

ANALIZA KLINICZNA



NIWOLUMAB I RELATLIMAB (OPDUALAG[®]) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA

Wersja 1.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 13 kwietnia 2023 roku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	9
STRESZCZENIE.....	10
1. WSTĘP	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	16
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	16
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	16
2.3. Wyszukiwanie badań.....	18
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	18
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji	20
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	20
2.4. Ekstrakcja danych	21
2.5. Analiza statystyczna	21
2.5.1. Porównanie bezpośrednie.....	21
2.5.2. Porównanie pośrednie	22
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
3.1. Przeszukanie dla interwencji	24
3.2. Przeszukanie do porównania pośredniego	26
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	32
4.1. Badanie RELATIVITY-047.....	32
4.2. Analiza homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego.....	36
4.2.1. Metodyka	36
4.2.2. Populacja	39
4.2.3. Punkty końcowe.....	41
4.2.4. Podsumowanie analizy homogeniczności.....	44
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	46
5.1. Porównanie bezpośrednie	46
5.1.1. Progresja choroby.....	46
5.1.2. Przeżycie całkowite.....	47
5.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	48
5.1.4. Zaprzestanie terapii.....	48
5.1.5. Zdarzenia niepożądane.....	49
5.1.6. Jakość życia pacjentów.....	58

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATZ	Atezolizumab
bd	Brak danych
BIRC	Niezależna, zaślepią komisja (<i>Blinded independent central review</i>)
BRAF	Białko B-Raf
COB	Kobimetynib (<i>Cobimetinib</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTLA-4	Antygen 4 związany z limfocytom T cytotoksycznym (<i>Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4</i>)
DCR	Kontrola choroby (<i>Disease control rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-3L	Kwestionariusz oceny jakości życia 5D-3L (<i>Euro-Quality of Life Questionnaire 5D-3L</i>)
FACT-M	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – czerniak (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
IPI	Ipilimumab (<i>Ipilimumab</i>)

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat</i>)
LAG-3	Gen aktywacji limfocytów (<i>Lymphocyte-activation gene 3</i>)
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
NR	Nie osiągnięte (<i>Not reached</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)

RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
REL	Relatlimab
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
TFI	Czas wolny od terapii (<i>Treatment-free interval</i>)
TFS	Przeżycie wolne od terapii (<i>Treatment-free survival</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment-related adverse events</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Najważniejsze informacje

<p>Epidemiologia i rokowanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Czerniak jest przyczyną 80% zgonów z powodu nowotworów skóry, pomimo że stanowi jedynie 5% tej grupy nowotworów. • W ciągu ostatnich 5 dekad przyrost liczby zachorowań na czerniaka jest najszybszy z niemal wszystkich nowotworów. • Rokowanie pacjentów z wczesną postacią jest bardzo dobre, natomiast dużo gorzej rokują nowotwory w stadium zaawansowanym, zwłaszcza z obecnymi przerzutami. Odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą 71% i 32% odpowiednio, w przypadku chorych z przerzutami regionalnymi i odległymi.
<p>PD-L1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ligandy receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. <i>programmed death-ligand 1</i>) stanowią cząsteczki zaangażowane w odpowiedź immunologiczną przeciw komórkom nowotworowym. • Ekspresja PD-L1 <1% występuje u około połowy pacjentów z czerniakiem.
<p>Aktualne postępowanie terapeutyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozwój immunoterapii oraz terapii celowanej doprowadził do poprawy rokowania pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. • Refundowane w Polsce leczenie immunoterapią zaawansowanego czerniaka w stadium nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) polega na terapii inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii (niwolumab, pembrolizumab) lub w skojarzeniu (niwolumab z ipilimumabem), przy czym łącznie tych leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią.
<p>Niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pomimo postępu, jaki dokonał się w terapii czerniaka nadal istnieje grupa pacjentów o niekorzystnym rokowaniu – chorzy z ekspresją PD-L1 <1%, wśród których obecnie dostępne metody leczenia są suboptymalne. • W randomizowanych badaniach klinicznych dla immunoterapii mediana przeżycia całkowitego dla chorych z ekspresją PD-L1 <1% były krótsze niż w populacji z ekspresją PD-L1 ≥1% i wynosiły odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla terapii NIV + IPI: 61,4 mies. vs nie osiągnięta (przy medianie okresu obserwacji 57,5 mies.), ○ dla terapii NIV: 23,5 mies. vs nie osiągnięta (przy medianie okresu obserwacji 36 mies.), ○ dla terapii PEMBR: 17,2 mies. vs 35,6 mies. • Skuteczność pembrolizumabu lub niwolumabu stosowanych w monoterapii u pacjentów z PD-L1 <1% nie jest optymalna, ponieważ część chorych nie reaguje na to leczenie. • Z kolei terapia skojarzona NIV+IPI wykazuje dobrą skuteczność w populacji PD-L1 <1%, jednak wiąże się ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym stopnia 3–4. (48-59%), w porównaniu z monoterapią NIV (11-24%) i PEMBR (17-33%).
<p>Relatlimab i niwolumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedzią na te potrzeby może być terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®), która we wrześniu 2022 roku uzyskała rejestrację w Unii Europejskiej w pierwszej linii leczenia pacjentów w wieku ≥12 lat z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 <1%. • Relatlimab oraz niwolumab to inhibitory punktów kontrolnych, które działając na różne cząsteczki, wykazują synergistyczne działanie przeciwnowotworowe.
<p>Skuteczność terapii niwolumabem i relatlimabem</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawą rejestracji preparatu Opdualag® przez Europejską Agencję Leków były wyniki dużego, randomizowanego badania klinicznego III fazy – RELATIVITY-047. • Leczenie NIV+REL w porównaniu z monoterapią NIV w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% prowadziło do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby, w tym ponad 2-krotnego wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (6,67 mies. vs 2,96 mies.) oraz 32-procentowej redukcji ryzyka progresji choroby, nieznacznie zwiększając ryzyko wystąpienia TRAE, w tym tych stopnia 3–4., w porównaniu z monoterapią NIV. • Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w ramieniu NIV + REL mimo ponad 1,5-letniego okresu obserwacji, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię NIV wynosiła 27,04 mies. • Z kolei wyniki porównania o charakterze jakościowym wykazały, że odsetek pacjentów z TRAE stopnia 3–4. wyniósł 21% wśród leczonych NIV + REL i można go uznać za porównywalny z PEMBR (17–33%) oraz znacznie niższy niż w przypadku terapii NIV + IPI (48–59%).

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Przeprowadzono 2 przeszukania źródeł informacji medycznej:

- pierwsze ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiającymi bezpośrednie porównanie interwencji z komparatorami (tj. niwolumabem w monoterapii, pembrolizumabem w monoterapii, terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem), a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji,
- drugie przeszukanie, którego celem była aktualizacja dostarczonego przez Zamawiającego dokumentu zawierającego systematyczny przegląd literatury (SLR, ang. systematic literature review oraz porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. network meta-analysis z komparatorami, dla których nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiającymi porównanie bezpośrednie (tj. terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem oraz pembrolizumab w monoterapii).

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie III fazy (RELATIVITY-047) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu i relatlimabu (NIV + REL) z monoterapią niwolumabem (NIV). Ponadto, w oparciu o dostarczony SLR i jego aktualizację, kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 5 randomizowanych badań umożliwiającymi przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, NMA, ang. *network meta-analysis*), w tym:

- badanie CheckMate-067 dla porównania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem z monoterapią niwolumabem i z monoterapią ipilimumabem (NIV + IPI vs NIV vs IPI),
- badanie CheckMate-069 dla porównania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem z monoterapią ipilimumabem (NIV + IPI vs IPI),
- badanie CheckMate-511 dla porównania różnych schematów dawkowania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3),
- badanie KEYNOTE-006 dla porównania monoterapii pembrolizumabem z monoterapią ipilimumabem (PEMBR vs IPI),
- badanie IMspire-170 dla porównania terapii skojarzonej kobimety nibem i atezolizumabem z monoterapią pembrolizumabem (COB + ATZ vs PEMBR).

■ Charakterystyka badań klinicznych

Badanie dla interwencji – porównanie bezpośrednie

Badanie RELATIVITY-047 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną II/III fazy, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii NIV + REL z monoterapią NIV u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Kryterium włączenia do badania spełniło 714 pacjentów przydzielonych do dwóch grup: 355 do ramienia NIV + REL i 359 do ramienia NIV. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano w nim stratyfikację m.in. względem tego parametru ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$). Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 wynoszącą $< 1\%$ do grupy leczonej NIV + REL przydzielono 209 chorych, a do grupy leczonej monoterapią NIV przydzielono 212 chorych.

W ramach badania pacjenci w grupie badanej otrzymywali REL w dawce 160 mg oraz NIV w dawce 480 mg podawane w pojedynczym wlewie dożylnym trwającym 60 min, co 4 tygodnie. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali wyłącznie NIV dawkowane tak samo jak w grupie badanej. Leczenie w obu grupach prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii z innego powodu lub zgonu. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BIRC, ang. *blinded independent review committee*). Badanie pozostaje w toku, a aktualnie dostępne są jego 2 analizy pośrednie (IA, ang. *interim analysis*), dla których mediana okresu obserwacji wyniosła 13,2 mies. i 19,27 mies.

Badania włączone do porównania pośredniego z dostosowaniem (NMA)

Wszystkie 6 badań włączonych do porównania pośredniego zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych, spośród których 4 były podwójnie zaślepione, natomiast pozostałe 2 były otwarte (KEYNOTE-006, IMspire-170). Liczba pacjentów włączonych do badań wahała się od 142 do 945 osób, przy czym chorzy z poziomem ekspresji PD-L1 $< 1\%$ stanowili od 35 do 212 osób w danym ramieniu. Do badań włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak raportowano także wyniki w populacji PD-L1 $< 1\%$. W 5 badaniach randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1:

- $< 1\%$ vs $\geq 1\%$ (RELATIVITY-047, KEYNOTE-006 i IMspire-170) oraz
- $< 5\%$ vs $\geq 5\%$ (CheckMate-067 i CheckMate-511).

Natomiast w badaniu CheckMate-069 nie zastosowano stratyfikacji ze względu na ten parametr. Niemniej jednak wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji PD-L1 $< 1\%$ raportowano we wszystkich 6 badaniach, co umożliwiło przeprowadzenie NMA dla populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej. Ponadto w 4 badaniach (RELATIVITY-047, CheckMate-067, CheckMate-069, KEYNOTE-006) dla podgrupy PD-L1 $< 1\%$ przedstawiono także wyniki odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie, które zestawiono w ramach uzupełniającego porównania o charakterze jakościowym. W badaniu RELATIVITY-047 i KEYNOTE-006 część danych dotyczących bezpieczeństwa terapii raportowana była dla podgrupy PD-L1 $< 1\%$, natomiast pozostała część dla populacji wszystkich pacjentów, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W pozostałych 4 badaniach wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa terapii raportowano wyłącznie dla populacji ogólnej, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Populacje w badaniach były porównywalne pod względem wieku i płci pacjentów, ich stanu sprawności czy stadium choroby. Jedynie do badania KEYNOTE-006 włączano chorych uprzednio nieleczonych (65–66%) lub będących

po niepowodzeniu jednej linii leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby (34–35%), podczas gdy w pozostałych badaniach populację stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni systemowo z powodu zaawansowanej choroby. Ponadto badanie KEYNOTE-006 charakteryzowało się najwyższym odsetkiem chorych z przerzutami do mózgu (9–10% vs 0–5%) oraz najniższym odsetkiem chorych z poziomem ekspresji PD-L1 <1% (17–19% vs 32–59%).

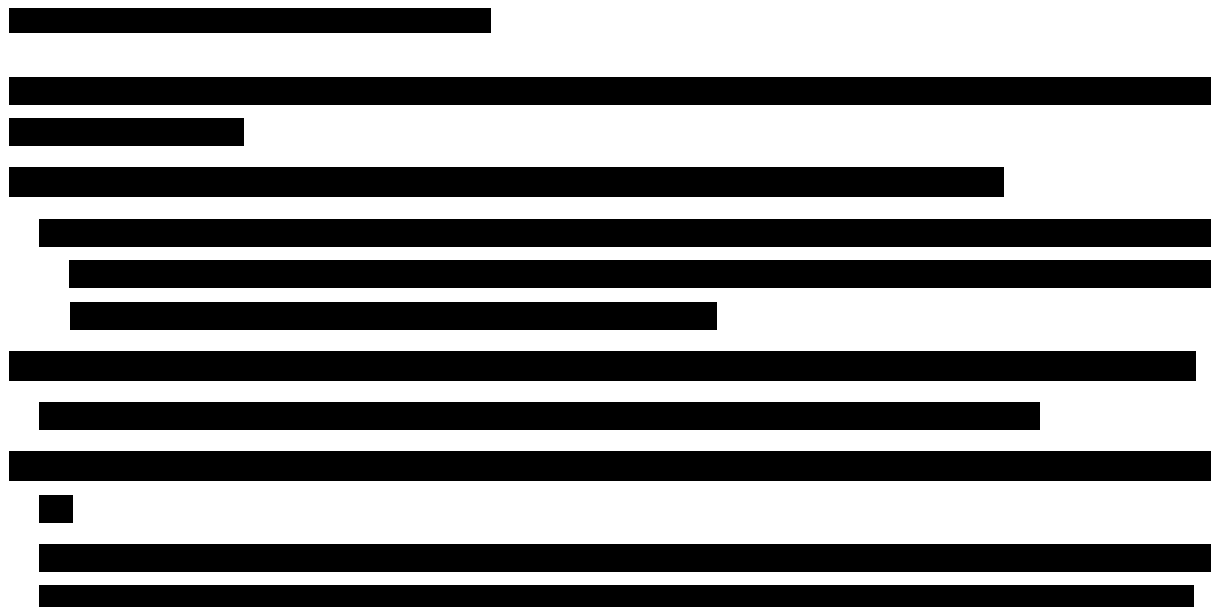
■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% stosowanie NIV + REL wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad monoterapią NIV w odniesieniu do:

- poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie BIRC (mediana: 6,67 mies. vs 2,96 mies.; HR = 0,68 [0,53; 0,86]),
- wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,51 [1,12; 2,04], NNT = 9 [5; 28]).

Pomiędzy terapią NIV + REL i NIV nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego, jednak wartość przedziału ufności dla porównania NIV + REL vs NIV znajduje się blisko granicy istotności statystycznej, a estymata dla HR wskazuje na wyższą korzyść terapii złożonej NIV + REL w porównaniu z monoterapią NIV (HR = 0,78 [0,59; 1,04]). Ponadto, mediana przeżycia całkowitego w populacji PD L1 <1% nie została osiągnięta w ramieniu NIV + REL dla okresu obserwacji wynoszącego 19,27 mies., natomiast w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię NIV wynosiła 27,04 mies.



Porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Wyniki uzupełniających zestawień jakościowych wykazały, że skuteczność terapii wyrażona ogólną odpowiedzią na leczenie była najniższa w przypadku monoterapii PEMBR (24%), wyższa wśród chorych leczonych NIV + REL (36%), a najwyższa dla terapii NIV + IPI (46–54%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

Terapia NIV + REL w populacji niezależnie od poziomu PD-L1 <1% w porównaniu z monoterapią NIV wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych:
 - niezależnie od stopnia nasilenia (99% vs 96%, RR = 1,03 [1,01; 1,06], NNH = 30 [17; 94]),
 - stopnia 3–4. (43% vs 35%, RR = 1,24 [1,03; 1,49], NNH = 12 [6; 87]),
- zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem:
 - niezależnie od stopnia nasilenia (84% vs 72%, RR = 1,16 [1,07; 1,25], NNH = 8 [5; 19]),
 - stopnia 3–4. (21% vs 11%, RR = 1,90 [1,33; 2,70], NNH = 10 [6; 21]),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia:
 - niezależnie od stopnia nasilenia (19% vs 11%, RR = 1,70 [1,19; 2,43], NNH = 12 [7; 36]),
 - stopnia 3–4. (12% vs 6%, RR = 1,80 [1,11; 2,94], NNH = 19 [10; 103]),
- zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zaprzestania leczenia:
 - niezależnie od stopnia nasilenia (15% vs 7%, RR = 2,10 [1,35; 3,28], NNH = 12 [7; 29]),
 - stopnia 3–4. (9% vs 4%, RR = 2,49 [1,33; 4,66], NNH = 18 [11; 54]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - stopnia 3–4. (29% vs 21%, RR = 1,36 [1,05; 1,77], NNH = 13 [7; 79]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem:
 - niezależnie od stopnia nasilenia (16% vs 8%, RR = 1,85 [1,22; 2,82], NNH = 14 [8; 41]),
 - stopnia 3–4. (11% vs 5%, RR = 2,02 [1,19; 3,44], NNH = 18 [10; 69]).

Wyniki obserwowane w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania były spójne z raportowanymi dla podgrupy pacjentów z PD L1 <1%.

Odsetek pacjentów, u których raportowano poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3–4. nie przekraczał 1%, zarówno w ramieniu NIV + REL, jak i w ramieniu NIV. Analiza immunologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4. wykazała, że terapia NIV + REL wiązała się ze znamienne statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia wątroby (4% vs 1%, RR = 3,54 [1,18; 10,65], NNH = 35 [19; 187]). Dla pozostałych poszczególnych immunologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. pomiędzy ramionami NIV + REL i NIV nie występowały różnice istotne statystycznie.

Ponadto, wśród osób leczonych NIV + REL i NIV, odsetek pacjentów doświadczających poszczególnych wybranych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3–4. był podobny i wynosił maksymalnie 5% w grupie badanej i 3% w grupie kontrolnej, a różnice nie były znamienne statystycznie. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, najczęściej raportowano zmiany poziomu troponiny, które wystąpiły u 12% w ramieniu NIV + REL i u 10% w ramieniu NIV. Dla żadnych zdarzeń niepożądanych tej kategorii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Terapie NIV + REL i PEMBR wykazywały zbliżony profil bezpieczeństwa. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3–4, wynosił 21% wśród leczonych NIV + REL i można go uznać za porównywalny z PEMBR (17–33%) oraz niższy niż w przypadku terapii NIV + IPI (48–59%).

Wyniki analizy jakości życia

Jakość życia pacjentów w badaniu RELATIVITY-047 analizowano w oparciu o kwestionariusz FACT-M oraz EQ-5D-3L, które określają zarówno fizyczny, jak i emocjonalny stan chorego. Analiza jakości życia w populacji wszystkich chorych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami NIV + REL i NIV. W obu grupach jakość życia utrzymywała się na stabilnym poziomie i nie przekroczyła minimalnej istotnej różnicy. Pomimo że analizowana interwencja obejmuje dwie substancje czynne ujęte w jednym produkcie leczniczym, jakość życia pacjentów którzy ją stosowali była porównywalna z monoterapią. Terapia złożona NIV + REL nie tylko charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, co przekłada się na ustabilizowany poziom jakości życia chorych.

Wnioski końcowe

Stosowanie NIV i REL w porównaniu z monoterapią NIV przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz do wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią NIV + REL a NIV, jednak wartość przedziału ufności dla ich porównania znajduje się blisko granicy istotności statystycznej, a estymata dla HR sugeruje przewagę podwójnej immunoterapii NIV + REL nad NIV. Warto także zaznaczyć, że w prawie 20-miesięcznym okresie obserwacji w ramieniu NIV + REL mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie NIV wynosiła 27,04 mies.

W przypadku stosowania podwójnej immunoterapii NIV + REL ryzyko zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym stopnia 3-4, było wyższe w porównaniu z monoterapią NIV. Z kolei wyniki porównania pośredniego o charakterze jakościowym wykazały, że odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie tego typu zdarzeń niepożądanych był znacznie niższy u chorych otrzymujących schemat złożony NIV + REL niż wśród pacjentów leczonych NIV + IPI.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

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

Obszar	Opis
Populacja	Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	Niwolumab i relatlimab stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab w monoterapii, • pembrolizumab w monoterapii, • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • uzyskanie odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **Etap I: Pierwsze przeszukanie** ukierunkowane było na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednio porównanie interwencji z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji (NIV + REL). W ramach tego przeszukania zidentyfikowano 1 RCT porównujące interwencję z jednym z komparatorów (niwolumabem w monoterapii, NIV). Wobec tego niezbędne były dalsze przeszukania celem przeprowadzenia porównania z pozostałymi komparatorami – niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI) oraz pembrolizumabem w monoterapii (PEMBR).

