurafenib	3751
2.	r05185426	1
3.	rg7204	60
4.	plx AND 4032	662
5.	zelboraf	337
6.	plx4032	341
7.	r AND 7204	225
8.	r7204	1
9.	rg AND 7204	81
10.	ro AND 5185426	46
11.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10	3 972
12.	melanoma	145 753
13.	#11 AND #12	3030
14.	#11 AND #12 AND [randomized controlled trial]/lim	25
15.	#14 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	11

Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed i Embase – dabrafenib (data wyszukiwania 03.08.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dabrafenib	1322
2.	gsk AND 2118436	236
3.	gsk2118436	97
4.	'gsk 2118436'	235
5.	dabrafenib AND mesilate	0
6.	dabrafenib AND mesylate	3
7.	gsk AND 2118436a	2
8.	gsk AND 2118436b	0
9.	gsk2118436a	3
10.	gsk2118436b	0
11.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10	1343
12.	melanoma	145 763
13.	#11 AND #12	1128
14.	#11 AND #12 AND [randomized controlled trial]/lim	12
15.	#14 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	5

14.5. Strategia wyszukiwania – ipilimumab (analiza pośrednia lub zestawienie danych)

Tabela 122. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (ipilimumab); data wyszukiwania 31.08.2015r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Melanoma	102525
2.	"Melanoma"[Mesh]	76667
3.	Malignant Melanoma	102525
4.	#1 OR #2 OR #3	102525
5.	ipilimumab	1159
6.	"ipilimumab" [Supplementary Concept]	607
7.	mdx-ctla-4	5354
8.	mdx 010	1164
9.	mdx010	1159
10.	mdx-010	1164
11.	mdx 101	11
12.	mdx101	0
13.	mdx-101	3
14.	bms 734016	3
15.	bms734016	1
16.	Yervoy	1159
17.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	5362
18.	#4 AND #17	1125

Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (ipilimumab); data wyszukiwania 31.08.2015r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'melanoma'/exp OR melanoma	146172
2.	'malignant melanoma'	27794
3.	#1 OR #2	146172
4.	ipilimumab	4102
5.	'mdx ctla 4'	4
6.	mdx AND 010	290
7.	mdx010	42
8.	'mdx 010'	267
9.	mdx AND 101	122
10.	mdx101	0
11.	'mdx 101'	18
12.	bms AND 734016	18
13.	bms734016	1
14.	Yervoy	424
15.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	4222
16.	#3 AND #15	3123
17.	#16 AND [embase]/lim NOT NOT [medline]/lim	1517

Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (ipilimumab); data wyszukiwania 31.08.2015r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Melanoma	<u>2648</u>
2.	Malignant Melanoma	755
3.	#1 OR #2	<u>2648</u>
4.	ipilimumab	138
5.	mdx-ctla-4	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	mdx 010	6
7.	mdx010	6
8.	mdx-010	6
9.	mdx 101	1
10.	mdx101	0
11.	mdx-101	0
12.	bms 734016	0
13.	bms734016	0
14.	Yervoy	7
15.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	141
16.	#3 AND #15	117
17.	#16 AND	98

14.6. Strategia wyszukiwania – prognoza i predykcja w zależności od BRAF

Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Proto-Oncogene Proteins B-raf/antagonists and inhibitors"	738
2.	"proto-oncogene proteins b-raf/ *genetics"	4501
3.	"braf mutation"	1396
4.	"braf status"	147
5.	"braf expression"	26
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4980
7.	melanoma	101212
8.	#6 OR #7	1359

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	#6 OR #7 Filters: Humans	1235

14.7. Ocena w skali Jadad

Tabela 126. 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 informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 127. Ocena w skali Jadad (Robert 2014/CheckMate 066)

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
WYNIK	5

Tabela 128. Ocena w skali Jadad (Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3)

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?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
WYNIK	3

Tabela 129. Ocena w skali Jadad (Hauschild 2012/BREAK-3)

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?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
WYNIK	4

Tabela 130. Ocena w skali Jadad (Weber 2015/CA 209-037)

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?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
WYNIK	3

Tabela 131. Ocena w skali Jadad (*Hodi 2010/CA184-002*)

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?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
WYNIK	4

Tabela 132. Ocena w skali Jadad (*Wolchok 2010/CA184-022*)