- **Etap II:** [REDACTED]

W toku prac nad analizą kliniczną przeprowadzono drugie przeszukanie, mające na celu aktualizację w zakresie badań umożliwiających porównanie pośrednie interwencji z komparatorami.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Upřednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 <1%).</p> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji z wnioskowanego programu lekowego, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do tej populacji.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, • badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.
Interwencja	Niwolumab i relatlimab (NIV + REL) zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.	x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab w monoterapii (NIV), • pembrolizumab w monoterapii (PEMBR), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI), • dowolny komparator lub brak komparatora w badaniach efektywności rzeczywistej. 	x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	x

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej – przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Upřednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 <1%)^a.</p> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji z wnioskowanego programu lekowego, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do tej populacji.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, • badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab i relatlimab (NIV + REL), • niwolumab w monoterapii (NIV), • pembrolizumab w monoterapii (PEMBR), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI). 	x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab i relatlimab (NIV + REL), • niwolumab w monoterapii (NIV), • pembrolizumab w monoterapii (PEMBR), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI). <p><i>Poszukiwano badań porównujących ww. interwencje pomiędzy sobą lub z innymi terapiami, które umożliwiły zbudowanie sieci pozwalającej na przeprowadzenie porównania pośredniego ww. interwencji.</i></p>	x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artykuły przeglądowe i pogładowe, • przeglądy systematyczne, • badania nierandomizowane, w tym te bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	x

2.3. Wyszukiwanie badań

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W obu przeszukaniach (Rozdz. 2.2) wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W ramach przeszukania dla interwencji przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

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

Dokumentację procesu poszukiwań przeprowadzonych w ramach SLR dostarczonego przez Zamawiającego [4] oraz ich aktualizacji przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy, a także wyniki wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych m.in.:
 - ASCO (American Society of Clinical Oncology),
 - ESMO (The European Society for Medical Oncology),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych,

ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badania scharakteryzowano pod względem:

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

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [8], dla której formularz przedstawiono w Aneksie (Aneks D).

2.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównych¹ do badań i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie podawano źródła. Ponadto w uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badań oraz raportów i dla takich danych przedstawionych w tabelach każdorazowo podawano źródło w przypisach.

2.5. Analiza statystyczna

2.5.1. Porównanie bezpośrednie

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

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica

¹ Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*). Wartości MD obliczane były przez autorów analizy, chyba, że zaznaczono inaczej.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.5.2. Porównanie pośrednie

Metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) pozwala na wzmocnienie siły wnioskowania dotyczącej względnej skuteczności jednej interwencji nad innymi z wykorzystaniem pośrednich i bezpośrednich dowodów [9].



[Redacted text block]

W ramach uzupełnienia porównania pośredniego o wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów autorzy niniejszej analizy dodatkowo opracowali porównania jakościowe w postaci zestawień tabelarycznych wyników badań.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 574 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 507 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 36 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT o akronimie RELATIVITY-047 porównujące niwolumab i relatlimab (NIV + REL) z monoterapią niwolumabem (NIV) opisane w 15 publikacjach (Tabela 4, Rysunek 1). Badanie przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem tego parametru (PD-L1 <1% vs ≥1%) i raportowano wyniki dla podgrupy PD-L1 <1%, w związku z czym badanie to zostało włączone do niniejszej analizy klinicznej.

W toku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano także badanie RCT fazy I/IIa o akronimie RELATIVITY-020, którego celem była ocena farmakodynamiki, bezpieczeństwa i skuteczności terapii relatlimabem w monoterapii oraz terapii złożonej z relatlimabu i niwolumabu. Badanie składało się z 5 części, spośród których tylko jedna obejmowała pacjentów z czerniakiem leczonych w 1. linii relatlimabem i niwolumabem zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem (kohorta E). Brak jest informacji o odsetku pacjentów z PD-L1 <1% włączonych do badania, a wyniki odnośnie do skuteczności terapii raportowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Co więcej, metodykę oraz wyniki badania RELATIVITY-020 opublikowano wyłącznie w postaci raportu EMA 2022 i raportu ze strony clinicaltrials.gov [10, 11]. W związku z powyższym badanie to nie zostało włączone do analizy klinicznej.

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne obejmujące ocenę stosowania NIV + REL (Ossato 2022 [12], Zhao 2022 [13]) przedstawione w Rozdz.6. Oba przeglądy systematyczne dotyczyły pacjentów leczonych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Jednak zdecydowano o ich warunkowym włączeniu do analizy klinicznej ze względu na brak zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla wyłącznie populacji PD-L1 <1%.

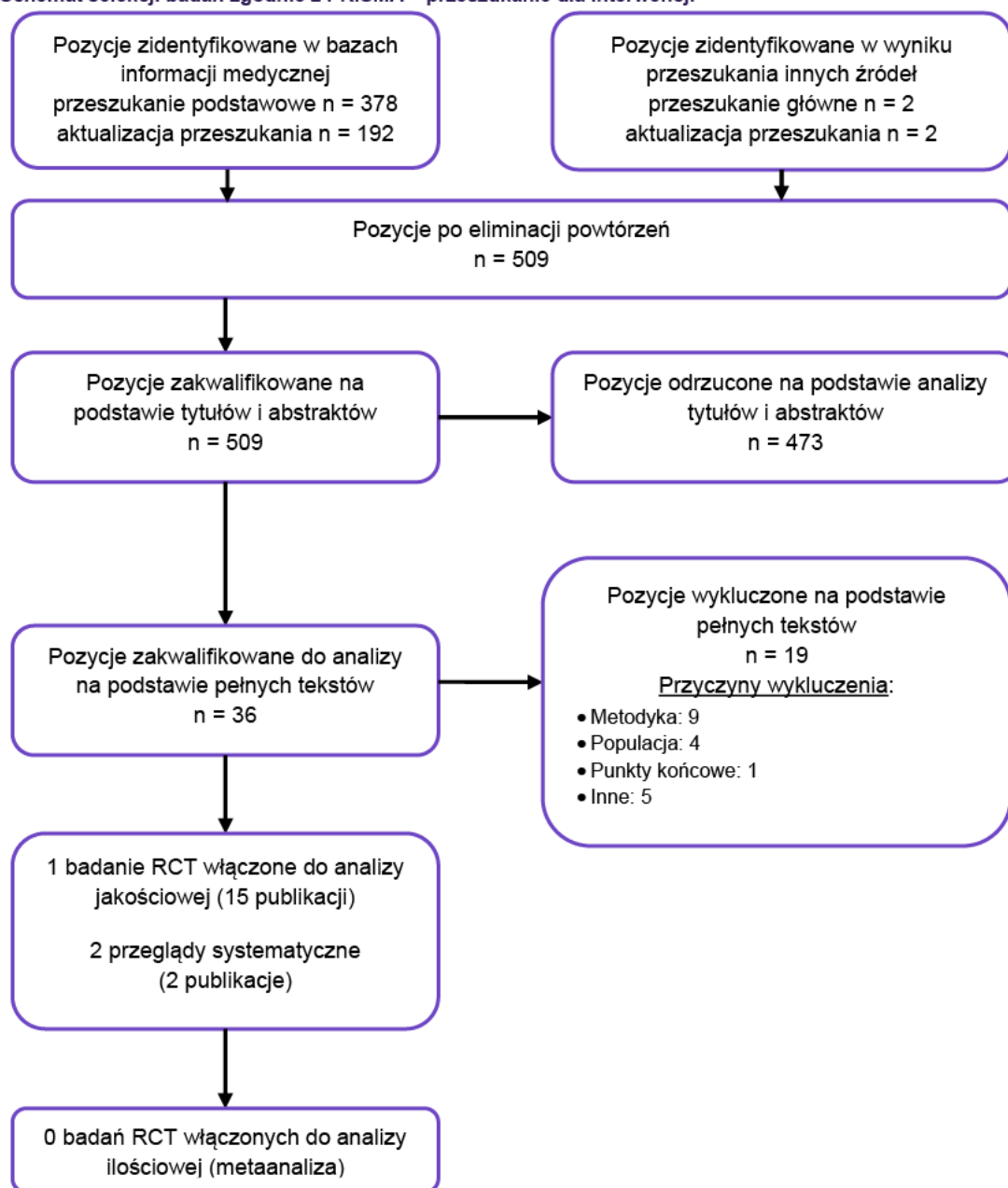
W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWE, ang. *real-world evidence*) dla NIV + REL.

Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Opis	Ref.
Badanie RELATIVITY-047 (NIV + REL vs NIV)			
1.	Hodi 2021	Abstrakt konferencyjny	[14]
2.	Hodi 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[15]
3.	Lipson 2018	Abstrakt konferencyjny	[16]
4.	Lipson 2021	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[17]
5.	Lipson 2023	Abstrakt konferencyjny	[18]
6.	Long 2022	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[19]
7.	Long 2023	Publikacja pełnotekstowa*	[20]
8.	Schadendorf 2022	Abstrakt konferencyjny	[21]
9.	Schadendorf 2023	Publikacja pełnotekstowa	[22]
10.	Tawbi 2022a	Publikacja pełnotekstowa*	[23]
11.	Tawbi 2022b	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[24]
12.	NCT03470922	Raport z clinicaltrials.gov	[25]
13.	Eudra 2017-003583-12	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[26]
14.		Raport EMA 2022 dotyczący oceny NIV + REL	[10]
15.		Raport FDA 2022 dotyczący oceny NIV + REL	[27]
Przeglądy systematyczne			
16.	Ossato 2022	Publikacja pełnotekstowa	[12]
17.	Zhao 2022	Publikacja pełnotekstowa	[13]

* Publikacja główna.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji



3.2. Przeszukanie do porównania pośredniego

Do niniejszej analizy klinicznej zakwalifikowano 6 RCT włączonych do porównania pośredniego metodą sieciową dla terapii NIV + REL z NIV + IPI oraz PEMBR.

W wyniku aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 922 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się

tytułów przeprowadzono selekcję 881 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 30 pozycji bibliograficznych.

W ramach przeszukania aktualizacyjnego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Natomiast odnaleziono i włączono do analizy klinicznej 23 publikacje stanowiące uzupełnienie do badań włączonych już wcześniej do przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego (Tabela 5, Rysunek 2, ████████).

Ostatecznie, w oparciu o dostarczony przegląd systematyczny oraz jego aktualizację, kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 6 RCT (60 publikacji) umożliwiających zbudowanie sieci porównań:

- badanie RELATIVITY-047 dla porównania NIV + REL vs NIV (11 publikacji),
- badanie CheckMate-067 dla porównania NIV + IPI vs NIV vs IPI (22 publikacje),
- badanie CheckMate-069 dla porównania NIV + IPI vs IPI (10 publikacji),
- badanie CheckMate-511 dla porównania NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3 (różne schematy dawkowania NIV + IPI, 5 publikacji),
- badanie KEYNOTE-006 dla porównania PEMBR vs IPI (13 publikacji),
- badanie IMspire-170 dla porównania COB + ATZ vs PEMBR (3 publikacje, Tabela 5).

Tabela 5.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie do porównania pośredniego

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RELATIVITY-047 (NIV + REL vs NIV)			
1.	Hodi 2021	Abstrakt konferencyjny	[14]
2.	Hodi 2022***	Abstrakt i poster konferencyjny	[15]
3.	Lipson 2021	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[17]
4.	Lipson 2023***	Abstrakt konferencyjny	[18]
5.	Long 2022***	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[19]
6.	Tawbi 2022a	Publikacja pełnotekstowa*	[23]
7.	Tawbi 2022b	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[24]
8.	NCT03470922***	Raport z clinicaltrials.gov	[25]
9.	Eudra 2017-003583-12***	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[26]
10.	Raport EMA 2022 dotyczący oceny NIV + REL***		[10]
11.	Raport FDA 2022 dotyczący oceny NIV + REL***		[27]
Badanie CheckMate-067 (NIV + IPI vs NIV vs IPI)			
12.	Branchoux 2022	Publikacja pełnotekstowa	[28]
13.	Hodi 2018	Publikacja pełnotekstowa*	[29]
14.	Hodi 2022	Abstrakt konferencyjny	[30]
15.	Larkin 2015	Publikacja pełnotekstowa*	[31]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
16.	Larkin 2016	Abstrakt konferencyjny	[32]
17.	Larkin 2019	Publikacja pełnotekstowa*	[33]
18.	McDemott 2018	Publikacja pełnotekstowa	[34]
19.	Regan 2019	Publikacja pełnotekstowa	[35]
20.	Regan 2020	Abstrakt konferencyjny	[36]
21.	Regan 2021	Publikacja pełnotekstowa	[37]
22.	Schadendorf 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[38]
23.	Schadendorf 2017b***	Publikacja pełnotekstowa*	[39]
24.	Shoushtari 2020	Abstrakt konferencyjny	[40]
25.	Wolchok 2016	Abstrakt konferencyjny	[41]
26.	Wolchok 2017	Publikacja pełnotekstowa*	[42]
27.	Wolchok 2021a	Publikacja pełnotekstowa*	[43]
28.	Wolchok 2021b	Abstrakt konferencyjny	[44]
29.	NCT01844505***	Raport z clinicaltrials.gov	[45]
30.	Eudra 2012-005371-13***	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[46]
31.	Raport EMA 2016 dotyczący oceny NIV***		[47]
32.	Raport NICE 2015 dotyczący oceny NIV***		[48]
33.	Raport NICE 2017 dotyczący oceny NIV + IPI***		[49]
Badanie CheckMate-069 (NIV + IPI vs IPI)			
34.	Abemethy 2015***	Abstrakt konferencyjny	[50]
35.	Hodi 2016	Publikacja pełnotekstowa*	[51]
36.	Postow 2015	Publikacja pełnotekstowa*	[52]
37.	Postow 2016	Abstrakt konferencyjny	[53]
38.	Regan 2019	Publikacja pełnotekstowa	[35]
39.	Schadendorf 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[21]
40.	NCT01927419***	Raport z clinicaltrials.gov	[54]
41.	Eudra 2013-002018-11***	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[55]
42.	Raport EMA 2016 dotyczący oceny NIV***		[47]
43.	Raport NICE 2015 dotyczący oceny NIV + IPI***		[49]
Badanie CheckMate-511 (NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3)^a			
44.	Lebbe 2018	Abstrakt konferencyjny	[56]
45.	Lebbe 2019	Publikacja pełnotekstowa*	[57]
46.	Lebbe 2021	Abstrakt konferencyjny	[58]
47.	NCT02714218***	Raport z clinicaltrials.gov	[59]
48.	Eudra 2015-004920-67***	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[60]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie KEYNOTE-006 (PEMBR vs IPI)			
49.	Carlino 2018**	Publikacja pełnotekstowa*	[61]
50.	Hamid 2021	Publikacja pełnotekstowa*	[62]
51.	Long 2020	Abstrakt konferencyjny	[63]
52.	Petrella 2017***	Publikacja pełnotekstowa*	[64]
53.	Robert 2015	Publikacja pełnotekstowa*	[65]
54.	Robert 2019	Publikacja pełnotekstowa*	[66]
55.	Robert 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[67]
56.	Schachter 2017	Publikacja pełnotekstowa*	[68]
57.	Wang 2019	Publikacja pełnotekstowa	[69]
58.	NCT01866319	Raport z clinicaltrials.gov	[70]
59.	Eudra 2012-004907-10***	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[71]
60.		Raport EMA 2015 dotyczący oceny PEMBR***	[72]
61.		Raport NICE 2015 dotyczący oceny PEMBR***	[73]
Badanie IMspire-170 (COB + ATZ vs PEMBR)			
62.	Gogas 2021**	Publikacja pełnotekstowa*	[74]
63.	NCT03273153	Raport z clinicaltrials.gov	[75]
64.	Eudra 2016-004387-18***	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[76]

Część publikacji stanowiła wspólne źródło dla kilku badań.

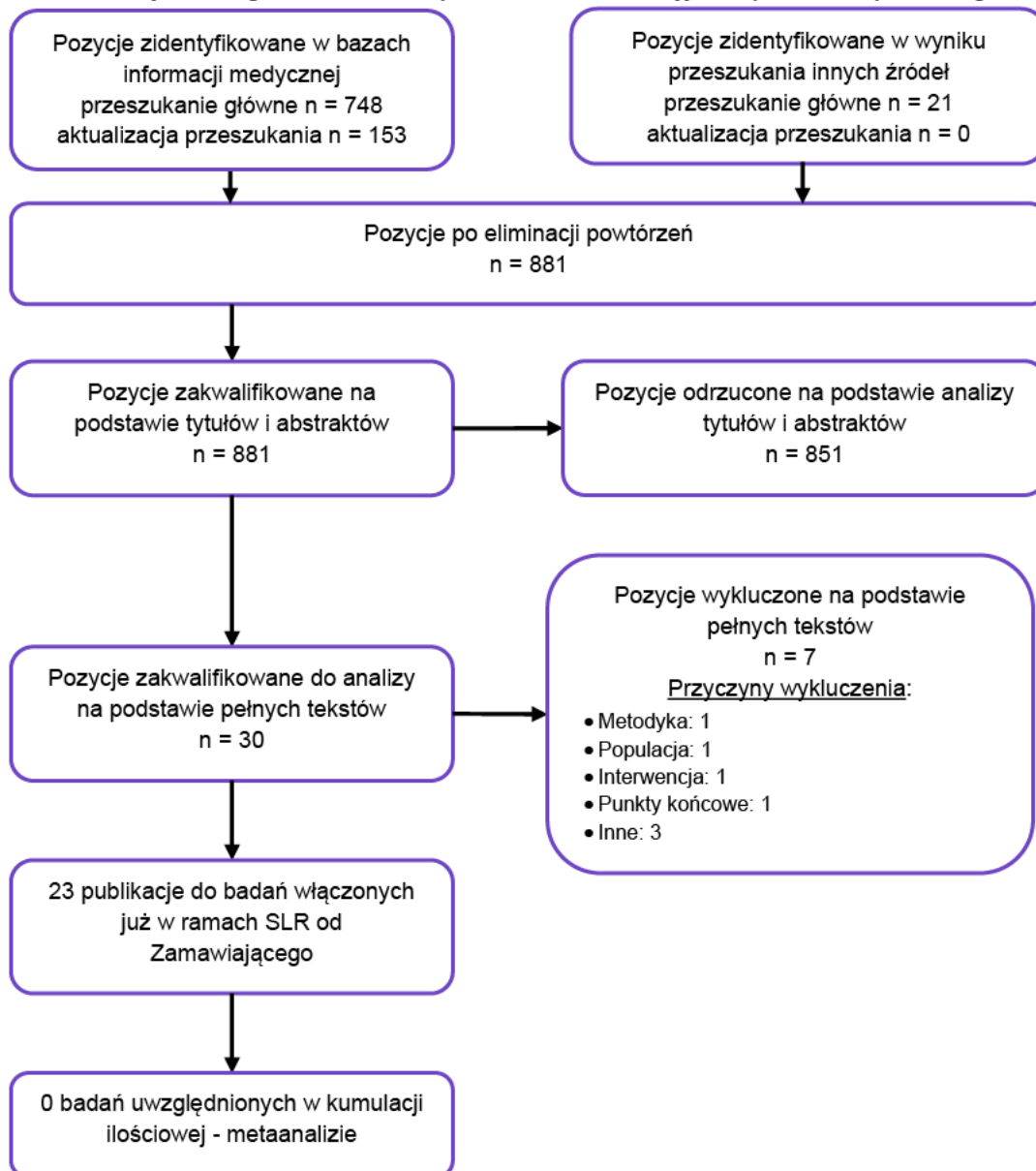
* Publikacja główna.

** Głównie źródło wyników dla populacji PD-L1 <1% w NMA.

*** Publikacje włączone w ramach aktualizacji.

a) Różne schematy dawkowania NIV + IPI.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie aktualizacyjne do porównania pośredniego





4. Charakterystyka badań

4.1. Badanie RELATIVITY-047

Badanie kliniczne RELATIVITY-047 stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną II/III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Badanie zostało zaprojektowane w ten sposób, że po zakończeniu II fazy badania przeprowadzono analizę pośrednią, która miała na celu określenie czy wynik HR dla PFS osiągnął wcześniej określoną wartość 0,8 lub niższą. W związku z osiągnięciem określonej wartości badanie kontynuowano w ramach III fazy.

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii NIV + REL z monoterapią NIV u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry/błon śluzowych². Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na:

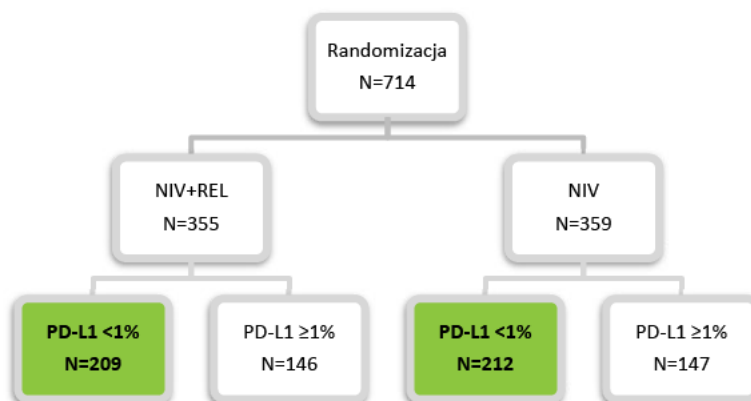
- ekspresję LAG-3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$),
- ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$),
- obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak),
- stadium przerzutów i poziom LDH (M0 lub M1 i poziom LDH w normie vs M1 i podwyższony poziom LDH).

Kryteria włączenia do badania spełniło 714 pacjentów, których przydzielono do jednej z porównywanych grup. Spośród chorych z PD-L1 $< 1\%$ do ramienia NIV + REL włączono 209 osób, a do ramienia NIV 212 osób (Rysunek 4).

Mediana wieku pacjentów była zbliżona w obu ramionach badania i wynosiła 63 lata (zakres: 20–94) i 62 lata (zakres: 21–90), odpowiednio dla ramion NIV + REL i NIV. Zdecydowaną większość stanowili pacjenci z przerzutowym czerniakiem, 90% w grupie badanej i 93% w grupie kontrolnej. Podobnie, u większości chorych rozpoznano czerniaka skóry, natomiast czerniak błon śluzowych dotyczył 7% w ramieniu NIV + REL i 8% w ramieniu NIV. Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, przy czym u 2/3 chorych wskaźnik ten wynosił 0.

² Ostatecznie do badania nie zakwalifikowała się żadna osoba w wieku poniżej 18 lat.

Rysunek 4.
Populacja w badaniu RELATIVITY-047 z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1



Kolorem oznaczono populację będącą przedmiotem analiz HTA. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$)

W ramach grupy badanej REL w dawce 160 mg oraz NIV w dawce 480 mg podawano co 4 tygodnie w pojedynczym wlewie dożylnym trwającym 60 min. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali wyłącznie NIV w dawkowaniu takim samym jak w grupie badanej. Dla młodzieży o wadze < 40 kg zaplanowano dawkowanie leków dostosowane do ich wagi. Odnotować jednak trzeba, że mimo szerokiego kryterium wiekowego (12 lat i więcej) do badania nie zakwalifikował się żaden niepełnoletni pacjent.

Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii z innego powodu lub zgonu. Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone, jeśli w ocenie badacza pacjent osiąga korzyści kliniczne i nie doświadcza nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Nie odnaleziono natomiast informacji czy i ilu pacjentów skorzystało z terapii pomimo progresji choroby. *Cross-over* pacjentów pomiędzy ramionami badania nie był dopuszczalny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BIRC, ang. *blinded independent review committee*). Pozostałymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie (ORR) oraz czas do jej wystąpienia (TTR) i czas jej trwania (DOR), a także bezpieczeństwo terapii, w tym zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania (Rysunek 5) oraz jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariuszy:

- FACT-M (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma*), który ocenia stan fizyczny, społeczny, emocjonalny i funkcjonalny,
- EQ-5D-3L (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire 5D-3L*), który ocenia poruszanie się, samoobsługę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie.

Rysunek 5.
Definicje AE specjalnego zainteresowania raportowanych w badaniu RELATIVITY-047

Immunologiczne AE	AE uznane za potencjalnie immunologiczne w ocenie badacza, które były leczone lekami immunomodulującymi (z wyjątkiem AE endokrynnych) przy braku wyraźnej alternatywnej etiologii lub posiadały podłoże immunologiczne i wystąpiły w ciągu 100 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku
Wybrane AE specjalnego zainteresowania	AE które mogą różnić się od AE powodowanych przez terapie inne niż immunoterapia, ale mogą wymagać immunosupresji, ich wczesne rozpoznanie może złagodzić poważną toksyczność (dla tych AE istnieje wiele różnych nazw używanych do opisu pojedynczego AE, w związku z czym konieczne było połączenie terminów w celu uzyskania pełnej charakterystyki) i wystąpiły w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku
Pozostałe AE specjalnego zainteresowania	AE które nie spełniły kryteriów dla AE immunologicznych lub wybranych AE specjalnego zainteresowania, ale ich leczenie częściowo mogło wymagać immunosupresji (lista AE była predefiniowana) i wystąpiły w ciągu 100 dni od przyjęcia ostatniej dawki lek

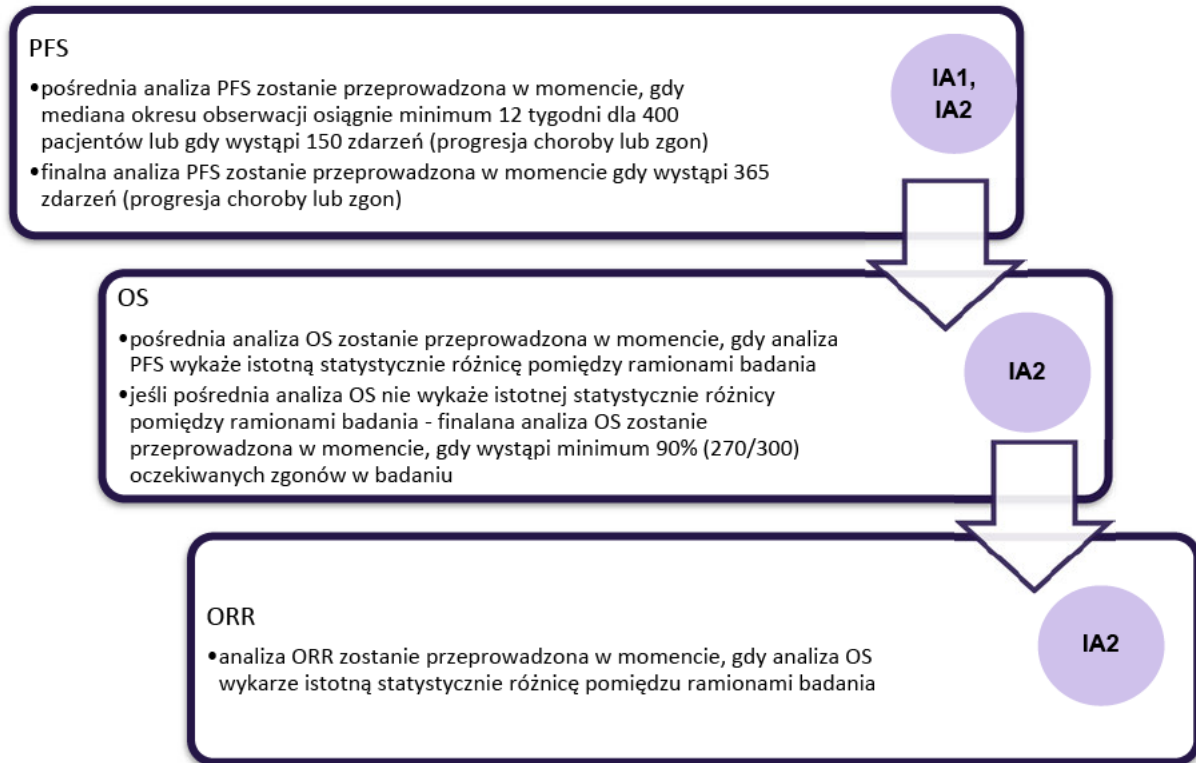
Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza zgodnie z intencją leczenia, ITT ang. *intention to treat analysis*). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (analiza zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, mITT ang. *modified intention to treat analysis*).

Badanie RELATIVITY-047 nie zostało jeszcze zakończone, a aktualnie dostępne są wyniki z dwóch analiz pośrednich (IA, ang. *interim analysis*). Pierwsza analiza (IA1) została przeprowadzona po zakończeniu II fazy badania, w której w ramach analizy skuteczności przeprowadzono ocenę PFS. Dane dotyczące OS oraz ORR raportowano natomiast w ramach kolejnej analizy (IA2). Analizę statystyczną najważniejszych punktów końcowych przeprowadzono w sposób hierarchiczny (PFS→OS→ORR) zgodnie z założeniami przedstawionymi w protokole badania (Tabela 6, Rysunek 6).

Tabela 6.
Dostępne analizy dla badania RELATIVITY-047

Analiza	Mediana (zakres) okresu obserwacji	Cut-off	Liczba zdarzeń / liczba pacjentów (%)		Źródła danych
			PFS	OS	
IA1	13,2 mies. (1,3–33,1)	9 marca 2021 roku	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + REL: 180/355 (51%) • NIV: 211/359 (59%) 	nd	Publikacja pełnotekstowa, raport EMA 2022, raport FDA 2022, doniesienia konferencyjne
IA2	19,27 mies. (8,7–bd)	28 października 2021 roku	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + REL: 204/355 (58%) • NIV: 233/359 (65%) 	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + REL: 137/355 (39%) • NIV: 160/359 (45%) 	Raport EMA 2022, raport FDA 2022, doniesienia konferencyjne

Rysunek 6.
Strategia analizy statystycznej w badaniu RELATIVITY-047 określona w protokole



Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano stratyfikację względem tego parametru (<1% vs \geq 1%) oraz raportowano wyniki skuteczności terapii (PFS, OS i ORR) oraz ogólnego bezpieczeństwa terapii w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. W związku z tym, że niniejsza analiza kliniczna dotyczy populacji PD-L1 <1%, w toku analizy wyników skuteczności skupiono się wyłącznie na tej podgrupie pacjentów, a wyniki skuteczności terapii w populacji ogólnej tj. niezależnie od ekspresji PD-L1 przedstawiono w Aneksie (Aneks C.1). Bezpieczeństwo terapii analizowano w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, a także w populacji ogólnej niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Jakość życia pacjentów przedstawiono natomiast wyłącznie dla populacji ogólnej, niezależnie od ekspresji PD-L1, ze względu na brak raportowanych wyników dla podgrupy PD-L1 <1% (Tabela 7).

Tabela 7.
Założenia dotyczące przedstawiania wyników badania RELATIVITY-047 w niniejszej analizie klinicznej

Populacja	Skuteczność terapii	Bezpieczeństwo terapii	Jakość życia pacjentów
PD-L1 <1%	TAK (wyłącznie PFS, OS, ORR)	TAK (wyłącznie ogólne bezpieczeństwo terapii)	Brak raportowanych wyników
Niezależnie od ekspresji PD-L1	Dodatkowo, w aneksie	TAK (ogólne oraz szczegółowe dane dot. bezpieczeństwa terapii)	TAK

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2 Cochrane w badaniu RELATIVITY-047 oceniono jako „niskie” we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 8). Sponsorem badania była firma Bristol-Myers

Squibb. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Tabela 8.
Skrócona ocena wiarygodności badania RELATIVITY-047 dla NIV + REL vs NIV wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	RELATIVITY-047
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

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

4.2. Analiza homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

4.2.1. Metodyka

Do analizy klinicznej włączono 6 RCT porównujących różne schematy immunoterapii stosowanej w 1. linii leczenia czerniaka:

- badanie RELATIVITY-047 dla porównania NIV + REL vs NIV,
- badanie CheckMate-067 dla porównania NIV + IPI vs NIV vs IPI,
- badanie CheckMate-069 dla porównania NIV + IPI vs IPI,
- badanie CheckMate-511 dla porównania NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3,
- badanie KEYNOTE-006 dla porównania PEMBR vs IPI,
- badanie IMspire-170 dla porównania COB + ATZ vs PEMBR.

Połowę stanowiły badania III fazy, jedno badanie zostało określone jako II/III fazy, jedno jako IIIb/IV fazy, a jedno badanie było II fazy. Większość badań była podwójnie zaślepiona, a 2 badania zostały przeprowadzone w sposób otwarty (KEYNOTE-006, IMspire-170). Liczba pacjentów w próbach klinicznych wahała się od 142 do 945 osób. Pacjenci z poziomem ekspresji PD-L1 <1% stanowili od 35 do 212 osób w danym ramieniu (Tabela 10).

Do wszystkich badań włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak w każdym z nich raportowano także wyniki w populacji PD-L1 <1%. Ponadto w 5 spośród 6 badań randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1:

- RELATIVITY-047, KEYNOTE-006 i IMspire-170: <1% vs ≥1%
- CheckMate-067 i CheckMate-511: <5% vs ≥5% (Tabela 10).

W większości badań analizowane interwencje stosowano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Wyjątek stanowiło badanie CheckMate-511, którego celem było porównanie dwóch różnych schematów dawkowania terapii skojarzonej NIV + IPI, spośród których tylko jeden schemat jest aktualnie dopuszczony do stosowania (ramię NIV1 + IPI3 – NIV w dawce 1 mg/kg mc. i IPI w dawce 3 mg/kg mc.). Ponadto oceniana w badaniu IMspire-170 terapia skojarzona COB + ATZ nie posiada aktualnie rejestracji w EMA (Tabela 10).

Liczba przeprowadzonych analiz pośrednich dla różnych okresów obserwacji znacznie różniła się pomiędzy badaniami i była najwyższa w badaniu CheckMate-067. Również dla tego badania raportowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego minimum 7,5 roku. Z kolei dla badania IMspire-170 raportowano wyniki z tylko jednego, stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (Tabela 10).

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane wszystkich badań oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. W domenie dotyczącej ryzyka błędu wynikającego z odstępstw od przypisanych interwencji, ryzyko oceniono jako niskie również w badaniach otwartych, ze względu na fakt, że ocena pierwszorzędowego punktu końcowego dokonywana była przez niezależną zaślepioną komisję i nie odnotowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania (Tabela 9).

Tabela 9.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla NIV + REL vs NIV wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N	N	N	N	N	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N	N	N	N	N	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N	N	N	N	N	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N	N	N	N	N	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N	N	N	N	N	N
Podsumowanie	N	N	N	N	N	N

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

Tabela 10.
Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie metodyki i interwencji

Badanie	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
Porównanie	NIV + REL vs NIV	NIV + IPI vs NIV vs IPI	NIV + IPI vs IPI	NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3	PEMBR vs IPI	COB + ATZ vs PEMBR
Faza badania	II-III	III	II	IIIb/IV	III	III
Zaślepienie	Podwójne	Podwójne	Podwójne	Podwójne	Brak	Brak
Stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ^a	TAK <1% vs ≥1%	TAK <5% vs ≥5%	NIE	TAK <5% vs ≥5%	TAK <1% vs ≥1%	TAK <1% vs ≥1%
Liczba pacjentów	355 vs 359	314 vs 316 vs 315	95 vs 47	180 vs 178	556 vs 278	222 vs 224
Liczba pacjentów z PD-L1 <1%	209 vs 212	123 vs 117 vs 113	35 vs bd	bd	103 vs 47	72 vs 72
Dawkowanie zgodne z ChPL	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + REL: TAK • NIV: TAK 	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + IPI: TAK^b • NIV: TAK^b • IPI: TAK 	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + IPI: TAK^b • IPI: TAK 	<ul style="list-style-type: none"> • NIV3 + IPI1: NIE • NIV1 + IPI3: TAK 	<ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: TAK^b • IPI: TAK 	<ul style="list-style-type: none"> • COB + ATZ: brak rejestracji w EMA • PEMBR: TAK
Mediana (IQR) okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • 13,2 mies. (Z: 1,3–33,1) • 19,27 mies. (Z: 8,7–bd) 	<ul style="list-style-type: none"> • 12,2–12,5 mies. (bd) • Min. 18 mies. • 38 mies. (bd) vs 35,7 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd) • 46,9 mies. (10,9–51,8) vs 36 mies. (10,5–51,4) vs 18,6 mies. (7,6–49,5) • 54,6 mies. (bd) vs 36 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd) • 63,3 mies. (bd) • 57,5 mies. (bd) vs 36 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd) • Min. 7,5 roku 	<ul style="list-style-type: none"> • 7,6 mies. (Z: 0–10,3) vs 7 mies. (Z: 1,3–10,2) • Min. 11 mies. • Min. 18 mies. • 24,5 mies. (9,1–25,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • 18,8 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd) • 44,4 mies. (bd) vs 43,9 mies. (bd) 	<ul style="list-style-type: none"> • 7,9 mies. (Z: 6,1–11,5) • 22,9 mies. (bd) • 33,9 mies. (bd) • 57,7 mies. (56,7–59,2) • 66,7 mies. (bd) vs 66,9 mies. (bd) • 85,3 mies. (Z: 0,03–90,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • 7,1 mies. (4,8–9,9) vs 7,2 mies. (4,9–10,1)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); Z – zakres

a) Do wszystkich badań włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

b) Dawkowanie w badaniu klinicznym nieznacznie się różniło od aktualnie zarejestrowanego.

4.2.2. Populacja

Średni wiek pacjentów w poszczególnych ramionach włączonych badań był zbliżony, a jego mediana wahała się od 58,5 do 67 lat. We wszystkich badaniach przeważali mężczyźni, a kobiety stanowiły od 32% do 43% chorych w poszczególnych ramionach (Tabela 11). Do wszystkich badań włączano pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III lub IV. W zdecydowanej większości populację w badaniach stanowili chorzy z przerzutowym (IV) czerniakiem (81–95%, Tabela 11).

Wszystkie badania z wyjątkiem jednego dotyczyły pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo z powodu zaawansowanej choroby. Wyjątek stanowiło badanie KEYNOTE-006, do którego włączano zarówno chorych uprzednio nieleczonych (66%), jak i po 1 linii leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby (35%). Ponadto we wszystkich badaniach dopuszczano wcześniejszą terapię adiuwantową, a odsetek pacjentów, którzy ją otrzymali wahał się od 7% do 23% (Tabela 11).

Kryterium włączenia do wszystkich badań stanowił stan sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1. Większość pacjentów charakteryzowała się stanem sprawności ocenionym jako 0, a odsetek ten wynosił od 67% do 83% (Tabela 11). Odsetek pacjentów z obecnymi przerzutami do mózgu był najwyższy w badaniu KEYNOTE-006 (9% vs 10%), podczas gdy w pozostałych badaniach wynosił on od 0% do 5% (Tabela 11).

Chorzy z poziomem ekspresji PD-L1 <1% stanowili od 17% do 59% populacji w ramionach badań. Populacja ta stanowiła najwyższy odsetek w badaniu RELATIVITY-047, a najniższy w badaniu KEYNOTE-006. Obecność mutacji BRAF stwierdzono u 21–43% pacjentów w badaniach. Wyjątek stanowiło badanie IMspire-170, do którego włączano wyłącznie osoby bez mutacji BRAF (Tabela 11).