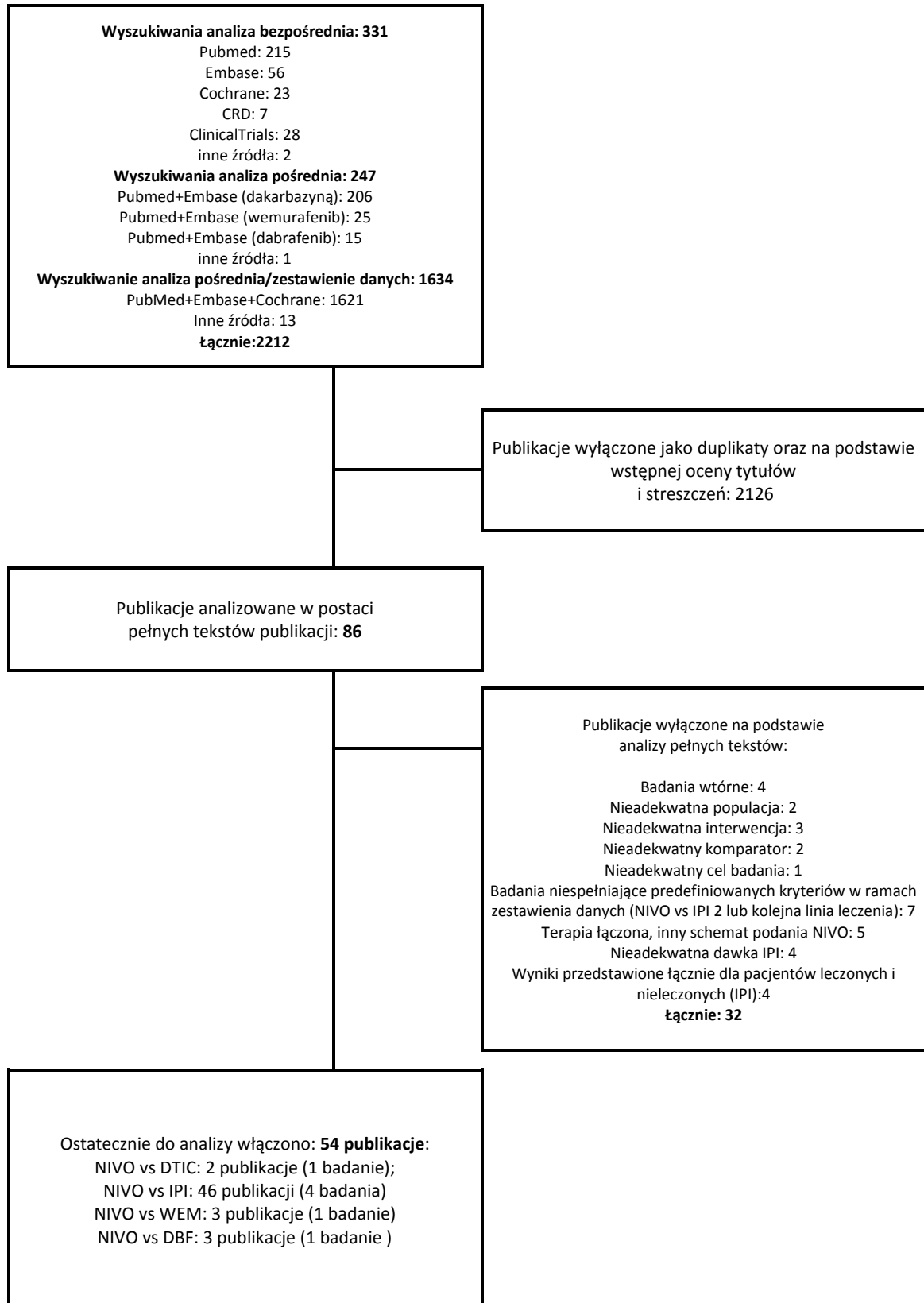
Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano 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
WYNIK	5

Tabela 133. Ocena w skali Jadad (Larkin 2015/CheckMate 067)

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?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
WYNIK	4

14.8. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Opdivo®



14.9. Formularze ekstrakcji danych

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

Analizy (inicjały):..... Data:.....

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

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

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

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru 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)
---------	------------------	---------------------	---	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