Tabela 11.
Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie populacji

Badanie	RELATIVITY-047		CheckMate-067			CheckMate-069		CheckMate-511		KEYNOTE-006		IMspire-170		
	NIV + REL	NIV	NIV + IPI	NIV	IPI	NIV + IPI	IPI	NIV3 + IPI1	NIV1 + IPI3	PEMBR	IPI	COB + ATZ	PEMBR	
Mediana (zakres) wieku w latach	63 (20–94)	62 (21–90)	61 (18–88)	60 (25–90)	62 (18–89)	64 (27–87)	67 (31–80)	58,5 (19–85)	58,5 (26–85)	62 (IQR: 51–71)	62 (IQR: 51–69)	66 (IQR: 54–73)	66 (IQR: 55–73)	
Kobiety (%)	41%	43%	34%	36%	36%	34%	32%	42%	43%	40%	42%	42%	37%	
Stadium czerniaka (%)	III	10%	6%	5%	8%	7%	11%	19%	bd	bd	bd	bd	11%	8%
	IV	90%	93%	95%	92%	93%	89%	81%	bd	bd	bd	bd	89%	92%
Wcześniejsza terapia systemowa (%)	Adiuwantowa	9%	7%	22%	23%	20%	bd	bd	bd	bd	8% ^a	8% ^a	19%	23%
	1. linii	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	34% ^b	35% ^b	0%	0%
	2. linii	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	<1%	0%	0%	0%
Stan sprawności ECOG (%)	0	67%	67%	73%	75%	71%	83%	79%	72%	75%	69%	68%	73%	75%
	1	34%	33%	26%	24%	29%	15%	21%	28%	24%	31%	32%	26%	21%
	≥2	0%	0%	0%	<1%	0%	2%	0%	0%	1%	0%	0%	1%	1%
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	2%	4%	4%	3%	5%	4%	0%	2%	3%	9%	10%	2%	4%	
Poziom ekspresji PD-L1	≥1%	41%	41%	49%	54%	52%	47%	bd	bd	bd	80%	81%	68%	68%
	<1%	59%	59%	39%	37%	36%	37%	bd	bd	bd	19%	17%	32%	32%
	≥5%	25%	24%	22%	25%	24%	25%	23%	33%	34%	bd	bd	bd	bd
	<5%	75%	76%	67%	66%	64%	59%	57%	67%	66%	bd	bd	bd	bd
Obecna mutacja BRAF	38%	39%	32%	32%	31%	24%	21%	43%	41%	35%	39%	0% ^c	0% ^c	

a) (Neo)adiuwantowa.

b) Dopuszczano 1 wcześniejszą linię leczenia systemowego.

c) Do badania włączano wyłącznie pacjentów bez obecnej mutacji BRAF.

4.2.3. Punkty końcowe

Wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji PD-L1 <1% raportowano we wszystkich badaniach, co umożliwiło przeprowadzenie NMA na populacji docelowej.

Ponadto w badaniach przedstawiono także wyniki dla odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa terapii i jakości życia pacjentów, które zestawiono w ramach uzupełniającego porównania pośredniego o charakterze jakościowym (zestawienia tabelaryczne).

Poniżej przedstawiono dostępność raportowanych punktów końcowych wraz z uwzględnieniem okresów obserwacji w badaniach (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 12.
Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem (NMA) w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych

Badanie	Porównanie	Wyniki HR dla populacji PD-L1 <1% wykorzystane w NMA	
		PFS	OS
RELATIVITY-047	NIV + REL vs NIV	0,68	0,78
CheckMate-067	NIV + IPI vs NIV	■	■
	NIV + IPI vs IPI	■	■
	NIV vs IPI	■	■
CheckMate-069	NIV + IPI vs IPI	■	■
CheckMate-511	NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3	■	■
KEYNOTE-006	PEMBR vs IPI	0,87	0,79
IMspire-170	COB + ATZ vs PEMBR	1,14	×

W NMA przeprowadzono analizę wyłącznie dla 2 punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii (PFS, OS).

Tabela 13.

Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego o charakterze jakościowym w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych

Badanie (porównanie)	Okres obserwacji		Odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1 <1%	Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej ^a		Jakość życia pacjentów w populacji ogólnej			Ref.
	Mediana (IQR)	Cut-off		TRAE niezależnie od stopnia	TRAE stopnia ≥3	EQ-5D-3L	FACT-M	EORTC QLQ C-30	
RELATIVITY-047 (NIV + REL vs NIV)	13,2 mies. (Z: 1,3–33,1)	9 marca 2021 roku	x	✓	✓ stopnia 3-4.	✓ LSM [95% CI]	✓ LSM [95% CI]	x	[23]
	19,27 mies. (Z: 8,7–bd)	28 października 2021 roku	✓ ORR	✓	✓ stopnia 3-4.	✓ LSM [95% CI]	✓ LSM [95% CI]	x	[10, 22, 24]
	12,2–12,5 mies. (bd)	17 lutego 2015 roku	x	✓	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[31]
CheckMate-067 (NIV + IPI vs IPI)	bd	listopad 2015 roku	✓ ORR, CR, PR	x	x	x	x	✓ Analiza opisowa	[47]
	Min. 18 mies.	bd	x	x	x	x	x	x	[41]
	38 mies. (bd) vs 35,7 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd)	24 maja 2017 roku	✓ ORR, CR, PR	✓	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[42]
	bd	bd	x	x	x	✓ LSM (SE)	x	✓ LSM (SE)	[39]
	46,9 mies. (10,9–51,8) vs 36 mies. (10,5–51,4) vs 18,6 mies. (7,6–49,5)	10 maja 2018 roku	✓ ORR, CR, PR	x	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[29]
	54,6 mies. (bd) vs 36 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd)	2 lipca 2019 roku	✓ ORR, CR, PR	✓	✓ stopnia 3-4.	✓ Średnia (SE)	x	x	[33]
	63,3 mies. (bd)	bd	x	x	x	x	x	x	[28]
	57,5 mies. (bd) vs 36 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd)	19 października 2020 roku	x	✓	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[43]
	Min. 7,5 roku	bd	x	x	x	x	x	x	[30]
	7,6 mies. (Z: 0–10,3) vs 7 mies. (Z: 1,3–10,2)	lipiec 2014 roku	x	x	x	x	x	x	[47]
CheckMate-069 (NIV + IPI vs IPI)	bd	bd	x	x	x	✓ Średnia	x	✓ Średnia	[50]
	Min. 11 mies.	30 stycznia 2015 roku	✓ ORR, CR, PR, SD, PD	✓	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[47, 51, 52]
	Min. 18 mies.	sierpień 2015 roku	x	x	x	x	x	x	[53]
	24,5 mies. (9,1–25,7)	29 lutego 2016 roku	x	x	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[51]

Badanie (porównanie)	Okres obserwacji		Odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1 <1%	Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej ^a		Jakość życia pacjentów w populacji ogólnej			Ref.
	Mediana (IQR)	Cut-off		TRAE niezależnie od stopnia	TRAE stopnia ≥3	EQ-5D-3L	FACT-M	EORTC QLQ C-30	
CheckMate-511 (NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3)	18,8 mies. (bd) vs 18,6 mies. (bd)	1 czerwca 2018 roku	x	✓	✓ stopnia 3-4.	✓ Średnia (SD)	x	✓ Średnia (SD)	[57]
	44,4 mies. (bd) vs 43,9 mies. (bd)	bd	x	x	x	x	x	x	[58]
KEYNOTE-006 (PEMBR vs IPI)	7,9 mies. (Z: 6,1–11,5)	3 września 2014 roku / 3 marca 2015 roku	x	✓	✓ stopnia 3-5.	x	x	x	[65, 72]
	22,9 mies. (bd)	3 grudnia 2015 roku	x	✓	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[68]
	bd	x	x	x	x	✓ MD [95% CI]	x	✓ Średnia (SD)	[64]
	33,9 mies. (bd)	3 listopada 2016 roku	✓ ORR, CR, PR, SD, DoR, TTR,	x	x	x	x	x	[61]
	57,7 mies. (56,7–59,2)	3 grudnia 2018 roku	x	x	✓ stopnia 3-4.	x	x	x	[66]
	66,7 mies. (bd) vs 66,9 mies. (bd)	31 lipca 2019 roku	x	x	x	x	x	x	[63]
	85,3 mies. (Z: 0,03–90,8)	19 kwietnia 2021 roku	x	x	x	x	x	x	[67]
	IMspire-170 (COB + ATZ vs PEMBR)	7,1 mies. (4,8–9,9) vs 7,2 mies. (4,9–10,1)	15 kwietnia 2019 roku	x	x	x	x	x	✓ Średnia (SD)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); LSM – średnie najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); Z – zakres

Kolorem zielonym oznaczono raportowane punkty końcowe możliwe do porównania z interwencją; kolorem szarym oznaczono raportowane punkty końcowe niemożliwe do porównania z interwencją (różnica w sposobie oceny lub raportowania wyników).

a) Dane w populacji docelowej tj. z PD-L1 <1% raportowano wyłącznie w 2 badaniach (RELATIVITY-047, KEYNOTE-006), jednak dotyczyły one wyłącznie ogólnego bezpieczeństwa terapii.

4.2.4. Podsumowanie analizy homogeniczności

Analiza homogeniczności wykazała, że pomiędzy badaniami włączonymi do analizy klinicznej istnieją nieznaczne różnice w metodyce dotyczące fazy badania, zaślepienia czy stratyfikacji pacjentów ze względu na poziom ekspresji PD-L1. Populacje w badaniach były porównywalne, z wyjątkiem tej w badaniu KEYNOTE-006, która obejmowała chorych uprzednio nieleczonych lub po 1 linii leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby, a także charakteryzowała się najwyższym odsetkiem chorych z przerzutami do mózgu oraz najniższym odsetkiem chorych z poziomem ekspresji PD-L1 <1%. Powyższe różnice mogą w niewielkim stopniu mogą wpływać na wyniki porównania pośredniego, jednak mimo ich stwierdzenia zdecydowano o przeprowadzenie wnioskowania w oparciu o:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- porównanie jakościowe o charakterze jakościowym (zestawienia tabelaryczne wyników) dla:
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1 <1%,
 - punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii w populacji w populacji PD-L1 <1% oraz ogólnej (tj. niezależnie od ekspresji PD-L1),
 - punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów w populacji ogólnej (tj. niezależnie od ekspresji PD-L1).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednie

5.1.1. Progresa choroby

Terapia NIV + REL wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <1% wiązała się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z monoterapią NIV. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie badanej (ponad 6 mies.) niż w grupie kontrolnej (prawie 3 mies.), a różnica ta była istotna statystycznie. Leczenie NIV + REL prowadziło do 32-procentowej redukcji ryzyka progresji choroby względem monoterapii NIV (Tabela 14, Wykres 1, Wykres 2).

Tabela 14.

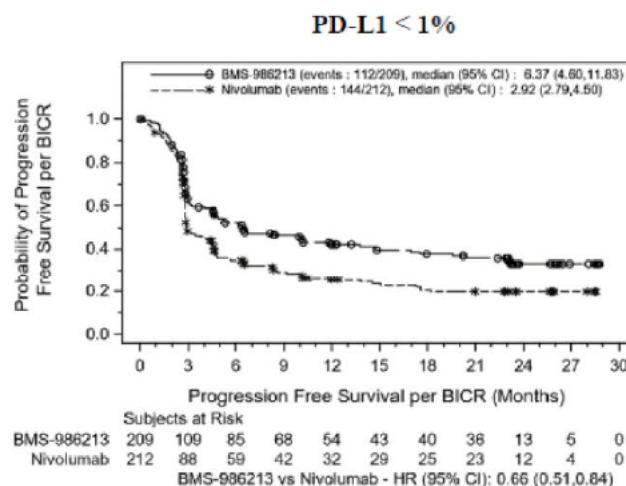
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%

Mediana okresu obserwacji	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
13,2 mies.	209	6,37 mies. [4,60; 11,83]*	212	2,92 mies. [2,79; 4,50]*	0,66 [0,51; 0,84]	bd
19,27 mies.	209	6,67 mies. [4,67; 11,99]*	212	2,96 mies. [2,79; 4,50]*	0,68 [0,53; 0,86]	bd

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (IA1)

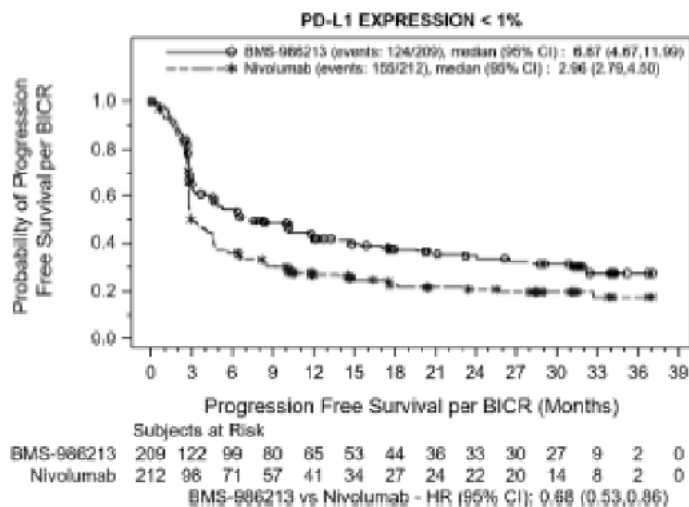


Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Źródło grafiki: raport EMA 2022 [10]. Czytelność grafiki jest tak samo niska w źródle (raporcie EMA).

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (IA2)



Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: raport EMA 2022 [10]. Czytelność grafiki jest tak samo niska w źródle (raporcie EMA).

5.1.2. Przeżycie całkowite

Zgodnie z komentarzem EMA, wyniki dla OS należy jednak interpretować z ostrożnością mając na uwadze, że w całym badaniu, w populacji niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie osiągnięto poziomu 50% zgonów (39% w ramieniu NIV + REL, 45% w ramieniu NIV) [10].

Mimo prawie 20-miesięcznej mediany okresu obserwacji, mediana przeżycia całkowitego w populacji PD-L1 <1% nie została osiągnięta w ramieniu NIV + REL, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię NIV wynosiła 27,04 mies. Różnice pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie, jednak warto zwrócić uwagę, że wynik uzyskany dla porównania NIV + REL vs NIV był bardzo blisko granicy istotności statystycznej (95%CI [0,59; 1,04]), a wartość HR wskazuje na wyższą korzyść z terapii NIV + REL w porównaniu z NIV (HR = 0,78; Tabela 15, Wykres 3).

Kolejną terapię systemową otrzymało 28% pacjentów w ramieniu NIV + REL i 30% w ramieniu NIV. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali poszczególne schematy leczenia w ramach kolejnej terapii systemowej były porównywalne pomiędzy grupami badaną i kontrolną (Aneks C.1, Tabela 84). Powyższe czynniki prawdopodobnie nie miały więc znacznego wpływu na wynik przeżycia całkowitego.

Tabela 15.

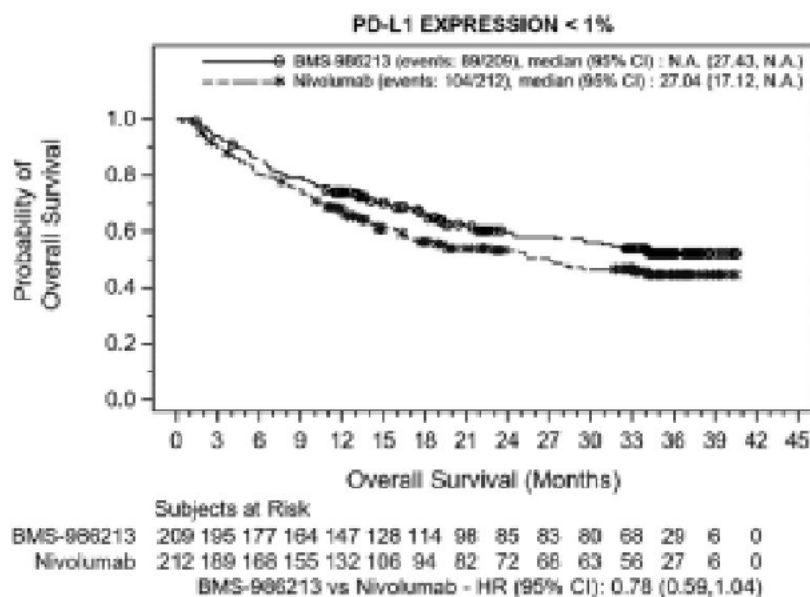
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%

Mediana okresu obserwacji	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
19,27 mies.	209	NR [27,43 mies.; NR]	212	27,04 mies. [17,12; NR]	0,78 [0,59; 1,04]	bd

Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Wykres 3.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%



Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: raport EMA 2022 [10]. Czytelność grafiki jest tak samo niska w źródle (raporcie EMA).

5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie w terapii czerniaka NIV + REL w porównaniu z monoterapią NIV przyczyniło się do istotnego statystycznie wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1 <1% (35% vs 24%, Tabela 16).

Tabela 16.

Odpowiedź na leczenie w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%

Punkt końcowy	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	76/209 (36%) ^a	51/212 (24%) ^b	1,51 [1,12; 2,04]	9 [5; 28]

Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies. Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

a) 95% CI = 29,8; 43,3.

b) 95% CI = 18,5; 30,4.

5.1.4. Zaprzeszczenie terapii

Odsetek pacjentów zaprzestających terapii bez względu na przyczynę był porównywalny pomiędzy grupami (66% vs 67%) w całym badaniu tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W grupie NIV + REL w porównaniu z grupą NIV ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby było istotnie statystycznie niższe (35% vs 46%), a z powodu zdarzeń niepożądanych było zamiennie wyższe (18% vs 9%). W odniesieniu do pozostałych przyczyn zaprzestania terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania (Tabela 17).

Tabela 17.
Zaprzestanie terapii dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Przyczyna zaprzestania terapii	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	237/355 (66%)	233/359 (67%)	1,03 [0,93; 1,14]	0,02 [-0,05; 0,09]
Progresja choroby	129/355 (36%)	165/359 (46%)	0,79 [0,66; 0,94]	NNT = 11 [6; 41]
AE związane z badanym lekiem	63/355 (18%)	32/359 (9%)	1,99 [1,34; 2,97]	NNH = 11 [7; 25]
Decyzja pacjenta	19/355 (5%)	12/359 (3%)	1,60 [0,79; 3,25]	0,02 [-0,01; 0,05]
AE niezwiązane z badanym lekiem	12/355 (3%)	14/359 (4%)	0,87 [0,41; 1,85]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Inne	7/355 (2%)*	4/359 (1%)*	1,77 [0,52; 5,99]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zgon	2/355 (1%)*	3/359 (1%)*	0,67 [0,11; 4,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Maksymalna korzyść kliniczna	2/355 (1%)*	1/359 (<1%)*	2,02 [0,18; 22,21]	0,003 [-0,01; 0,01]
Wycofanie zgody	1/355 (<1%)*	2/359 (1%)*	0,51 [0,05; 5,55]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Brak skuteczności	1/355 (<1%)*	0/359 (0%)*	3,03 [0,12; 74,22]	0,003 [-0,00; 0,01]
Nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>)	1/355 (<1%)*	0/359 (0%)*	3,03 [0,12; 74,22]	0,003 [-0,00; 0,01]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

5.1.5. Zdarzenia niepożądane

W populacji niezależnie od poziomu PD-L1 stosowanie NIV + REL w porównaniu z monoterapią NIV wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE niezależnie od stopnia nasilenia oraz stopnia 3–4.,
- TRAE niezależnie od stopnia nasilenia oraz stopnia 3–4.,
- AE prowadzących do zaprzestania leczenia – niezależnie od stopnia nasilenia oraz stopnia 3–4.,
- TRAE prowadzących do zaprzestania leczenia – niezależnie od stopnia nasilenia oraz stopnia 3–4.,
- SAE stopnia 3–4.,
- SAE uznanych za związane z leczeniem – niezależnie od stopnia nasilenia oraz stopnia 3–4. (Tabela 18).

W ramieniu NIV + REL w porównaniu z ramieniem NIV występowało znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia następujących TRAE niezależnie od stopnia nasilenia:

- świądu,
- zmęczenia,
- bólu stawów,
- biegunki (Tabela 20).

W odniesieniu do TRAE stopnia 3–4., pomiędzy grupami NIV + REL i NIV nie występowały różnice znamienne statystycznie, a odsetek pacjentów, u których raportowano poszczególne TRAE stopnia 3-4. nie przekraczał 1%, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej (Tabela 20).

Ponadto nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych SAE, które raportowane były u 5% pacjentów w ramieniu NIV + REL i 4% chorych w ramieniu NIV (Tabela 19).

Terapia NIV + REL w porównaniu z monoterapią NIV charakteryzowała się istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia następujących immunologicznych AE:

- biegunka lub zapalenie okrężnicy – niezależnie od stopnia nasilenia,
- zapalenie wątroby – niezależnie od stopnia nasilenia i stopnia 3-4.,
- niewydolność nadnerczy – niezależnie od stopnia nasilenia (Tabela 21, Tabela 22).

W odniesieniu do wybranych AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia nasilenia, terapia NIV + REL w porównaniu z NIV wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- zaburzeń funkcji wątroby,
- chorób skóry (Tabela 23).

Wybrane AE specjalnego zainteresowania stopnia 3–4. występowały z porównywalną częstością w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne wybrane AE specjalnego zainteresowania były niskie i wynosiły maksymalnie 5% w grupie badanej i maksymalnie 3% w grupie kontrolnej (Tabela 23).