15. PIŚMIENNICTWO

15.1. Analiza problemu zdrowotnego

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
3. Charakterystyka produktu leczniczego dla produktu leczniczego Opdivo®.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
5. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
 6. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf> (dostęp: 2.03.2015).
 7. Mukherji B. Immunology of melanoma. Clin Dermatol. 2013;31(2):156-65.
 8. Olivera JF. Cancer Immunology. N Engl J Med. 2008; June 19; 358- 25.
 9. Eggermont AM, Kroemer G, Zitvogel LI. Immunotherapy and the concept of a clinical cure. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(14):2965-7.
 10. Weber JS. Current perspectives on immunotherapy. Semin Oncol. 2014 Oct;41 Suppl 5:S14-29.
 11. Blank CU. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. Curr Opin Oncol. 2014 Mar;26(2):204-14.
 12. Blank CU, et al. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. Cancer Immunology, Immunotherapy October 2011, Volume 60, Issue 10, pp 1359-1371.
 13. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes Dev. 2006 Aug 15;20(16):2149-82.
 14. Addeo A, Rinaldi C.R. Treatment with Ipilimumab: A Case Report of Complete Response in a Metastatic Malignant Melanoma Patient. Case Rep Oncol 2013;6:285-288.
 15. Coley 1893. American Journal of Medical Sciences. 1893; 105(5): 487-510.
 16. Schadendorf F. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. JCO JCO.2014.56.2736; published online on February 9, 2015.
 17. Robert Caroline et all. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330, January 22, 2015
 18. Larkin J. et all. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. Engl J Med May 31, 2015
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma version 3 2015.
 20. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-54..
 21. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020-30.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
24. Projekt programu lekowego „ Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)” (materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą, nieopublikowane).

15.2. Metodyka

25. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
26. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie

- urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
28. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
 29. Czarny-Ozga I, Małyśzek K, Walczak J, Analiza problemu decyzyjnego dla leku Opdivo® w leczeniu pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) nowotworem skóry u dorosłych pacjentów. Instytut Arcana. Kraków 2015. Praca nieopublikowana.
 30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
 31. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004; 328: 1490-1494.
 32. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
 33. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.

15.3. Badania włączone z analizy głównej

Badanie CheckMate 066

34. Robert Caroline et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330, January 22, 2015

Badanie BRIM - 3

36. Chapman P. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30; 364(26): 2507–2516.
37. McArthur G. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980?term=01006980&rank=1> (dostęp w dniu 31.07.2015).

BREAK-3 (wariant dodatkowy analizy głównej, przedstawiony w załączniku)

39. Hauschild A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X. Epub 2012 Jun 25.
40. Hauschild A. et al. An update on BREAK -3, a phase III, randomized trial dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM). Abstrakt konferencyjny ASCO 2013
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227889?term=01227889&rank=1> (dostęp w dniu 03.08.2015r.)

Weber 2015/CA 209-037

42. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, i wsp. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 2015 Apr;16; 4; 375-384.
43. Suplement do publikacji pełnotekstowej Weber 2015 [42].

46. Assessment report OPDIVO, EMA/CHMP/76688/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf (stan na: sierpień 2015r.).
47. Chmielowski B, Hamid O, Minor DR i wsp. A phase III open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice in advanced melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy. Journal of Clinical Oncology; 31 ; 15; 2013. (abstrakt).
48. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

Topalian 2012_2014/CA209-003

49. Hodi FS. Long-term Survival of Ipilimumab-Naïve Patients With Advanced Melanoma Treated With Nivolumab. P and T; 40; 1; 68-72; 2015. (abstrakt).
50. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF i wsp. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol.; 2014 Apr 1;32; 10; 1020-1030.
51. Suplement do publikacji pełnotekstowej Topalian 2014 [50].

52. Hodi FS, Sznol M, Kluger HM i wsp. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *Journal of Clinical Oncology*; 32; 15; 2014. (abstrakt *Hodi 2014a*).
53. Hodi FS, Topalian SL, Brahmer JR i wsp. Survival, Efficacy, and Long-term Safety in Patients With Advanced Solid Tumors Receiving Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). Presented at 12th International Congress on Targeted Anticancer Therapies, March 5-7, 2014, Washington DC. (poster *Hodi 2014b*).
55. Dangi-Garimella S. Nivolumab provides favorable results in patients with advanced melanoma. *Am J Manag Care.*; 2014 Mar;20; 5 Spec No.; E11; 2014. <http://www.ajmc.com/journals/evidence-based-oncology/2014/March-2014/Nivolumab-Provides-Favorable-Results-in-Patients-With-Advanced-Melanoma/>, (stan na: sierpień 2015r.).
56. Sznol M, Kluger HM, Stephen HF i wsp. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *Journal of Clinical Oncology*; 31; 18; 2013. (abstrakt).
57. Topalian S.L., Sznol M., Brahmer J.R. i wsp. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients with advanced solid tumors: Survival and long-term safety in a phase I trial. *Journal of Clinical Oncology*; 31; 15; 2013. (abstrakt).
58. Hodi FS, Topalian SL, Brahmer JR i wsp. Survival and long-term safety in patients (pts) with advanced solid tumors receiving nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *European Journal of Cancer*; 49; S185; 2013. (abstrakt).
59. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR i wsp. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.*; 2012 Jun 28;366; 26; 2443-2454.
60. Suplement do publikacji pełnotekstowej *Topalian 2012* [59].
61. Topalian SL, Brahmer JR, Hodi FS i wsp. Anti-programmed death-1 (PD-1) (BMS-936558/ MDX-1106/ONO-4538) in patients (PTS) with advanced solid tumors: Clinical activity, safety, and molecular markers. *Annals of Oncology*; 23; ix157; 2012. (abstrakt *Topalian 2012a*).
62. Topalian SL, Brahmer JR, Hodi FS i wsp. Anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced solid tumors: Clinical activity, safety, and a potential biomarker for response. *Journal of Clinical Oncology*; 30; 18; 2012. (poster *Topalian 2012b*).
63. Hodi FS, Sznol M, McDermott DF i wsp. Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced melanoma (MEL). *Journal of Clinical Oncology*; 30; 15; 2012. (abstrakt).
64. Sosman JA, Sznol M, McDermott DF i wsp. Clinical activity and safety of anti-programmed death-1 (PD-1) (BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538) in patients (PTS) with advanced melanoma (MEL). *Annals of Oncology*; 23; ix361; 2012. (poster).
65. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730639> (protokół), , (stan na: sierpień 2015r.).
- Hodi 2010/CA184-002**
66. Harvey B, Lee D, Gaudin AF i wsp. Changes in the quality of life of advanced melanoma patients after 12 weeks of treatment with ipilimumab compared to gp100 in a phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*; 31; 15; 2013. (abstrakt).
67. McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2694-8.
68. Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2232-9.
69. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer.* 2013 May 1;119(9):1675-82.
70. Kaufman H, Lutzky J, Clark J i wsp. Safety and efficacy of ipilimumab in melanoma patients who received prior immunotherapy on phase III study MDX010-020. *Journal of Clinical Oncology*; 31; 15; 2013. (abstrakt).
71. Kim H, Barzey V, Cook G. Exploratory landmark analysis of metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*; 8; 312; 2012; <http://cosa-ijos-2012.m.asnevents.com.au/schedule/session/724/abstract/2919> (stan na: sierpień 2015r.).
72. Kim H, Cook G, McCloud P. Projecting long term overall survival benefit in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab using extrapolation methods. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*; 8; 313; 2012; <http://cosa-ijos-2012.m.asnevents.com.au/schedule/session/724/abstract/2916> (stan na: sierpień 2015r.).
73. Revicki DA, Eertwegh AJ, Lorigan P i wsp. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment; Health and quality of life outcomes.; 10; 66; 2012.
74. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N.Engl.J.Med.* 2010; 363; 8; 711-723.
75. Suplement do publikacji pełnotekstowej *Hodi 2010* [74].

76. Hodi FS, O'Day S, McDermott DF i wsp. Re-induction with ipilimumab, gp100 peptide vaccine, or a combination of both from a phase III, randomized, double-blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV melanoma; *Journal of Clinical Oncology*; 28; 15; 2010 (abstrakt).
77. Haanen JB, Hodi FS, O'Day SJ i wsp. Ipilimumab improves overall survival in patients with previously treated, advanced melanoma: Long-term survival results from a phase III trial. *Annals of Oncology*; 21; viii402; 2010. (abstrakt).
78. O'Day S, Hodi FS, McDermott DF i wsp. 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. *Journal of Clinical Oncology*; 28; 18; 2010. (abstrakt).
79. O'Day SJ, McDermott DF, Urban WJ i wsp. Ipilimumab improves overall survival in previously treated, advanced melanoma patients with good and poor prognostic factors. *Journal of Immunotherapy*; 33; 8; 905-906; 2010. (abstrakt).
80. Ottensmeier C, Weber R, Haanen JB i wsp. Ipilimumab produces durable objective responses in patients with previously treated, advanced melanoma: Results from a phase III trial. *Annals of Oncology*; 21; viii401-viii402; 2010. (abstrakt).
81. Revicki D, Kotapati S, Van Den Eertwegh AJ i wsp. Health related quality of life (HRQL) outcomes of ipilimumab treatment in patients with previously treated unresectable stage III or iv melanoma (USIII/IV MEL). *Annals of Oncology*; 21; viii402-viii403; 2010. (abstrakt).
82. Lebbe C, McDermott DF, Robert C i wsp. Ipilimumab improves survival in previously treated, advanced melanoma patients with poor prognostic factors: Subgroup analyses from a phase III trial. *Annals of Oncology*; 21; viii401; 2010. (abstrakt).
83. Robert C, Hodi FS, O'Day SJ i wsp. 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. *Annals of Oncology*; 21; viii403-viii404; 2010. (abstrakt).
84. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653> (protokół), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00094653> (wyniki), (stan na: sierpień 2015r.).