Najczęściej występujące pozostałe AE specjalnego zainteresowania stanowiły zmiany poziomu troponiny (12% vs 10%), jednak dla żadnych AE tej kategorii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania (Tabela 24).

Wyniki obserwowane w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania były spójne z tymi raportowanymi dla podgrupy pacjentów z PD-L1 <1%. W przypadku AE niezależnie od stopnia nasilenia oraz w stopniu 3–4., SAE niezależnie od stopnia nasilenia oraz w stopniu 3–4. i SAE uznanych za związane z leczeniem w stopniu 3–4. nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy NIV + REL a NIV w podgrupie PD-L1 <1%, (Tabela 25).

Tabela 18.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.					
AE	Niezależnie od stopnia	345/355 (97%)	339/359 (94%)	1,03 [0,998; 1,06]	0,03 [-0,002; 0,06]
	Stopnia 3–4.	143/355 (40%)	120/359 (33%)	1,21 [0,99; 1,46]	0,07 [-0,002; 0,14]
TRAE	Niezależnie od stopnia	288/355 (81%)	251/359 (70%)	1,16 [1,07; 1,26]	NNH = 8 [5; 20]
	Stopnia 3–4.	67/355 (19%)	35/359 (10%)	1,94 [1,32; 2,84]	NNH = 10 [7; 24]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Niezależnie od stopnia	69/355 (19%)*	41/359 (11%)*	1,70 [1,19; 2,43]	NNH = 12 [7; 36]
	Stopnia 3–4.	41/355 (12%)*	23/359 (6%)*	1,80 [1,11; 2,94]	NNH = 19 [10; 103]
	Niezależnie od stopnia	52/355 (15%)	24/359 (7%)	2,19 [1,38; 3,47]	NNH = 12 [8; 28]

Punkt końcowy		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	Stopnia 3–4.	30/355 (9%)	11/359 (3%)	2,76 [1,40; 5,42]	NNH = 18 [11; 50]
	Niezależnie od stopnia	62/355 (18%)*	49/359 (14%)*	1,28 [0,91; 1,81]	0,04 [-0,01; 0,09]
Pozostałe AE specjalnego zainteresowania ^a	Stopnia 3–4.	bd	bd	nd	nd
	Niezależnie od stopnia	121/355 (34%)*	105/359 (29%)*	1,17 [0,94; 1,45]	0,05 [-0,02; 0,12]
SAE	Stopnia 3–4.	91/355 (26%)*	74/359 (21%)*	1,24 [0,95; 1,63]	0,05 [-0,01; 0,11]
	Niezależnie od stopnia	50/355 (14%)*	28/359 (8%)*	1,81 [1,16; 2,80]	NNH = 15 [9; 57]
SAE uznane za związane z leczeniem (<i>drug-related</i>)	Stopnia 3–4.	33/355 (9%)*	17/359 (5%)*	1,96 [1,11; 3,46]	NNH = 21 [12; 121]
	Zgony uznane za związane z leczeniem (<i>treatment-related</i>)	3/355 (1%) ^b	2/359 (1%) ^c	1,52 [0,25; 9,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.					
AE	Stopnia 3–4.	154/355 (43%)	126/359 (35%)	1,24 [1,03; 1,49]	NNH = 12 [6; 87]
	Niezależnie od stopnia	352/355 (99%)	344/359 (96%)	1,03 [1,01; 1,06]	NNH = 30 [17; 94]
TRAE	Stopnia 3–4.	75/355 (21%)	40/359 (11%)	1,90 [1,33; 2,70]	NNH = 10 [6; 21]
	Niezależnie od stopnia	297/355 (84%)	260/359 (72%)	1,16 [1,07; 1,25]	NNH = 8 [5; 19]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	Stopnia 3–4.	32/355 (9%)	13/359 (4%)	2,49 [1,33; 4,66]	NNH = 18 [11; 54]
	Niezależnie od stopnia	54/355 (15%)	26/359 (7%)	2,10 [1,35; 3,28]	NNH = 12 [7; 29]
SAE	Stopnia 3–4.	101/355 (29%)	75/359 (21%)	1,36 [1,05; 1,77]	NNH = 13 [7; 79]
	Niezależnie od stopnia	131/355 (37%)	115/359 (32%)	1,15 [0,94; 1,41]	0,05 [-0,02; 0,12]
SAE uznane za związane z leczeniem (<i>drug-related</i>)	Stopnia 3–4.	38/355 (11%)	19/359 (5%)	2,02 [1,19; 3,44]	NNH = 18 [10; 69]
	Niezależnie od stopnia	55/355 (16%)	30/359 (8%)	1,85 [1,22; 2,82]	NNH = 14 [8; 41]
Zgony uznane za związane z leczeniem (<i>treatment-related</i>)		4/355 (1%) ^d	2/359 (1%)	2,02 [0,37; 10,97]	0,01 [-0,01; 0,02]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

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

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Tawbi 2022b.

a) Inne AE specjalnego zainteresowania stanowiły AE, które nie spełniły kryteriów dla AE immunologicznych lub wybranych AE specjalnego zainteresowania, ale ich leczenie częściowo mogło wymagać immunosupresji.

b) Przyczyny zgonów: limfohistocytoza hemofagocytarna, ostry obrzęk płuc, zapalenie płuc (*pneumonitis*), każde u 1 pacjenta.

c) Przyczyny zgonów: posocznica oraz zapalenie mięśnia sercowego u 1 pacjenta, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u 1 pacjenta.

d) W porównaniu z medianą okresu obserwacji wynoszącą 13,2 mies. odnotowano jeden dodatkowy zgon, którego przyczyną była niewydolność wielonarządowa.

Tabela 19.
SAE raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.*								
Progresja nowotworu złośliwego	13/355 (4%)	19/359 (5%)	0,69 [0,35; 1,38]	-0,02 [-0,05; 0,01]	11/355 (3%)	12/359 (3%)	0,93 [0,41; 2,07]	-0,002 [-0,03; 0,02]
Zapalenie okrężnicy	4/355 (1%)	1/359 (<1%)	4,05 [0,45; 36,01]	0,01 [-0,004; 0,02]	3/355 (1%)	0/359 (0%)	7,08 [0,37; 136,54]	0,01 [-0,002; 0,02]
Biegunka	4/355 (1%)	2/359 (1%)	2,02 [0,37; 10,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/355 (1%)	2/359 (1%)	1,01 [0,14; 7,14]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Ból pleców	4/355 (1%)	2/359 (1%)	2,02 [0,37; 10,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	3/355 (1%)	0/359 (0%)	7,08 [0,37; 136,54]	0,01 [-0,002; 0,02]
Zapalenie mięśnia sercowego	4/355 (1%)	1/359 (<1%)	4,05 [0,45; 36,01]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/355 (1%)	0/359 (0%)	5,06 [0,24; 104,95]	0,01 [-0,004; 0,02]
Niewydolność nadnerczy	4/355 (1%)	0/359 (0%)	9,10 [0,49; 168,42]	0,01 [-0,001; 0,02]	4/355 (1%)	0/359 (0%)	9,10 [0,49; 168,42]	0,01 [-0,001; 0,02]
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.								
Progresja nowotworu złośliwego	14/355 (4%)	19/359 (5%)	0,75 [0,38; 1,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]	13/355 (4%)	11/359 (3%)	1,20 [0,54; 2,63]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zapalenie okrężnicy	4/355 (1%)	3/359 (1%)	1,35 [0,30; 5,98]	0,003 [-0,01; 0,02]	1/355 (<1%)	0/359 (0%)	3,03 [0,12; 74,22]	0,003 [-0,005; 0,01]
Biegunka	4/355 (1%)	2/359 (1%)	2,02 [0,37; 10,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/355 (1%)	2/359 (1%)	1,01 [0,14; 7,14]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Ból pleców	4/355 (1%)	3/359 (1%)	1,35 [0,30; 5,98]	0,003 [-0,01; 0,02]	2/355 (1%)	0/359 (0%)	5,06 [0,24; 104,95]	0,01 [-0,004; 0,02]

Punkt końcowy	Nieależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zapalenie mięśnia sercowego	4/355 (1%)	2/359 (1%)	2,02 [0,37; 10,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	1/355 (<1%)	0/359 (0%)	3,03 [0,12; 74,22]	0,003 [-0,005; 0,01]
Niewydolność nadnerczy	5/355 (1%)	0/359 (0%)	11,12 [0,62; 200,42]	NNH = 71 [36; 1412]	5/355 (1%)	0/359 (0%)	11,12 [0,62; 200,42]	NNH = 71 [36; 1412]
Anemia	5/355 (1%)	1/359 (<1%)	5,06 [0,59; 43,06]	0,01 [-0,002; 0,02]	3/355 (1%)	1/359 (<1%)	3,03 [0,32; 29,03]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	4/355 (1%)	3/359 (1%)	1,35 [0,30; 5,98]	0,003 [-0,01; 0,02]	3/355 (1%)	3/359 (1%)	1,01 [0,21; 4,98]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Zakażenie układu moczowego	4/355 (1%)	4/359 (1%)	1,01 [0,25; 4,01]	0,0001 [-0,02; 0,02]	3/355 (1%)	2/359 (1%)	1,52 [0,25; 9,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
Gorączka	3/355 (1%)	0/359 (0%)	7,08 [0,37; 136,54]	0,01 [-0,002; 0,02]	4/355 (1%)	1/359 (<1%)	4,05 [0,45; 36,01]	0,01 [-0,00; 0,02]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2022.

Tabela 20.

TRAE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w ramieniu NIV + REL dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Nieależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.								
Świąd	83/355 (23%)	57/359 (16%)	1,47 [1,09; 1,99]	NNH = 13 [7; 58]	0/355 (0%)	2/359 (1%)	0,20 [0,01; 4,20]	-0,01 [-0,01; 0,004]
Zmęczenie	82/355 (23%)	46/359 (13%)	1,80 [1,30; 2,51]	NNH = 9 [6; 21]	4/355 (1%)	1/359 (<1%)	4,05 [0,45; 36,01]	0,01 [-0,004; 0,02]
Wysypka	55/355 (16%)	43/359 (12%)	1,29 [0,89; 1,87]	0,04 [-0,02; 0,09]	3/355 (1%)	2/359 (1%)	1,52 [0,25; 9,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
Ból stawów	51/355 (14%)	26/359 (7%)	1,98 [1,27; 3,11]	NNH = 14 [8; 38]	3/355 (1%)	1/359 (<1%)	3,03 [0,32; 29,03]	0,01 [-0,01; 0,02]
Niedoczynność tarczycy	51/355 (14%)	43/359 (12%)	1,20 [0,82; 1,75]	0,02 [-0,03; 0,07]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd

Punkt końcowy	Nieależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Biegunka	48/355 (14%)	33/359 (9%)	1,47 [0,97; 2,23]	0,04 [-0,003; 0,09]	3/355 (1%)	2/359 (1%)	1,52 [0,25; 9,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
Bielactwo nabyte	37/355 (10%)	35/359 (10%)	1,07 [0,69; 1,66]	0,01 [-0,04; 0,05]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.								
Świąd	87/355 (25%)	59/359 (16%)	1,49 [1,11; 2,01]	NNH = 12 [7; 45]	0/355 (0%)	2/359 (1%)	0,20 [0,01; 4,20]	-0,01 [-0,01; 0,004]
Zmęczenie	83/355 (23%)	47/359 (13%)	1,79 [1,29; 2,47]	NNH = 9 [6; 21]	5/355 (1%)	1/359 (<1%)	5,06 [0,59; 43,06]	0,01 [-0,002; 0,02]
Wysypka	59/355 (17%)	48/359 (13%)	1,24 [0,87; 1,77]	0,03 [-0,02; 0,08]	3/355 (1%)	2/359 (1%)	1,52 [0,25; 9,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
Niedoczynność tarczycy	55/355 (16%)	46/359 (13%)	1,21 [0,84; 1,74]	0,03 [-0,02; 0,08]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Ból stawów	53/355 (15%)	29/359 (8%)	1,85 [1,20; 2,84]	NNH = 14 [8; 45]	3/355 (1%)	1/359 (<1%)	3,03 [0,32; 29,03]	0,01 [-0,01; 0,02]
Biegunka	53/355 (15%)	36/359 (10%)	1,49 [1,001; 2,21]	NNH = 20 [10; 1547]	4/355 (1%)	2/359 (1%)	2,02 [0,37; 10,97]	0,01 [-0,01; 0,02]
Bielactwo nabyte	45/355 (13%)	42/359 (12%)	1,08 [0,73; 1,61]	0,01 [-0,04; 0,06]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

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

Tabela 21.

AE immunologiczne raportowane u ≥1% pacjentów w ramieniu NIV + REL dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA1)

Punkt końcowy	Nieależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedoczynność tarczycy lub zapalenie tarczycy	64/355 (18%)	50/359 (14%)	1,29 [0,92; 1,82]	0,04 [-0,01; 0,09]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Wysypka	33/355 (9%)	24/359 (7%)	1,39 [0,84; 2,30]	0,03 [-0,01; 0,07]	2/355 (1%)	5/359 (1%)	0,40 [0,08; 2,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Biegunka lub zapalenie okrężnicy	24/355 (7%)	11/359 (3%)	2,21 [1,10; 4,44]	NNH = 27 [14; 187]	4/355 (1%)	5/359 (1%)	0,81 [0,22; 2,99]	-0,003 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nadczynność tarczycy	22/355 (6%)	24/359 (7%)	0,93 [0,53; 1,62]	-0,005 [-0,04; 0,03]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Zapalenie wątroby	20/355 (6%)	9/359 (3%)	2,25 [1,04; 4,87]	NNH = 31 [16; 427]	14/355 (4%)	4/359 (1%)	3,54 [1,18; 10,65]	NNH = 35 [19; 187]
Niewydolność nadnerczy	15/355 (4%)	3/359 (1%)	5,06 [1,48; 17,31]	NNH = 29 [17; 91]	5/355 (1%)	0/359 (0%)	11,12 [0,62; 200,42]	NNH = 71 [36; 1412]
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	13/355 (4%)	6/359 (2%)	2,19 [0,84; 5,70]	0,02 [-0,004; 0,04]	2/355 (1%)	2/359 (1%)	1,01 [0,14; 7,14]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Zapalenie przysadki mózgowej	9/355 (3%)	3/359 (1%)	3,03 [0,83; 11,11]	0,02 [-0,002; 0,04]	1/355 (<1%)	1/359 (<1%)	1,01 [0,06; 16,10]	0,00003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie nerek lub zaburzenie pracy nerek	7/355 (2%)	5/359 (1%)	1,42 [0,45; 4,42]	0,01 [-0,01; 0,02]	4/355 (1%)	4/359 (1%)	1,01 [0,25; 4,01]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Reakcje nadwrażliwości	4/355 (1%)	4/359 (1%)	1,01 [0,25; 4,01]	0,0001 [-0,02; 0,02]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Tabela 22.

AE immunologiczne raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w ramieniu NIV + REL dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedoczynność tarczycy lub zapalenie tarczycy	66/355 (19%)	53/359 (15%)	1,26 [0,90; 1,75]	0,04 [-0,02; 0,09]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Wysypka	39/355 (11%)	28/359 (8%)	1,41 [0,89; 2,24]	0,03 [-0,01; 0,07]	3/355 (1%)	5/359 (1%)	0,61 [0,15; 2,52]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Biegunka lub zapalenie okrężnicy	25/355 (7%)	12/359 (3%)	2,11 [1,08; 4,13]	NNH = 27 [14; 220]	5/355 (1%)	5/359 (1%)	1,01 [0,30; 3,46]	0,0002 [-0,02; 0,02]
Nadczynność tarczycy	23/355 (7%)	25/359 (7%)	0,93 [0,54; 1,61]	-0,005 [-0,04; 0,03]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Zapalenie wątroby	21/355 (6%)	11/359 (3%)	1,93 [0,94; 3,94]	0,03 [-0,002; 0,06]	15/355 (4%)	6/359 (2%)	2,53 [0,99; 6,44]	NNH = 39 [19; 1304]
Niewydolność nadnerczy	19/355 (5%)	4/359 (1%)	4,80 [1,65; 13,98]	NNH = 23 [14; 60]	6/355 (2%)	0/359 (0%)	13,15 [0,74; 232,49]	NNH = 59 [31; 404]
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	14/355 (4%)	7/359 (2%)	2,02 [0,83; 4,95]	0,02 [-0,005; 0,04]	2/355 (1%)	2/359 (1%)	1,01 [0,14; 7,14]	0,0001 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zapalenie przysadki mózgowej	10/355 (3%)	4/359 (1%)	2,53 [0,80; 7,99]	0,02 [-0,003; 0,04]	2/355 (1%)	1/359 (<1%)	2,02 [0,18; 22,21]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie nerek lub zaburzenie pracy nerek	7/355 (2%)	5/359 (1%)	1,42 [0,45; 4,42]	0,01 [-0,01; 0,02]	4/355 (1%)	4/359 (1%)	1,01 [0,25; 4,01]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Reakcje nadwrażliwości	5/355 (1%)	5/359 (1%)	1,01 [0,30; 3,46]	0,0002 [-0,02; 0,02]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Tabela 23.
Wybrane AE specjalnego zainteresowania dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Choroby endokryne	93/355 (26%)	76/359 (21%)	1,24 [0,95; 1,61]	0,05 [-0,01; 0,11]	7/355 (2%)	2/359 (1%)	3,54 [0,74; 16,92]	0,01 [-0,002; 0,03]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	84/355 (24%)	62/359 (17%)	1,37 [1,02; 1,84]	NNH = 15 [8; 204]	7/355 (2%)	5/359 (1%)	1,42 [0,45; 4,42]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia funkcji wątroby	70/355 (20%)	49/359 (14%)	1,44 [1,03; 2,02]	NNH = 16 [8; 162]	18/355 (5%)	10/359 (3%)	1,82 [0,85; 3,89]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zaburzenia układu oddechowego	16/355 (5%)	9/359 (3%)	1,80 [0,81; 4,01]	0,02 [-0,01; 0,05]	4/355 (1%)	1/359 (<1%)	4,05 [0,45; 36,01]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zaburzenia funkcji nerek	27/355 (8%)	19/359 (5%)	1,44 [0,81; 2,54]	0,02 [-0,01; 0,06]	6/355 (2%)	1/359 (<1%)	6,07 [0,73; 50,14]	0,01 [-0,0004; 0,03]
Choroby skóry	160/355 (45%)	135/359 (38%)	1,20 [1,01; 1,43]	NNH = 13 [6; 381]	5/355 (1%)	6/359 (2%)	0,84 [0,26; 2,74]	-0,003 [-0,02; 0,02]
Nadwrażliwość / reakcje związane z infuzją	23/355 (7%)	15/359 (4%)	1,55 [0,82; 2,92]	0,02 [-0,01; 0,06]	0/355 (0%)	1/359 (<1%)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,005]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies. Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 24.
Pozostałe AE specjalnego zainteresowania dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				Stopnia 3–4.			
	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmiany poziomu troponiny	41/355 (12%)	36/359 (10%)	1,15 [0,75; 1,76]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/355 (<1%)	2/359 (1%)	0,51 [0,05; 5,55]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie błony naczyniowej oka	6/355 (2%)	5/359 (1%)	1,21 [0,37; 3,94]	0,003 [-0,02; 0,02]	1/355 (<1%)	2/359 (1%)	0,51 [0,05; 5,55]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie mięśnia sercowego	6/355 (2%)	2/359 (1%)	3,03 [0,62; 14,93]	0,01 [-0,004; 0,03]	2/355 (1%)	0/359 (0%)	5,06 [0,24; 104,95]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zapalenie trzustki	4/355 (1%)	4/359 (1%)	1,01 [0,25; 4,01]	0,0001 [-0,02; 0,02]	0/355 (0%)	1/359 (<1%)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,005]
Zapalenie mózgu	2/355 (1%)	2/359 (1%)	1,01 [0,14; 7,14]	0,0001 [-0,01; 0,01]	2/355 (1%)	2/359 (1%)	1,01 [0,14; 7,14]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Zapalenie mięśni / rhabdomyoliza	2/355 (1%)	0/359 (0%)	5,06 [0,24; 104,95]	0,01 [-0,004; 0,02]	1/355 (<1%)	0/359 (0%)	3,03 [0,12; 74,22]	0,003 [-0,005; 0,01]
Zespół Guillaina-Barrégo	1/355 (<1%)	0/359 (0%)	3,03 [0,12; 74,22]	0,003 [-0,005; 0,01]	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Zespół miasteniczny	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Demielinizacja	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Inne zapalenie opon mózgowych	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd	0/355 (0%)	0/359 (0%)	nd	nd
Zapalenie mięśnia sercowego	6/355 (2%)*	2/355 (1%)*	3,03 [0,62; 14,93]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd	bd	nd	nd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Mediana okresu obserwacji 13,2 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2022, chyba że zaznaczono inaczej.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Tawbi 2022b, dla okresu obserwacji 19,27 mies. (IA2).