Wolchok 2010/CA184-022

85. Wolchok JD, Neyns B, Linette G i wsp. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet Oncology*; 11; 155-164; 2010.
86. Suplement do publikacji pełnotekstowej *Wolchok 2010 [85]*.
87. Lebbe C, Hoos A, Chin K i wsp. Effect of dose on efficacy and safety in ipilimumab-treated patients with advanced melanoma - Results from a phase II, randomized, dose-ranging study. *Annals of Oncology*; 19; S8; viii239-viii240; 2008. (abstrakt).
88. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

15.4. Badania włączone do analizy czynników prognostycznych i predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF

89. Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, Gast A, Sucker A, Mueller-Berghaus J, Rittgen W, Hemminki K, Becker JC, Kumar R, Schadendorf D. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. *PLoS One*. 2007 Feb 21;2(2):e236.
90. Saint-Jean M et al. Younger age at the time of first metastasis in BRAF-mutated compared to BRAF wild-type melanoma patients. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32(2):808-14. doi: 10.3892/or.2014.3265. Epub 2014 Jun 13.
91. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.
92. Chang DZ. et al. Clinical significance of BRAF mutations in metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine* 2004, 2:46
93. Kumar R. et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2003 Aug 15;9(9):3362-8.
94. Edlundh-Rose E. et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res*. 2006 Dec;16(6):471-8.
95. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015
96. Larkin J. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. Published online May 21, 2015.

97. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, Jackson JR. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 May;61(5):733-7.
98. Postow M. et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.
99. Robert C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *Engl J Med.*, April 19, 2015
100. Birkeland E, Busch C, Berge EO, Geisler J, Jönsson G, Lillehaug JR, Knappskog S, Lønning PE. Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2013 Oct;30(7):867-76. doi: 10.1007/s10585-013-9587-4. Epub 2013 May 15
101. Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J, Pflugfelder A, Büttner P, Garbe C, Weide B. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with monochemotherapy. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2):e89218
102. www. asco.org
103. <http://meetinglibrary.asco.org/content/80856?media=vm>

15.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

106. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
107. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
108. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
109. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 24-08-2015 r.]
110. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 24-08-2015 r.]
111. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 24-08-2015 r.]
112. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Opdivo®
113. EPAR for publication. OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab.23 April 2015, EMA/CHMP/76688/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
114. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D i wsp. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84.
115. Supplement do publikacji pełnotekstowej Weber 2015.

118. Dane ze strony rejestru badań klinicznych: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746> (stan na: sierpień 2015 r.).
119. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020-30.

121. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
122. Topalian SL., Anti-PD-1 (BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538) in patients with advanced solid tumors: Clinical Activity, Safety and Molecular Markers. Abstrakt konferencyjny ASCO. September 28-October 2, 2012 Austria.
123. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015

15.6. Badania wyłączone z analizy głównej

124. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 1928;366:2455-2465 **(nieadekwatny komparator)**

125. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;369:122-133. **(nieadekwatny komparator)**
126. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2001;28:3167-3175 **(nieadekwatna populacja)**
127. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, Garcia C, Wu Y, Kuhne M, Srinivasan M, Singh S, Wong S, Garner N, Leblanc H, Bunch RT, Blanset D, Selby MJ, Korman AJ: In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856. **(nieadekwatny cel badania)**
128. Robert C., et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-2526 **(nieadekwatna interwencja)**
129. Robert C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *Engl J Med.*, April 19, 2015 **(nieadekwatna interwencja)**
130. Larkin J. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* Published online May 21, 2015. **(opracowanie wtórne).**
131. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015 **(nieadekwatna populacja).**
132. Postow M. et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017. **(nieadekwatna interwencja)**
133. Salama AKS: Evolving pharmacotherapies for the treatment of metastatic melanoma. *Clin Med Insights: Oncol* 2013;7:137-149 **(opracowanie wtórne)**
134. Brahmer JR: PD-1-targeted immunotherapy: Recent clinical findings. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:674-675 **(opracowanie wtórne)**
135. Mamalis A, Garcha M, Jagdeo J: Targeting the PD-1 pathway: a promising future for the treatment of melanoma. *Arch Dermatol Res* 2014;306:511-519 **(opracowanie wtórne)**

Badanie Weber 2013/CA209-006/007 (nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia w ramach zestawienia danych NIVO vs IPI 2 linia leczenia).

136. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T., i wsp. Updated survival, toxicity, and biomarkers of nivolumab with/without peptide vaccine in patients naive to, or progressed on, ipilimumab (IPI). *Journal of Clinical Oncology*; 32; 15; 2014. (abstrakt).
137. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Yu B., i wsp. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol.*; 2013 Dec 1;31; 34; 4311-4318.
138. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T., i wsp. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*; 31; 15; 2013. (abstrakt).
139. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01176461> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

Badanie Wolchok 2013/CA209-004 (terapia łączona, inny schemat podania NIVO)

140. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., i wsp. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.*; 2013 Jul 11;369; 2; 122-133.
141. Suplement do publikacji pełnotekstowej Wolchok 2013.
142. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK i wsp. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *Journal of Clinical Oncology*; 32; 15; 2014. (abstrakt).
143. Sznol M, Callahan MK, Kluger H i wsp. Combined nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in the treatment of advanced melanoma (MEL) patients (pts): Safety and clinical activity. *European Journal of Cancer*; 49; S866; 2013. (abstrakt).
144. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024231> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

Badanie Brahmer 2012/CA210-001 (nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia w ramach zestawienia danych NIVO vs IPI linia leczenia)

145. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ i wsp. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.*; 2012 Jun 28;366; 26; 2455-2465.
146. Suplement do publikacji pełnotekstowej Brahmer 2012.
147. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00729664> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

Badanie Hodi 2014/NCI-2011-02039 (nieadekwatna dawka IPI)

148. Hodi FS, Lee S, McDermott DF i wsp. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312; 1744-1753.
149. Suplement do publikacji pełnotekstowej *Hodi 2014*.
150. Anonymous. GM-CSF/Ipilimumab combination extends melanoma survival. Cancer Discovery 2013; 3; 7; OF6. (abstrakt).
151. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01134614> (protokół), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01134614> (wyniki), (stan na: sierpień 2015r.).

Badanie Hamid 2011/CA184-004 (wyniki przedstawione łącznie dla pacjentów leczonych i nie leczonych)

152. Hamid O, Schmidt H, Nissan A i wsp. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma; Journal of Translational Medicine 2011; 9; 204.
153. Suplement do publikacji pełnotekstowej *Hamid 2011*.
154. 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. (abstrakt).
155. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365> (protokół), (stan na: sierpień 2015r.).

16. SPIS TABEL

Tabela 1. Oszacowanie populacji [4,22,23].....	27
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	34
Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego; NIVO vs DTIC (<i>Robert2014</i>).....	47
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>Robert 2014</i>); NIVO vs DTIC	49
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu <i>Robert 2014</i> ; NIVO vs DTIC.....	49
Tabela 6. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Robert 2014</i> ; NIVO vs DTIC	50
Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniu włączonym do niniejszego przeglądu systematycznego; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	51
Tabela 8. Skuteczność: przeżycie całkowite; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	54
Tabela 9. Skuteczność: przeżycie bez progresji; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>).....	57
Tabela 10. Skuteczność: potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie: NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>).....	57
Tabela 11. Skuteczność: potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>).....	58
Tabela 12. Skuteczność: czas do wystąpienia potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	60
Tabela 13. Skuteczność: czas trwania odpowiedzi na leczenie; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>).....	60
Tabela 14. Skuteczność: redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	60
Tabela 15. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	61
Tabela 16. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>).....	61
Tabela 17. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	62
Tabela 18. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>).....	63
Tabela 19. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	63
Tabela 20. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	68
Tabela 21. Charakterystyka badania włączonego do analizy pośredniej; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>).....	73
Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>BRIM-3</i> ; WEM vs DTIC	74
Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu <i>BRIM-3</i> ; WEM vs DTIC	75
Tabela 24. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>BRIM-3</i> : NIVO vs DTIC.....	75
Tabela 25. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>).....	76
Tabela 26. Skuteczność: przeżycie całkowite ogółem; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>).....	77
Tabela 27. Skuteczność: przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>)	77
Tabela 28. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>)	78
Tabela 29. Skuteczność: obiektywna odpowiedź na leczenie; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>)	79
Tabela 30. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>).....	80
Tabela 31. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>)	80
Tabela 32. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>).....	81
Tabela 33. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; WEM vs DTIC (<i>BRIM-3</i>)	81