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% - analiza post-hoc

Punkt końcowy		NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE	Niezależnie od stopnia	204/209 (98%)	201/212 (95%)	1,03 [0,99; 1,07]	0,03 [-0,01; 0,06]
	Stopnia 3–4.	89/209 (43%)	76/212 (36%)	1,19 [0,94; 1,51]	0,07 [-0,03; 0,16]
TRAE	Niezależnie od stopnia	165/209 (79%)	142/212 (67%)	1,18 [1,05; 1,33]	NNH = 8 [4; 28]
	Stopnia 3–4.	36/209 (17%)	19/212 (9%)	1,92 [1,14; 3,24]	NNH = 12 [6; 53]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Niezależnie od stopnia	39/209 (19%)	17/212 (8%)	2,33 [1,36; 3,98]	NNH = 9 [5; 23]
	Stopnia 3–4.	25/209 (12%)	9/212 (4%)	2,82 [1,35; 5,89]	NNH = 12 [7; 39]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	Niezależnie od stopnia	28/209 (13%)	8/212 (4%)	3,55 [1,66; 7,61]	NNH = 10 [6; 23]
	Stopnia 3–4.	16/209 (8%)	3/212 (1%)	5,41 [1,60; 18,29]	NNH = 16 [9; 43]
SAE	Niezależnie od stopnia	76/209 (36%)	65/212 (31%)	1,19 [0,90; 1,55]	0,06 [-0,03; 0,15]
	Stopnia 3–4.	56/209 (27%)	49/212 (23%)	1,16 [0,83; 1,62]	0,04 [-0,05; 0,12]
SAE uznane za związane z leczeniem (<i>drug-related</i>)	Niezależnie od stopnia	30/209 (14%)	16/212 (8%)	1,90 [1,07; 3,38]	NNH = 14 [7; 114]
	Stopnia 3–4.	19/209 (9%)	10/212 (5%)	1,93 [0,92; 4,05]	0,04 [-0,005; 0,09]
Zgony		5/209 (2%)	11/212 (5%)	0,46 [0,16; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]

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

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies. Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia w badaniu RELATIVITY-047 analizowano w oparciu o kwestionariusze FACT-M oceniający stan fizyczny, społeczny, emocjonalny i funkcjonalny oraz EQ-5D-3L (z podskala VAS), który ocenia poruszanie się, samoobsługę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie. Zarówno w przypadku kwestionariusza FACT-M, jak i EQ-5D-3L, wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta.

W obu ramionach badania jakość życia pacjentów utrzymywała się na stabilnym poziomie, zmiany w jej obrębie nie były duże i nie przekroczyły minimalnej istotnej różnicy w żadnym z wykorzystanych kwestionariuszy oraz ich poszczególnych podskalach. Pomiedzy grupami badaną i kontrolną także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w obszarze jakości życia chorych (Tabela 26). Wpływ na jakość życia chorych terapii złożonej z dwóch substancji aktywnych był porównywalny z wpływem monoterapii.

W ramach kwestionariusza FACT-M pacjenci odpowiadali na pytanie dotyczące niepokoju związanego ze zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z leczeniem. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej odsetki pacjentów, którzy określili, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niepokoją ich bardzo (*very much*) lub w znacznym stopniu (*quite a bit*) były zbliżone i nie przekroczyły 6% we wszystkich punktach czasowych do 144 tyg. trwania terapii (Wykres 4).

Odsetki pacjentów z klinicznie istotną poprawą, pogorszeniem lub brakiem zmian w ocenie jakości życia wyrażonej wynikiem kwestionariusza EQ-5D-3L i VAS były porównywalne pomiędzy ramionami badania i stabilne w trakcie trwania terapii. Podobnie odsetki chorych, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę, pogorszenie lub brak zmian w ocenie jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-M były zbliżone w grupie NIV + REL i NIV przez długi okres, do 88 tyg. terapii, po tym czasie odsetek pacjentów raportujących pogorszenie jakości życia wydaje się być wyższy w ramieniu NIV + REL w porównaniu z NIV. Dane te należy analizować z ostrożnością, mając na względzie niską liczebność pacjentów, dla których raportowano wyniki odnośnie do jakości życia (Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7).

Tabela 26.

Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia FACT-M względem wartości wyjściowych dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Kwestionariusz FACT-M	MID	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	MD [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies., czas do oceny względem wartości początkowej: 120 tyg.						
Wynik całkowity	5 (lepiej) oraz -5 (gorzej)	12	-2,80 [-7,99; 2,39] ^a	28	-2,39 [-6,05; 1,33] ^a	-0,41 [-6,03; 5,21]
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies., czas do oceny względem wartości początkowej: 152 tyg.						
Wynik całkowity	8,5 (lepiej) oraz -8,5 (gorzej)	10	0,52 [-1,42; 2,46]	24	2,85 [1,00; 4,69]	-2,33 [-4,75; 0,09] ^b
TOI	7 (lepiej) oraz -7 (gorzej)	10	0,13 [-1,30; 1,56]	24	1,49 [0,15; 2,83]	-1,36 [-3,14; 0,42] ^b
Podskala ogólna	5 (lepiej) oraz -5 (gorzej)	10	-0,33 [-1,74; 1,07]	24	1,55 [0,21; 2,88]	-1,88 [-3,63; -0,13] ^b
Podskala czerniaka	3 (lepiej) oraz -3 (gorzej)	10	0,97 [0,34; 1,59]	24	1,79 [1,22; 2,36]	-0,82 [-1,58; -0,06] ^b
Dobrostan fizyczny	2,5 (lepiej) oraz -2,5 (gorzej)	10	-0,33 [-0,74; 0,09]	24	-0,20 [-0,58; 0,19]	-0,13 [-0,64; 0,38] ^b
Dobrostan społeczny / rodzinny	2 (lepiej) oraz -2 (gorzej)	10	-1,10 [-1,59; -0,61]	24	-0,54 [-1,00; -0,09]	-0,56 [-1,16; 0,04] ^b
Dobrostan emocjonalny	2 (lepiej) oraz -2 (gorzej)	10	1,55 [1,21; 1,90]	24	1,88 [1,56; 2,21]	-0,33 [-0,75; 0,10] ^b
Dobrostan funkcjonalny	2,5 (lepiej) oraz -2,5 (gorzej)	10	-1,21 [-1,77; -0,65]	24	-0,74 [-1,29; 0,18]	-0,47 [-1,15; 0,21] ^b

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*); TOI – suma punktów uzyskanych w ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części swoistej dla danego nowotworu (ang. *trial outcome index*)

Wartość p nie była raportowana dla żadnego porównania. Wykresy dla wszystkich analiz dostępne są w publikacjach źródłowych lub ich suplementach (dla mediany okresu obserwacji: 13,2 mies.: Tawbi 2022a [23], dla mediany okresu obserwacji: 19,27 mies.: Schadendorf 2023 [22]).

a) Wartości odczytane z wykresu S3. w publikacji Tawbi 2022a [23].

b) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

Tabela 27.

Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D-3L względem wartości wyjściowych dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Kwestionariusz EQ	MID	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	MD [95%CI]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies., czas do oceny względem wartości początkowej: 120 tyg.						
EQ-5D-3L	0,08 (lepiej) oraz -0,08 (gorzej)	12	-0,05 [-0,11; 0,02] ^a	31	-0,05 [-0,10; 0,01] ^a	0,00 [-0,08; 0,08]
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies., czas do oceny względem wartości początkowej: 152 tyg.						
EQ-5D-3L	0,08 (lepiej) oraz -0,08 (gorzej)	11	-0,01 [-0,03; 0,01]	25	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,01 [-0,03; 0,01] ^b
VAS	7 (lepiej) oraz -7 (gorzej)	11	2,23 [0,73; 3,87]	25	2,87 [1,43; 4,32]	-0,58 [-2,49; 1,34] ^b

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*); Wartość p nie była raportowana dla żadnego porównania.

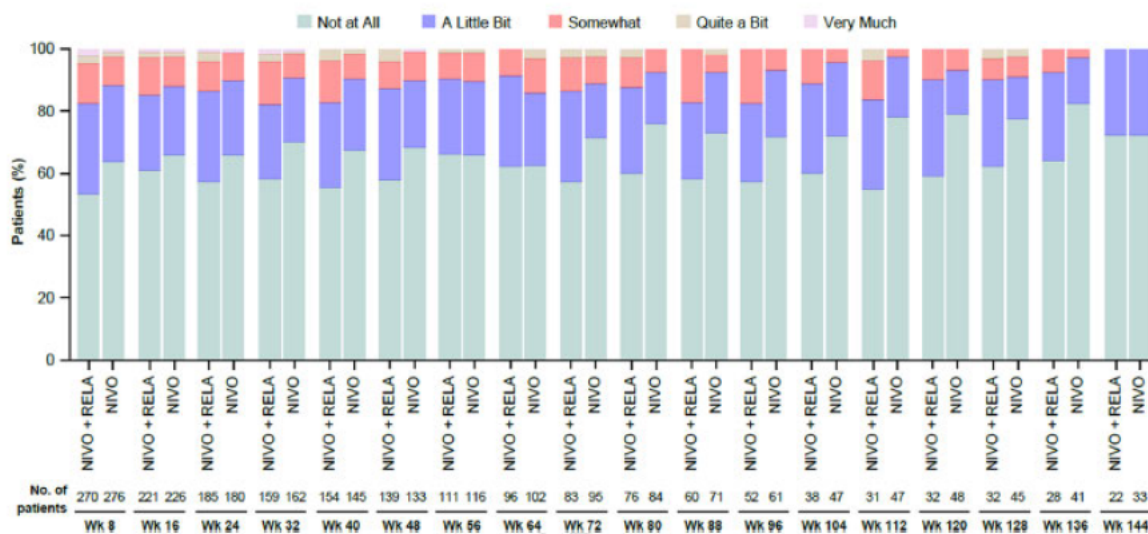
Wykresy dla wszystkich analiz dostępne są w publikacjach źródłowych lub ich suplementach (dla mediany okresu obserwacji: 13,2 mies.: Tawbi 2022a [23], dla mediany okresu obserwacji: 19,27 mies.: Schadendorf 2023 [22]).

a) Wartości odczytane z wykresu S4. w publikacji Tawbi 2022a [23].

b) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

Wykres 4.

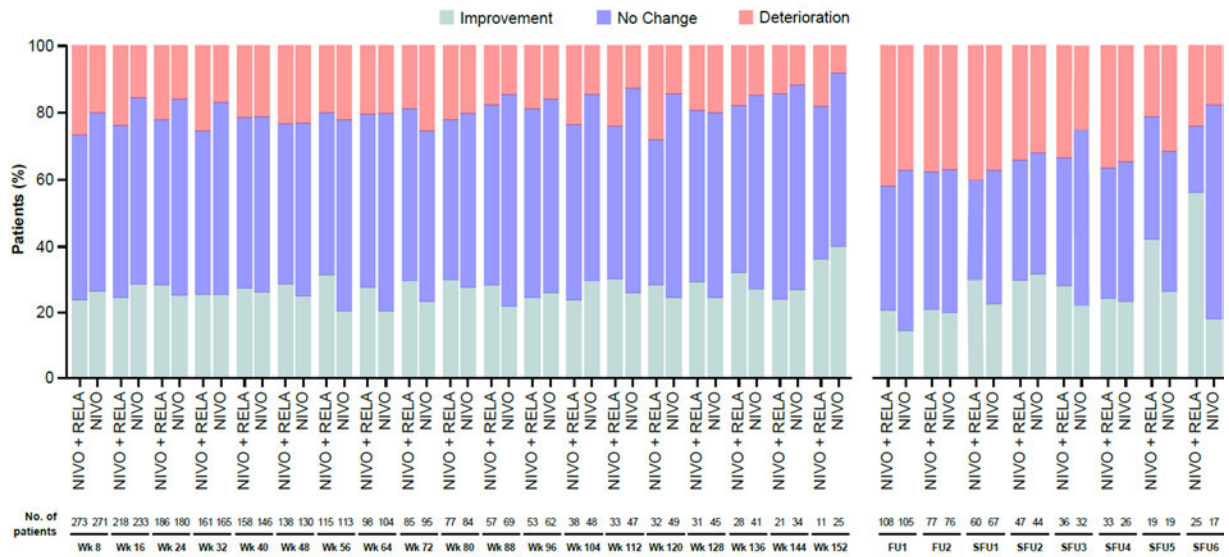
Rozkład odpowiedzi na pytanie „Niepokoją mnie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem” w ramach kwestionariusza FACT-M (podskala ogólna) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)



Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: Schadendorf 2023 [22].

Wykres 5.
Rozkład pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)



Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.
Źródło grafiki: Schadendorf 2023 [22].

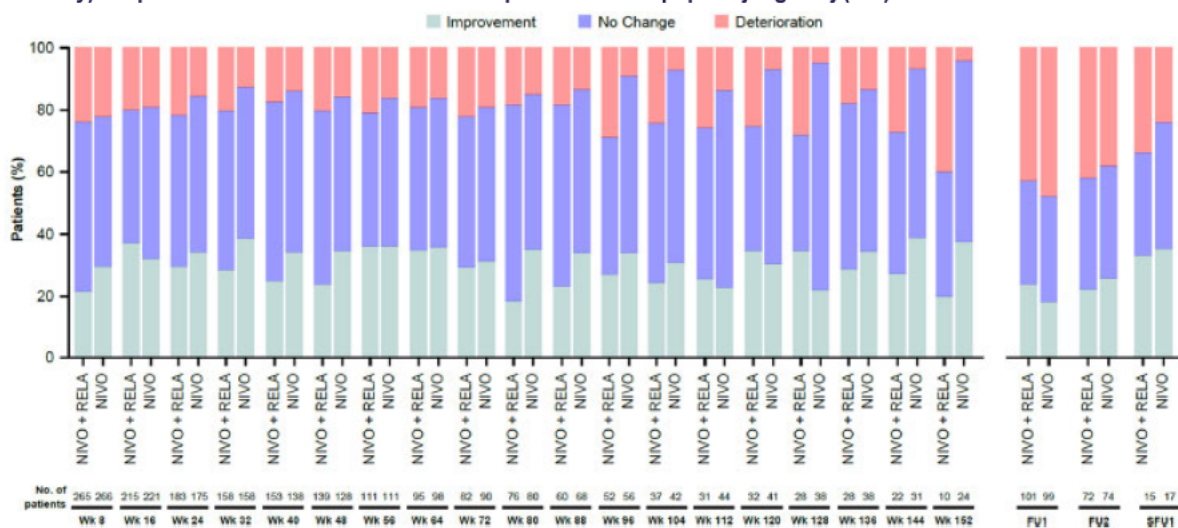
Wykres 6.
Rozkład pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-VAS dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)



Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.
Źródło grafiki: Schadendorf 2023 [22].

Wykres 7.

Rozkład pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem FACT-M (wynik całkowity) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)



Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.
Źródło grafiki: Schadendorf 2023 [22].



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



5.3. Porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

5.3.1. Odpowiedź na leczenie

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% skuteczność terapii wyrażona przez ORR wynosiła 36% dla leczenia NIV + REL, 24% dla monoterapii PEMBR, a dla terapii skojarzonej NIV + IPI wahała się od 46% do 54% (Tabela 30).

Tabela 30.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Terapia	Badanie	Mediana okresu obserwacji	ORR (n/N (%))
NIV + REL	RELATIVITY-047	19,27 mies.	76/209 (36%) ^{a,b}
PEMBR	KEYNOTE-006	33,9 mies.	25/103 (24%) ^b
NIV + IPI	CheckMate-067	bd ^e	64/123 (52%) ^{c,d}
		38 mies.	66/123 (54%) ^d
		46,9 mies.	66/123 (54%) ^d
		54,6 mies.	66/123 (54%) ^d
	CheckMate-069	Min. 11 mies.	16/35 (46%) ^d

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Ocena BIRC.

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

d) Ocena badacza.

e) Dane pochodzą z analizy dla *cut-off* w listopadzie 2015 roku. We wcześniejszej analizie dla *cut-off* 17 lutego 2015 roku mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2–12,5 mies.

5.3.2. Zdarzenia niepożądane

W populacji pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 terapię NIV + REL i PEMBR charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, a odsetki chorych, u których wystąpiły TRAE stopnia 3–4. wyniosły 21% wśród chorych otrzymujących terapię NIV + REL i 17–33% w przypadku monoterapii PEMBR. Z kolei terapia złożona NIV + REL wydaje się charakteryzować mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż terapia skojarzona NIV + IPI. Stosowanie NIV + IPI wiązało się z wystąpieniem TRAE stopnia 3–4. u około połowy pacjentów (48–59%), podczas gdy w grupie NIV + REL wystąpiły one u 21% chorych (Tabela 31).

Wśród leczonych NIV + REL oraz PEMBR odpowiednio 7 i 9 rodzajów TRAE było raportowanych przez $\geq 10\%$ pacjentów, natomiast wśród leczonych NIV + IPI od 16 do 24 rodzajów TRAE (w zależności od badania, Tabela 32).

Częstość występowania poszczególnych TRAE stopnia 3–4. Była podobna dla terapii NIV + REL i PEMBR i dotyczyła pojedynczych pacjentów w ramionach. Do najczęściej raportowanych ($\geq 2\%$ pacjentów) TRAE stopnia 3–4. wśród leczonych NIV + REL należała biegunka, a w przypadku PEMBR biegunka i zapalenie okrężnicy. Z kolei u pacjentów otrzymujących schemat NIV + IPI do najczęściej występujących ($\geq 2\%$ pacjentów) TRAE stopnia 3–4. zaliczono 10–13 poszczególnych TRAE (Tabela 33), w tym m.in. zapalenie płuc, zapalenie przysadki mózgowej, wymioty, wysypka plamisto-grudkowa, biegunka, zapalenie okrężnicy i wzrost wybranych parametrów laboratoryjnych.

Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa terapii w podgrupie pacjentów z PD-L1 $< 1\%$ były spójne z odnotowanymi wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań, jednak były one raportowane wyłącznie w 2 spośród 6 badań (RELATIVITY-047, KEYNOTE-006) jedynie dla kilku punktów końcowych (Tabela 34).

Tabela 31.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Terapia	Badanie	Mediana okresu obserwacji	AE ogółem (n/N (%))		TRAE ogółem (n/N (%))	
			Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.	Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.
NIV + REL	RELATIVITY-047	13,2 mies.	345/355 (97%)	143/355 (40%)	288/355 (81%)	67/355 (19%)
		19,27 mies.	352/355 (99%) ^a	154/355 (43%) ^a	297/355 (84%) ^a	75/355 (21%) ^a
PEMBR	KEYNOTE-006	7,9 mies.	bd	bd	423/555 (76%) ^c	65/555 (12%) ^{b,c}
		22,9 mies.	bd	bd	442/555 (80%) ^c	93/555 (17%) ^c
	57,7 mies.	bd	bd	442/555 (80%)	96/555 (17%) ^b	
	IMspire-170	7,2 mies.	191/216 (88%)	72/216 (33%) ^b	145/216 (67%)	72/216 (33%) ^b
NIV + IPI	CheckMate-067	12,2–12,5 mies.	312/313 (99,9%)	215/313 (69%)	299/313 (96%)	172/313 (55%)
		Min. 18 mies.	bd	bd	bd	177/313 (57%) ^d

Terapia	Badanie	Mediana okresu obserwacji	AE ogółem (n/N (%))		TRAE ogółem (n/N (%))	
			Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.	Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.
		38 mies.	bd	bd	300/313 (96%)	184/313 (59%)
		46,9 mies.	bd	bd	300/313 (96%)	185/313 (59%)
		54,6 mies.	bd	bd	300/313 (96%)	186/313 (59%)
		57,5 mies.	bd	bd	300/313 (96%)	186/313 (59%)
		Min. 11 mies.	bd	bd	86/94 (91%)	51/94 (54%)
	CheckMate-069	Min. 18 mies.	bd	bd	bd	52/94 (55%) ^e
		24,5 mies.	bd	bd	86/94 (91%)	51/94 (54%)
	CheckMate-511	18,6 mies.	bd	bd	167/178 (94%)	86/178 (48%)
		43,9 mies.	bd	bd	bd	86/178 (48%) ^{b,f}

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

a) Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Tawbi 2022b.

b) Stopnia 3–5.

c) Wyniki zsumowane dla 2 ramion z badania KEYNOTE-006, w których pacjenci otrzymywali taką samą dawkę PEMBR co 2 lub co 3 tyg. Oba schematy dawkowania są zgodne z aktualną ChPL.

d) Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Wolchok 2016.

e) Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Postow 2016.

f) Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Lebbe 2021.

Tabela 32.
TRAE niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Punkt końcowy	NIV + REL		PEMBR			NIV + IPI				
	RELATIVITY-047		KEYNOTE-006			CheckMate-067			CheckMate-069	CheckMate-511
	13,2 mies. ^a	19,27 mies. ^a	7,9 mies. ^{a,b}	22,9 mies. ^{a,b}	12,2–12,5 mies. ^a	38 mies. ^a	54,6 mies. ^a	57,5 mies. ^a	Min. 11 mies. ^a	18,6 mies. ^a
Świąd	83/355 (23%)	87/355 (25%)	79/555 (14%)	111/555 (20%)	104/313 (33%)	112/313 (35%)	112/313 (36%)	113/313 (36%)	33/94 (35%)	47/178 (26%)
Zmęczenie	82/355 (23%)	83/355 (23%)	111/555 (20%)	143/555 (26%)	110/313 (35%)	119/313 (38%)	120/313 (38%)	120/313 (38%)	37/94 (39%)	39/178 (22%)
Wysypka	55/355 (16%)	59/355 (17%)	78/555 (14%)	92/555 (17%)	126/313 (40%)	93/313 (30%)	90/313 (30%)	100/313 (32%)	39/94 (41%)	47/178 (26%)
Ból stawów	51/355 (14%)	55/355 (16%)	58/555 (10%)	73/555 (13%)	33/313 (11%)	43/313 (14%)	43/313 (14%)	43/313 (14%)	10/94 (11%)	bd
Niedoczynność tarczycy	51/355 (14%)	53/355 (15%)	46/555 (8%)	53/555 (10%)	47/313 (15%)	53/313 (17%)	54/313 (17%)	55/313 (18%)	15/94 (16%)	36/178 (20%)
Biegunka	48/355 (14%)	53/355 (15%)	87/555 (16%)	100/555 (18%)	138/313 (44%)	142/313 (45%)	142/313 (45%)	143/313 (46%)	42/94 (45%)	55/178 (31%)
Bielactwo nabyte	37/355 (10%)	45/355 (13%)	56/555 (10%)	bd	21/313 (7%)	28/313 (9%)	28/313 (9%)	28/313 (9%)	10/94 (11%)	11/178 (6%)
Astenia	28/355 (8%) ^c	bd	63/555 (11%)	bd	bd	30/313 (10%)	30/313 (10%)	30/313 (10%)	8/94 (9%)	42/178 (24%)
Nudności	29/355 (8%) ^c	bd	59/555 (11%)	73/555 (13%)	81/313 (26%)	88/313 (28%)	88/313 (28%)	88/313 (28%)	21/94 (22%)	33/178 (19%)
Gorączka	bd	bd	14/555 (3%)	bd	58/313 (19%)	60/313 (19%)	60/313 (19%)	60/313 (19%)	19/94 (20%)	35/178 (20%)
Spadek apetytu	bd	bd	35/555 (6%)	bd	56/313 (18%)	60/313 (19%)	60/313 (19%)	60/313 (19%)	14/94 (15%)	19/178 (11%)
Wzrost stężenia ALT	28/355 (8%) ^c	bd	16/555 (3%)	bd	55/313 (18%)	60/313 (19%)	61/313 (19%)	61/313 (19%)	21/94 (22%)	32/178 (18%)
Wymioty	bd	bd	15/555 (3%)	bd	48/313 (15%)	48/313 (15%)	48/313 (15%)	48/313 (15%)	13/94 (14%)	22/178 (12%)
Wzrost stężenia AST	bd	bd	20/555 (4%)	bd	48/313 (15%)	51/313 (16%)	52/313 (17%)	53/313 (17%)	20/94 (21%)	27/178 (15%)
Zapalenie okrężnicy	bd	bd	12/555 (2%)	bd	37/313 (12%)	40/313 (13%)	41/313 (13%)	41/313 (13%)	22/94 (23%)	9/178 (5%)
Ból głowy	bd	bd	15/555 (3%)	bd	32/313 (10%)	35/313 (11%)	35/313 (11%)	35/313 (11%)	13/94 (14%)	25/178 (14%)

Punkt końcowy	NIV + REL		PEMBR			NIV + IPI				
	RELATIVITY-047		KEYNOTE-006			CheckMate-067			CheckMate-069	CheckMate-511
	13,2 mies. ^a	19,27 mies. ^a	7,9 mies. ^{a,b}	22,9 mies. ^{a,b}	12,2–12,5 mies. ^a	38 mies. ^a	54,6 mies. ^a	57,5 mies. ^a	Min. 11 mies. ^a	18,6 mies. ^a
Duszności	bd	bd	12/555 (2%)	bd	32/313 (10%)	36/313 (12%)	36/313 (12%)	36/313 (12%)	9/94 (10%)	bd
Wysypka plamisto-grudkowa	bd	bd	16/555 (3%)	bd	bd	38/313 (12%)	38/313 (12%)	38/313 (12%)	15/94 (16%)	17/178 (10%)
Wzrost stężenia lipazy	bd	bd	bd	bd	bd	44/313 (14%)	45/313 (14%)	45/313 (14%)	12/94 (13%)	bd
Nadczynność tarczycy	21/355 (6%) ^c	bd	24/555 (4%)	bd	31/313 (10%)	35/313 (11%)	35/313 (11%)	36/313 (12%)	bd	31/178 (17%)
Zapalenie przysadki mózgowej	bd	bd	bd	bd	24/313 (8%)	23/313 (7%)	25/313 (8%)	25/313 (8%)	11/94 (12%)	15/178 (8%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	bd	bd	bd	bd	20/313 (6%)	22/313 (7%)	23/313 (7%)	23/313 (7%)	10/94 (11%)	bd
Dreszcze	bd	bd	3/555 (1%)	bd	bd	22/313 (7%)	bd	bd	10/94 (11%)	bd
Ból brzucha	bd	bd	15/555 (3%)	bd	bd	26/313 (8%)	27/313 (9%)	27/313 (9%)	10/94 (11%)	bd
Zaparcia	bd	bd	12/555 (2%)	bd	bd	12/313 (4%)	bd	bd	10/94 (11%)	bd
Ból mięśni	25/355 (7%) ^c	bd	25/555 (5%)	bd	bd	17/313 (5%)	18/313 (6%)	18/313 (6%)	9/94 (10%)	bd
Suchość w ustach	bd	bd	31/555 (6%)	bd	bd	19/313 (6%)	19/313 (6%)	bd	bd	21/178 (12%)

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów w danym ramieniu badania.

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa

a) Mediana okresu obserwacji.

b) Wyniki zsumowane dla 2 ramion z badania KEYNOTE-006, w których pacjenci otrzymywali taką samą dawkę PEMBRO co 2 lub co 3 tyg. Oba schematy dawkowania są zgodne z aktualną ChPL.

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 33.
 TRAE stopnia 3–4. dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Punkt końcowy	NIV + REL			PEMBR			NIV + IPI						
	RELATIVITY-047		7,9 mies. ^{a,b}	KEYNOTE-006		CheckMate-067			CheckMate-069		CheckMate-511		
	13,2 mies. ^a	19,27 mies. ^a		22,9 mies. ^{a,b}	57,7 mies. ^a	12,2–12,5 mies. ^a	38 mies. ^a	46,9 mies. ^a	54,6 mies. ^a	57,5 mies. ^a		Min. 11 mies. ^a	24,5 mies. ^a
Świąd	0/355 (0%)	0/355 (0%)	0/555 (0%)	0/555 (0%)	1/555 (<1%)	6/313 (2%)	6/313 (2%)	6/313 (2%)	6/313 (2%)	6/313 (2%)	1/94 (1%)	1/94 (1%)	0/178 (0%)
Zmęczenie	4/355 (1%)	5/355 (1%)	1/555 (<1%) ^c	4/555 (1%)	4/555 (1%)	13/313 (4%)	13/313 (4%)	13/313 (4%)	13/313 (4%)	13/313 (4%)	5/94 (5%)	5/94 (5%)	1/178 (1%)
Wysypka	3/355 (1%)	3/355 (1%)	0/555 (0%)	0/555 (0%)	0/555 (0%)	15/313 (5%)	10/313 (3%)	10/313 (3%)	10/313 (3%)	11/313 (4%)	5/94 (5%)	4/94 (4%)	1/178 (1%)
Ból stawów	3/355 (1%)	0/355 (0%)	1/555 (<1%) ^c	0/555 (0%)	3/555 (1%)	1/313 (<1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%)	0/94 (0%)	bd	bd
Niedoczynność tarczycy	0/355 (0%)	3/355 (1%)	1/555 (<1%) ^c	0/555 (0%)	1/555 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	0/94 (0%)	0/94 (0%)	0/178 (0%)
Biegunka	3/355 (1%)	4/355 (1%)	10/555 (2%) ^c	10/555 (2%)	10/555 (2%)	29/313 (9%)	29/313 (9%)	30/313 (10%) ^e	30/313 (10%)	30/313 (10%)	10/94 (11%)	9/94 (10%) ^e	11/178 (6%)
Bielactwo nabyte	0/355 (0%)	0/355 (0%)	0/555 (0%)	bd	0/555 (0%)	0/313 (0%)	0/313 (0%)	0/313 (0%)	0/313 (0%)	0/313 (0%)	0/94 (0%)	bd	0/178 (0%)
Astenia	0/355 (0%) ^d	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	2/555 (<1%)	bd	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	0/94 (0%)	bd	3/178 (2%)
Nudności	0/355 (0%) ^d	bd	1/555 (<1%) ^c	0/555 (0%)	1/555 (<1%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	1/94 (1%)	1/94 (1%)	5/178 (3%)
Gorączka	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	2/313 (1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%) ^e	2/313 (1%)	2/313 (1%)	3/94 (3%)	3/94 (3%) ^e	2/178 (1%)
Spadek apetytu	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	4/313 (1%)	4/313 (1%)	4/313 (1%)	4/313 (1%)	4/313 (1%)	0/94 (0%)	0/94 (0%)	3/178 (2%)
Wzrost stężenia ALT	5/355 (1%) ^d	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	4/555 (1%) ^e	26/313 (8%)	27/313 (9%)	27/313 (9%) ^e	27/313 (9%)	27/313 (9%)	10/94 (11%)	10/94 (11%) ^e	8/178 (5%)

Punkt końcowy	NIV + REL			PEMBR			NIV + IPI						
	RELATIVITY-047		7,9 mies. ^{a,b}	KEYNOTE-006		CheckMate-067			CheckMate-069		CheckMate-511		
	13,2 mies. ^a	19,27 mies. ^a		22,9 mies. ^{a,b}	57,7 mies. ^a	12,2–12,5 mies. ^a	38 mies. ^a	46,9 mies. ^a	54,6 mies. ^a	57,5 mies. ^a	Min. 11 mies. ^a	24,5 mies. ^a	18,6 mies. ^a
Wymioty	bd	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	2/555 (<1%)	8/313 (3%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	7/313 (2%)	1/94 (1%)	1/94 (1%)	3/178 (2%)
Wzrost stężenia AST	bd	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	2/555 (<1%)	19/313 (6%)	19/313 (6%)	19/313 (6%) ^e	19/313 (6%)	19/313 (6%)	7/94 (7%)	7/94 (7%)	5/178 (3%)
Zapalenie okrężnicy	bd	bd	9/555 (2%) ^c	bd	11/555 (2%) ^e	24/313 (8%)	26/313 (8%)	26/313 (8%) ^e	26/313 (8%)	26/313 (8%)	16/94 (17%)	12/94 (13%) ^e	8/178 (5%)
Ból głowy	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	1/313 (<1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%)	2/313 (1%)	2/94 (2%)	2/94 (2%)	0/178 (0%)
Duszności	bd	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	1/555 (<1%)	2/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/94 (3%)	2/94 (2%)	bd
Wysypka plamisto-grudkowa	bd	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	3/555 (1%)	bd	6/313 (2%)	6/313 (2%)	6/313 (2%)	6/313 (2%)	3/94 (3%)	3/94 (3%)	0/178 (0%)
Wzrost stężenia lipazy	bd	bd	bd	bd	1/555 (<1%)	bd	34/313 (11%)	34/313 (11%) ^e	34/313 (11%)	34/313 (11%)	8/94 (9%)	9/94 (10%) ^e	bd
Nadczynność tarczycy	0/355 (0%) ^d	bd	0/555 (0%)	bd	0/555 (0%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	bd	bd	3/178 (2%)
Zapalenie przysadki mózgowej	bd	bd	bd	bd	2/555 (<1%)	5/313 (2%)	5/313 (2%)	5/313 (2%)	5/313 (2%)	5/313 (2%)	2/94 (2%)	2/94 (0%)	6/178 (3%)
Zapalenie płuc (pneumonitis)	bd	bd	bd	bd	4/555 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%)	3/313 (1%) ^e	3/313 (1%)	3/313 (1%)	2/94 (2%)	2/94 (2%)	bd
Dreszcze	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	bd	0/313 (0%)	0/313 (0%)	bd	bd	0/94 (0%)	0/94 (0%)	bd
Ból brzucha	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	bd	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	0/94 (0%)	0/94 (0%)	bd
Zaparcia	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	bd	0/313 (0%)	bd	bd	bd	1/94 (1%)	1/94 (1%)	bd

Punkt końcowy	NIV + REL			PEMBR			NIV + IPI						
	RELATIVITY-047		7,9 mies. ^{a,b}	KEYNOTE-006		CheckMate-067				CheckMate-069		CheckMate-511	
	13,2 mies. ^a	19,27 mies. ^a		22,9 mies. ^{a,b}	57,7 mies. ^a	12,2–12,5 mies. ^a	38 mies. ^a	46,9 mies. ^a	54,6 mies. ^a	57,5 mies. ^a	Min. 11 mies. ^a	24,5 mies. ^a	18,6 mies. ^a
Ból mięśni	1/355 (<1%) ^d	bd	1/555 (<1%) ^c	bd	2/555 (<1%)	bd	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	1/313 (<1%)	0/94 (0%)	0/94 (0%)	bd
Wzrost stężenia amylazy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	9/313 (3%)	9/313 (3%)	9/313 (3%)	9/313 (3%)	bd	2/94 (2%) ^e	bd
Kaszel	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	bd	0/313 (0%)	0/313 (0%)	0/313 (0%)	0/313 (0%)	bd	0/94 (0%)	bd
Suchość w ustach	bd	bd	0/555 (0%)	bd	bd	bd	0/313 (0%)	0/313 (0%)	bd	bd	bd	bd	1/178 (1%)

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów w danym ramieniu badania (niezależnie od stopnia).

a) Mediana okresu obserwacji.

b) W publikacji źródłowej wyniki raportowano osobno dla pacjentów otrzymujących taką samą dawkę PEMB R co 2 lub co 3 tyg. Oba schematy dawkowania są zgodne z aktualną ChPL. Wyniki zsumowane przez autorów analizy.

c) Stopnia 3–5.

d) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

e) W publikacji źródłowej wyniki raportowano osobno dla TRAE 3. stopnia i TRAE 4. stopnia. Wyniki zsumowane przez autorów analizy.

Tabela 34.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIV + REL vs PEMBR w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym

Terapia	Badanie	Mediana okresu obserwacji	AE ogółem (n/N (%))		TRAE ogółem (n/N (%))	
			Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.	Niezależnie od stopnia	Stopnia 3–4.
NIV + REL	RELATIVITY-047	13,2 mies.	204/209 (98%) ^a	89/209 (43%) ^a	165/209 (79%) ^a	36/209 (17%) ^a
PEMBR	KEYNOTE-006	33,9 mies.	bd	bd	71/103 (69%) ^b	15/103 (15%) ^b

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Stopnia 3–5.

5.3.3. Jakość życia pacjentów

Dane dotyczące jakości życia pacjentów analizowano w populacji ogólnej, tj. obejmującej wszystkich pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, ponieważ w żadnym badaniu nie raportowano tych wyników w populacji PD-L1 <1%. Wspólny kwestionariusz oceny jakości życia wykorzystany w badaniach dla interwencji i komparatorów stanowił kwestionariusz EQ-5D-3L. Zestawienie wyników jakości życia pacjentów dla terapii NIV + REL, NIV + IPI i PEMBR było utrudnione ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników (średnia, średnia najmniejszych kwadratów).

W porównaniu bezpośrednim NIV + REL vs NIV wykazano, że w obu ramionach jakość życia pacjentów utrzymywała się na stabilnym, porównywalnym poziomie. Podobnie porównania bezpośrednie NIV + IPI vs IPI, NIV + IPI vs NIV oraz różnych schematów dawkowania NIV + IPI wykazały, że terapie te prowadzą do utrzymania jakości życia pacjentów na podobnym poziomie, nie przekraczając minimalnej istotnej różnicy. W badaniu CheckMate-069 odnotowano niewielki spadek jakości życia chorych w grupie NIV + IPI w porównaniu z IPI po 7 tyg. od rozpoczęcia terapii, jednak wartości te wzrosły w 13 tyg. (Tabela 35, Tabela 36). Z kolei w badaniu KEYNOTE-006 odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z terapią IPI, przy czym należy zwrócić uwagę na czas do oceny jakości życia pacjentów względem wartości początkowej, który był bardzo krótki i wynosił 12 tyg. (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.

Zmiana wyników oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D-3L) względem wartości początkowej dla porównania NIV + REL vs PEMBR, vs NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie o charakterze jakościowym

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Czas do oceny względem wartości początkowej	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie względem grupy kontrolnej MD [95% CI]
			N	LSM (L) / Średnia (Ś)	N	LSM (L) / Średnia (Ś)	
NIV + REL vs NIV							
RELATIVITY-047	13,2 mies.	120 tyg.	12	L [95% CI]: -0,05 [-0,11; 0,02] ^a	31	L [95% CI]: -0,05 [-0,10; 0,01] ^a	0,00 [-0,08; 0,08]
	19,27 mies.	152 tyg.	11	L [95% CI]: -0,01 [-0,03; 0,01]	25	L [95% CI]: -0,00 [-0,02; 0,02]	0,01 [-0,03; 0,01] ^b

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Czas do oceny względem wartości początkowej	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie względem grupy kontrolnej MD [95% CI]
			N	LSM (L) / Średnia (Ś)	N	LSM (L) / Średnia (Ś)	
PEMBR vs IPI							
KEYNOTE-006	bd	12 tyg.	536	bd	240	bd	0,08 [0,04; 0,12] ^p
NIV + IPI vs IPI							
CheckMate-067	bd	55 tyg.	239	L (SE): -0,019 (0,011)	251	L (SE): -0,024 (0,011)	0,006 [-0,02; 0,03] ^p
	54,6 mies.	3,75 roku vs 2,65 roku ^c	11	Ś (SE): -0,06 (bd) ^e	11	Ś (SE): 0,085 (bd) ^e	0,25 [bd] ^e
CheckMate-069	bd	7 tyg.	bd	Ś (bd): -0,073 (bd) ^{b,d}	bd	Ś (bd): -0,058 (bd) ^{b,d}	-0,13 [bd]
	bd	13 tyg.	bd	Ś (bd): 0,033 (bd) ^{b,d}	bd	Ś (bd): -0,013 (bd) ^{b,d}	0,02 [bd]
NIV + IPI vs NIV							
CheckMate-067	54,6 mies.	3,75 roku vs 5,5 roku ^c	11	Ś (SE): -0,06 (bd) ^e	12	Ś (SE): 0,02 (bd) ^e	0,08 [bd] ^e
NIV + IPI (NIV1 + IPI3) vs NIV3 + IPI1							
CheckMate-511	18,6 mies.	40 tyg.	42	Ś (SD): 0,045 (bd) ^e	61	Ś (SD): -0,020 (bd) ^e	0,65 [bd] ^e

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-3L wskazuje na lepszą jakość życia.