Tabela 34. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC; WEM vs DTIC (<i>McArthur 2014/BRIM-3</i>)	82
Tabela 35. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego przeżycie całkowite ogółem (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>).....	85
Tabela 36. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>)	86
Tabela 37. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>).....	87
Tabela 38. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs WEM dla punktu końcowego potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>)	88
Tabela 39. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>)	89
Tabela 40. Utrata pacjentów z badania – inne przyczyny (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>)	90
Tabela 41. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>)	90
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane ogółem (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>)	91
Tabela 43. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC (<i>CheckMate 066 vs BRIM-3</i>).....	91
Tabela 44. Badania zidentyfikowane dla porównania pośredniego lub zestawienia danych z odrębnych badań; NIVO vs IPI	94
Tabela 45. Zestawienie badań włączonych do analizy porównawczej polegającej na zestawieniu danych z odrębnych badań klinicznych bez kalkulacji ilościowych wskaźników różnic; NIVO vs IPI	98
Tabela 46. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań <i>Weber 2015, Topalian 2012_2014, Hodi 2010, Wolchok 2010</i> ; NIVO vs IPI	105
Tabela 47. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>Weber 2015, Topalian 2012_2014, Hodi 2010, Wolchok 2010</i> ; NIVO vs IPI	107
Tabela 48. Charakterystyka punktów końcowych wybranych w ramach APD i ocenianych w badaniach <i>Weber 2015, Topalian 2012_2014, Hodi 2010, Wolchok 2010</i> ; NIVO vs IPI.....	107
Tabela 49. Zestawienie danych - skuteczność kliniczna (zdarzenia typu „czas do wystąpienia”): NIVO vs IPI	109
Tabela 50. Zestawienie danych - skuteczność kliniczna (zmienne dychotomiczne): NIVO vs IPI	112
Tabela 51. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zgony, utrata pacjentów z badania): NIVO vs IPI.....	115
Tabela 52. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane): NIVO vs IPI	116
Tabela 53. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (ciężkie zdarzenia niepożądane): NIVO vs IPI	121
Tabela 54. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem): NIVO vs IPI	122
Tabela 55. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym): NIVO vs IPI	125
Tabela 56. Przeżycie całkowite: BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Ugurel 2007</i>).....	130
Tabela 57. Przeżycie całkowite; BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Long 2011</i>).....	131
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu <i>Saint-Jean 2014</i>	132
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów <i>Larkin 2015</i>	135
Tabela 60. Charakterystyka interwencji; BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Larkin 2015</i>)	136
Tabela 61. Skuteczność kliniczna; BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Larkin 2015</i>).....	136
Tabela 62. Przeżycie wolne od progresji choroby: BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Larkin 2015/CheckMate 067</i>).....	138
Tabela 63. Skuteczność kliniczna terapii IPI; BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Shahabi 2012</i>).....	138
Tabela 64. Skuteczność kliniczna; BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Postow 2015</i>)	139
Tabela 65. Czynniki prognostyczne oraz ich wpływ na przeżycie całkowite; BRAF(+) vs BRAF(-); (<i>Meckbach 2014</i>)	141
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu <i>Robert 2014 vs BRIM-3</i> , u których stosowano DTIC	143

Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [112]	147
Tabela 68. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania CA209-003	151
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CA209-003	152
Tabela 70. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu CA209-003.....	153
Tabela 71. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (CA209-003).....	154
Tabela 72. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (CA209-003).....	157
Tabela 73. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (CA209-003).....	159
Tabela 74. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i układem odpornościowym, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów (CA209-003)	160
Tabela 75. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego: NIVO vs chemioterapia oparta na DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015).....	162
Tabela 76. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Weber 2015; NIVO vs schemat chemioterapii oparty na DTIC lub CBDCA + PAKL	164
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Weber 2015; NIVO vs schemat chemioterapii oparty na DTIC lub CBDCA + PAKL (populacja ITT).....	164
Tabela 78. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu Weber 2015; DTIC lub CBDCA + PAKL	166
Tabela 79. Bezpieczeństwo: zgony; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015).....	167
Tabela 80. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015).....	167
Tabela 81. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania – inne przyczyny; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)	168
Tabela 82. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015).....	170
Tabela 83. Bezpieczeństwo: poszczególne zdarzenia niepożądane; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)	171
Tabela 84. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015).....	173
Tabela 85. Bezpieczeństwo: poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów); NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015).....	174
Tabela 86. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów); NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)	180
Tabela 87. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnym związku z układem odpornościowym (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów); NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)	189
Tabela 88. Bezpieczeństwo: konieczność redukcji dawki leku lub opóźnienie podania dawki leku lub zmniejszenie szybkości wlewu; NIVO vs DTIC lub CBDCA + PAKL (Weber 2015)	194
Tabela 89. Charakterystyka badania włączonego do poszerzonej analizy bezpieczeństwa; NIVO vs IPI (Larkin 2015) ..	196
Tabela 90. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Larkin 2015: NIVO vs IPI	197
Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Larkin 2015: NIVO vs IPI	197
Tabela 92. Charakterystyka interwencji w badaniu Larkin 2015: NIVO vs IPI	199
Tabela 93. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015)	199
Tabela 94. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015).....	200
Tabela 95. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania – inne przyczyny; NIVO vs IPI (CheckMate 067/Larkin 2015)	200

Tabela 96. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem; NIVO vs IPI (<i>CheckMate 067/Larkin 2015</i>)	201
Tabela 97. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; NIVO vs IPI (<i>CheckMate 067/Larkin 2015</i>).....	201
Tabela 98. Charakterystyka badania włączonego do analizy pośredniej; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>).....	212
Tabela 99. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>BREAK-3</i> ; DBF vs DTIC.....	213
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu <i>BREAK-3</i> ; DBF vs DTIC.....	214
Tabela 101. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>BREAK-3</i> ; DBF vs DTIC	215
Tabela 102. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>).....	215
Tabela 103. Skuteczność: przeżycie całkowite; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>).....	216
Tabela 104. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>).....	216
Tabela 105. Skuteczność: Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>).....	217
Tabela 106. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>)	218
Tabela 107. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>).....	219
Tabela 108. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; DBF vs DTIC (<i>BREAK-3</i>)	219
Tabela 109. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF dla punktu końcowego przeżycie całkowite (<i>CheckMate 066 vs BREAK-3</i>).....	222
Tabela 110. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF dla punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby.....	222
Tabela 111. Wyniki pośredniej analizy NIVO vs DBF dla punktu końcowego potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>CheckMate 066 vs BREAK-3</i>).....	223
Tabela 112. Utrata pacjentów z badania ogółem (<i>CheckMate 066 vs BREAK-3</i>)	225
Tabela 113. Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>CheckMate 066 vs BREAK-3</i>).....	225
Tabela 114. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>CheckMate 066 vs BREAK-3</i>).....	226
Tabela 115. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – (data wyszukiwania 03.08.2015r.)	228
Tabela 116. Strategia wyszukiwania w bazie Embase –(data wyszukiwania 03.08.2015r.)	228
Tabela 117. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane –(data wyszukiwania 03.08.2015r.).....	229
Tabela 118. Strategia wyszukiwania w bazie CRD–(data wyszukiwania 03.08.2015r.)	230
Tabela 119. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed i Embase – dakarbazyna (data wyszukiwania 03.08.2015r.).....	230
Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed i Embase – wemurafenib (data wyszukiwania 03.08.2015r.).....	232
Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed i Embase – dabrafenib (data wyszukiwania 03.08.2015r.).....	233
Tabela 122. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (ipilimumab); data wyszukiwania 31.08.2015r.....	234
Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (ipilimumab); data wyszukiwania 31.08.2015r.....	235
Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (ipilimumab); data wyszukiwania 31.08.2015r.....	235
Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	236
Tabela 126. Opis skali Jadad.....	237
Tabela 127. Ocena w skali Jadad (<i>Robert 2014/CheckMate 066</i>)	237
Tabela 128. Ocena w skali Jadad (<i>Chapman 2011_ McArthur 2014/BRIM-3</i>)	238
Tabela 129. Ocena w skali Jadad (<i>Hauschild 2012/BREAK-3</i>).....	238
Tabela 130. Ocena w skali Jadad (<i>Weber 2015/CA 209-037</i>)	238
Tabela 131. Ocena w skali Jadad (<i>Hodi 2010/CA184-002</i>)	239

Tabela 132. Ocena w skali Jadad (Wolchok 2010/CA184-022)..... 239

Tabela 133. Ocena w skali Jadad (Larkin 2015/CheckMate 067) 240

17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Skuteczność: przeżycie całkowite ogółem, jak również z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	56
Wykres 2. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	66
Wykres 3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji SOC; NIVO vs DTIC (<i>Robert 2014</i>)	70
Wykres 4. Mediana PFS: BRAF(-) vs BRAF(+); (<i>Larkin 2015/CheckMate 067</i>)	134
Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego: BRAF(+) vs BRAF(-) i NRAS; (<i>Birkeland 2013</i>)	142
Wykres 6. Krzywe przeżycia w populacji BRAF(+) vs BRAF(-) [<i>Robert 2014, BRIM-3</i>]	144
Wykres 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Opdivo®	241