LSM – średnie najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

a) Dane odczytane z wykresu S4. w suplemencie do publikacji Tawbi 2022a [23].

b) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

c) Dane odczytane z wykresu S7. w suplemencie do publikacji Larkin 2019 [29].

d) Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Abernethy 2015.

e) Dane odczytano z wykresu A4. w suplemencie do publikacji Lebbe 2019 [57].

Tabela 36.

Zmiana wyników oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D-3L – podskala VAS) względem wartości początkowej dla porównania NIV + REL vs PEMBR, vs NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie o charakterze jakościowym

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Czas do oceny względem wartości początkowej	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie względem grupy kontrolnej MD [95% CI]
			N	LSM (L) / Średnia (Ś)	N	LSM (L) / Średnia (Ś)	
NIV + REL vs NIV							
RELATIVITY-047	19,27 mies.	152 tyg.	11	L [95% CI]: 2,23 [0,73; 3,87]	25	L [95% CI]: 2,87 [1,43; 4,32]	-0,58 [-2,49; 1,34] ^a
PEMBR (10 mg/kg mc. co 2 tyg.) vs IPI							
KEYNOTE-006	bd	12 tyg.	536	bd	240	bd	5,33 [1,70; 8,97] ^a
PEMBR (10 mg/kg mc. co 3 tyg.) vs IPI							
KEYNOTE-006	bd	12 tyg.	536	bd	240	bd	3,39 [0,20; 6,98] ^a

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Czas do oceny względem wartości początkowej	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie względem grupy kontrolnej
			N	LSM (L) / Średnia (Ś)	N	LSM (L) / Średnia (Ś)	MD [95% CI]
NIV + IPI vs IPI							
CheckMate-067	bd	55 tyg.	239	L (SE): -3,4 (1,0)	251	L (SE): -4,4 (1,0)	1,0 [-1,4; 3,5] ^a
NIV + IPI (NIV1 + IPI3) vs NIV3 + IPI1							
CheckMate-511	18,6 mies.	40 tyg.	43	Ś (SD): 7,0 (bd) ^b	63	Ś (SD): 0,12 (bd) ^b	-6,88 [bd] ^b

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-3L (podskala VAS) wskazuje na lepszą jakość życia.

LSM – średnie najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

b) Dane odczytano z wykresu A4. w suplemencie do publikacji Lebbe 2019 [57].

6. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne:

- Ossato 2022 – oceniający skuteczność terapii inhibitorami punktów kontrolnych, w tym NIV + REL, w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka [12],
- Zhao 2022 – porównujący w sposób pośredni terapię NIV + REL i NIV + IPI w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka [13].

Charakterystykę przeglądów i wnioski przedstawiono poniżej (Tabela 37). Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność obu opracowań oceniono jako krytycznie niską (Tabela 38).

Tabela 37.
Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych

Kryterium	Ossato 2022 [12]	Zhao 2022 [13]
Cel	Ocena skuteczności terapii inhibitorami punktów kontrolnych w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka	Porównanie pośrednie terapii NIV + REL i NIV + IPI w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka
Populacja docelowa	Pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem w 1. linii leczenia, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	Pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem w 1. linii leczenia, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1
Źródła informacji	PubMed (styczeń 2010 – 12 marca 2022), Cochrane, clinicaltrials.gov, FDA, EMA	PubMed, Web of Science, EMBASE (1 stycznia 2015 – 14 stycznia 2022)
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania II lub III fazy	Badania II lub III fazy
Oceniane interwencje	NIV + REL, NIV + IPI, NIV, PEMBR	NIV + REL, NIV + IPI
Liczba badań/liczba pacjentów	6 RCT / 2499	2 RCT / 1344
Punkty końcowe	PFS	PFS, TRAE
Wnioski	<ul style="list-style-type: none"> • Najlepsze wyniki numeryczne dla PFS odnotowano wśród pacjentów otrzymujących terapię PEMBR + IPI, jednak skojarzenie tych terapii nie zostało zarejestrowane w EMA. • Terapia NIV + IPI w dawkowaniu zgodnym z ChPL (NIV 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg) przyczyniła się do nieco lepszych wyników numerycznych PFS w porównaniu z terapią NIV + REL, a HR dla porównania NIV + IPI vs NIV + REL był na granicy istotności statystycznej (HR [95% CI] = 1,18 [0,99; 1,42]). 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie NIV + REL i NIV + IPI charakteryzowały się zbliżoną skutecznością wyrażoną PFS, a obliczony HR dla ich porównania nie był istotny statystycznie (HR = 1,19 [0,96; 1,48]). • TRAE stopnia 3–4. wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących NIV + REL i u 55% stosujących NIV + IPI.
AMSTAR2	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Tabela 38.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

Domena	Ossato 2022 [12]	Zhao 2022 [13]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK	NIE
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY	NIE
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY	NIE
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	4 x NIE	7 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	5 x NIE	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska jakość	Krytycznie niska jakość

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

7.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania relatlimabu (REL), niwolumabu (NIV), pembrolizumabu (PEMBR) i ipilimumabu (IPI) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikaty i zalecenia Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

RELATLIMAB

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania relatlimabu na stronach URPL, EMA, FDA oraz MHRA.

NIWOLUMAB

Na stronie URPL i EMA odnaleziono łącznie 3 komunikaty o nowych zaleceniach dla podmiotu odpowiedzialnego wydane przez PRAC – w sprawie uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego o pojedyncze sygnały nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem niwolumabu. W lutym i marcu 2017 roku dodano informacje o potencjalnym ryzyku wystąpienia pemfigoidu i odrzucenia przeszczepionego narządu litego u pacjentów poddanych terapii niwolumabem. W marcu 2020 roku charakterystykę produktu leczniczego uzupełniono natomiast o ryzyko wystąpienia limfohistocytozy hemfagocytarnej w przypadku terapii skojarzonej z ipilimumabem [77–79].

Na stronie MHRA odnaleziono informacje o odnotowanych przypadkach infekcji cytomegalowirusem, odrzuceniu przeszczepionego narządu litego oraz ciężkich niepożądanych reakcjach skórnych [80–82].

Ponadto na stronie FDA odnaleziono informację o toczących się pracach nad oceną potencjalnego związku terapii niwolumabem z ciężkimi działaniami niepożądanymi, takimi jak: rogowiak kolczystokomórkowy, twardzina i stwardniające zapalenie dróg żółciowych, martwicze zapalenie powięzi, zespół rozpadu guza, toksyczność oczna, w tym utrata widzenia i odwarstwienie siatkówki, odrzucenie przeszczepionego narządu litego i powikłania allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [83–89].

PEMBROLIZUMAB

Na stronie URPL, EMA i MHRA odnaleziono 1 komunikat z czerwca 2018 roku dotyczący ograniczenia wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u osób dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę, u których wykazano niską ekspresję PD-L1 w tkance nowotworowej [90–92].

Dodatkowo, na stronie URPL i EMA odnaleziono łącznie 4 komunikaty o nowych zaleceniach dla podmiotu odpowiedzialnego wydane przez PRAC – w sprawie uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego o pojedyncze sygnały nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pembrolizumabu (Tabela 39). Ponadto na stronie EMA odnaleziono 7 innych komunikatów o nowych zaleceniach dla podmiotu odpowiedzialnego wydanych przez PRAC w zakresie uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego o pojedyncze sygnały nowych działań niepożądanych (Tabela 39) [77, 93–102].

Zidentyfikowano również komunikat o zaleceniach PRAC ze stycznia 2021 roku w sprawie konieczności dalszego monitorowania potencjalnych działań niepożądanych w zakresie twardziny układowej [103], a także 5 komunikatów dotyczących konieczności przedstawienia dodatkowych informacji przez podmiot odpowiedzialny w zakresie wybranych zdarzeń niepożądanych (Tabela 39) [93, 98, 104, 105]. Dodatkowo w dokumencie PRAC z lipca 2018 roku dla pembrolizumabu zaraportowano przypadek zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, natomiast w dokumencie z marca 2018 roku odnotowano przypadek stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (Tabela 39) [106, 107].

Na stronie FDA odnaleziono informacje o toczących się pracach nad oceną potencjalnego związku terapii pembrolizumabem z ciężkimi działaniami niepożądanymi, takimi jak: rogowiak kolczystokomórkowy, twardzina układowa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, martwicze zapalenie powięzi, zespół rozpadu guza oraz toksyczność oczna, w tym utrata widzenia i odwarstwienie siatkówki [83–86, 88]. Zidentyfikowano również informację FDA o uzupełnieniu charakterystyki produktu leczniczego o potencjalne ryzyko wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka, zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz powikłania allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [89, 108].

Na stronie MHRA zidentyfikowano informacje o odnotowanych przypadkach odrzucenia przeszczepionego narządu litego oraz ciężkich niepożądanych reakcjach skórnych podczas stosowania pembrolizumabu [81, 82].

Tabela 39.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PEMBR raportowanych przez EMA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Marzec 2017	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: odrzucenie przeszczepionego narządu litego	[77]
Kwiecień 2017	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: sarkoidoza	[93]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Kwiecień 2017	Zalecenie konieczności przedstawienia dodatkowych informacji przez podmiot odpowiedzialny w zakresie działania niepożądanego: zespół Vogta-Koyanagi-Harady	[93]
Maj 2017	Uzupełnienie ChPL o działania niepożądane: nadwrażliwość i anafilaksja związane z infuzją dożylną	[94]
Czerwiec 2017	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: zapalenie mięśnia sercowego	[95]
Wrzesień 2017	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: zapalenie płuc	[96]
Listopad 2017	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: zapalenie mózgu	[97]
Marzec 2018	Zaraportowano przypadek stwardniającego zapalenia dróg żółciowych	[107]
Kwiecień 2018	Uzupełnienie ChPL o działania niepożądane: zespół miasteniczny, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	[98]
Kwiecień 2018	Zalecenie konieczności przedstawienia dodatkowych informacji przez podmiot odpowiedzialny w zakresie działań niepożądanych: sepsa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zaostrzenie miastenii, zespół miasteniczny, zespół rozpadu guza nowotworowego	[98]
Maj 2018	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	[100]
Lipiec 2018	Zaraportowano przypadek zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	[106]
Wrzesień i październik 2020	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: zespół Sjögrena	[101]
Listopad 2020	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: zapalenie naczyń krwionośnych	[102]
Styczeń 2021	Zalecenie konieczności dalszego monitorowania potencjalnych działań niepożądanych w zakresie twardziny układowej	[103]
Kwiecień 2021	Zalecenie konieczności przedstawienia dodatkowych informacji przez podmiot odpowiedzialny w zakresie działania niepożądanego: zespół paraneoplastyczny	[104]
Lipiec 2021	Uzupełnienie ChPL o działanie niepożądane: niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	[99]
Luty 2023	Zalecenie konieczności przedstawienia dodatkowych informacji przez podmiot odpowiedzialny w zakresie działania niepożądanego: zespół przesiąkania włósniczek	[105]

IPILIMUMAB

Na stronie URPL i EMA odnaleziono 1 komunikat o nowych zaleceniach PRAC związanych z uzupełnieniem charakterystyki produktu leczniczego ipilimumabu o zwiększone ryzyko zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej [109]. Ponadto na stronie FDA odnaleziono informację o konieczności oceny związku pomiędzy leczeniem ipilimumabem a ryzykiem wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi [110], limfohistiocytozy hemofagocytarnej [111] oraz toksyczności ocznej, w tym utraty widzenia i odwarstwienia siatkówki [112].

7.2. Raportowane działania niepożądane

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ EMA (EUDRAVIGILANCE)

Poniżej zostały przedstawione dane agencji EMA pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są poprzez system EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia służą do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zebrane informacje nie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinny się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek Unii Europejskiej (stan na 13 kwietnia 2023 roku):

- niwolumabu (rok 2015) zgłoszono 47 122 rekordy dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu,
- pembrolizumabu (rok 2015) zgłoszono 40 485 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu,
- ipilimumabu (rok 2011) zgłoszono 19 941 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 40) [113].

W bazie EudraVigilance nie odnaleziono danych dotyczących zgłaszania działań niepożądanych w przypadku stosowania relatlimabu lub preparatu złożonego z niwolumabu i relatlimabu co najprawdopodobniej wynika z relatywnie niedawnej daty rejestracji tego preparatu na terenie Unii Europejskiej (wrzesień 2022) [114].

Tabela 40.
Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 10 kwietnia 2023 roku)* [113]

Działania niepożądane	REL	NIV	PEMBR	IPI
Ogólna liczba działań niepożądanych	x	47 122	40 485	19 941

*Sprawdzano 13 kwietnia 2023 roku, dostępne były wówczas dane z 10 kwietnia 2023 roku.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ WHO

Zaprezentowano również dane pobrane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której raportowane są informacje dotyczące wystąpienia działań niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Daty wprowadzenia na rynek USA poszczególnych produktów leczniczych są późniejsze niż daty zgłoszenia pierwszego działania niepożądane. Od czasu zgłoszenia pierwszego działania niepożądane po zastosowaniu:

- preparatu złożonego niwolumabu i relatlimabu (rok 2019) zgłoszono 147 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,

- relatlimabu (rok 2017) zgłoszono 107 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „infekcje i infestacje”,
- niwolumabu (rok 2012) zgłoszono 66 750 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,
- pembrolizumabu (rok 2009) zgłoszono 45 761 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,
- terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (rok 2014) zgłoszono 28 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, infekcje i infestacje”,
- ipilimumabu (rok 2008) zgłoszono 28 556 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia żołądkowo-jelitowe” (Tabela 41) [115].

Tabela 41.

Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 kwietnia 2023 roku)* [115]

Działania niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu					
	NIV + REL ^a	REL	NIV	PEMBR	NIV + IPI ^a	IPI
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2019	2017	2012	2009	2014	2008
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1	4	3 111	2 487	1	1 263
Zaburzenia serca	14	11	2 913	1 955	1	1 239
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	51	64	0	19
Zaburzenia słuchu i błędnika	2	1	394	198	0	164
Zaburzenia endokrynologiczne	4	9	5 692	3 117	2	3 297
Zaburzenia wzroku/oka	4	3	1 475	1 019	1	794
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	22	17	11 884	7 475	7	7 875
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42	12	19 713	13 659	6	7 748
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11	3	4 266	2 526	7	2 590
Zaburzenia układu immunologicznego	1	2	1 084	1 165	0	532
Infekcje i infestacje	7	20	6 566	4 089	7	2 641
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	18	3	9 675	9 241	1	3 921
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	12	12	6 017	5 057	2	2 656
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9	11	4 920	3 240	3	2 366
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16	7	6 154	3 962	1	2 100

Działania niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu					
	NIV + REL ^a	REL	NIV	PEMBR	NIV + IPI ^a	IPI
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	34	14	9 889	7 528	4	3 843
Zaburzenia układu nerwowego	11	18	6 271	4 520	2	2 919
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	1	0	52	12	0	20
Problemy z produktem	0	0	100	237	0	28
Zaburzenia psychiczne	2	5	1 530	1 326	1	675
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6	6	2 996	2 203	4	1 354
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	245	244	0	93
Zaburzenia układu oddechowego	8	6	9 899	6 738	0	2 767
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6	5	7 876	5 814	6	3 587
Okoliczności społeczne	1	0	86	251	0	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	0	737	1 057	0	296
Zaburzenia naczyniowe	5	5	2 144	1 800	1	926

* Sprawdzano 13 kwietnia 2023 roku, dostępne były wówczas dane z 9 kwietnia 2023 roku.

a) W bazie WHO dostępne były także dane dla terapii NIV + REL oraz NIV + IPI.

7.3. Ostrzeżenia zawarte w ChPL

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane działania niepożądane uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych zawierających niwolumab i relatlimab (preparat złożony), niwolumab, pembrolizumab oraz ipilimumab (Tabela 42), a także zestawienie najważniejszych ostrzeżeń i środków ostrożności dla analizowanych substancji czynnych (Tabela 43).

Tabela 42.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa ujętego w charakterystykach produktów leczniczych

Lek	Bardzo częste zdarzenia, czyli występujące u $\geq 10\%$ pacjentów
NIV + REL (Opdualag®) [114]	zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, limfocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcie, wysypka, bielactwo, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, hiponatremia, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hiperkaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hipokaliemia

Lek	Bardzo częste zdarzenia, czyli występujące u $\geq 10\%$ pacjentów
NIV (Opdivo®) w monoterapii [116]	<p>zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia, niedokrwistość (obejmuje: niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka (obejmuje: wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.), świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje: bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk obwodowy i obrzęk), zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoa buminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia</p>
NIV (Opdivo®) w skojarzeniu z IPI (Yervoy®) [116]	<p>zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia, niedokrwistość (obejmuje: niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka (obejmuje: wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.), świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje: bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk obwodowy i obrzęk), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, hiponatremia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperkalcemia, hipokalcemia</p>
PEMBR (Keytruda®) [117]	<p>niedokrwistość, niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcia, świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych), wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka</p>
IPI (Yervoy®) [118]	<p>zmniejszenie łaknienia, biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, obrzęk, ból</p>

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

Tabela 43.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>NIV + REL (Opdualag®) [114]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy monitorować pacjentów przez okres co najmniej 5 mies. od podania ostatniej dawki pod kątem występowania działań niepożądanych. • Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny i biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego oraz zastosować kortykosteroidy, po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii niwolumabem i relatlimabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania niwolumabu i relatlimabu. • Ryzyko ciężkiego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonu): należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkiej biegunki lub zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu i krwi w stolcu, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminotransferaz i wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkiej endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową): należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną. • Ryzyko zaburzeń skóry i tkanki: w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka celem oceny i leczenia. • Ryzyko ciężkiego zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów z objawami kardiologicznymi lub sercowo-płucnymi w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: tj. zapalenia trzustki, zapalenia błony naczyniowej oka, demielinizacji, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, miastenii, zespołu miastenicznego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia dwunastnicy, zapalenia mięśni/rabdomiolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedokrwistości hemolitycznej, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego: należy ocenić czy działanie jest związane z układem immunologicznym, w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu litego: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i relatlimabem oraz ryzyko odrzucenia przeszczepu. • Ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej: w przypadku jej wystąpienia przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii lub niwolumabu i relatlimabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi i wdrożyć odpowiednie leczenie. • Ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi: w tym prowadzących do zgonu przypadków, należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i relatlimabem i możliwe ryzyko.

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
NIV (Opdivo®) [116]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu): w przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu. • U pacjentów z aktywną chorobą pochodzenia autoimmunologicznego, schorzeniami wymagającymi leczenia układowego kortykosteroidami lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi w umiarkowanych lub dużych dawkach, czerniakiem błony naczyniowej oka, aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, a także pacjenci z zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie, podwyższonym stężeniem troponiny >2 razy GGN lub stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed rozpoczęciem leczenia. • Lekarz musi omówić z pacjentem ryzyko stosowania produktu leczniczego Opdualag. Pacjent otrzyma kartę pacjenta i zostanie pouczony o konieczności noszenia jej przy sobie przez cały czas. • W celu poprawienia identyf kowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu. • W przypadku oceny statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metodologii
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zatorowości płucnej, w przypadku terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zatorowości płucnej oraz przerwać leczenie w razie zagrożenia życia lub nawracających ciężkich działań niepożądanych, które dotyczą serca i płuc. • Należy monitorować pacjentów przez okres co najmniej 5 mies. od zakończenia terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem pod kątem występowania działań niepożądanych. • Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: w przypadku ich wystąpienia należy wstrzymać podawanie niwolumabu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy; po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. • Ryzyko ciężkiego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonu): należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkiego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu i krwi w stolcu, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminotransferaz i wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową): należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną.

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki pochodzenia immunologicznego: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko zaburzeń skóry i tkanki: w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka celem oceny i leczenia. • Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: tj. zapalenia trzustki, zapalenia błony naczyniowej oka, demielinizacji, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, miastonii rzekomoporaźnej, zespołu miastenicznego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia dwunastnicy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rhabdomyolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego: należy ocenić czy działanie jest związane z układem immunologicznym, w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu litego: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem oraz ryzyko odrzucenia przeszczepu. • Ryzyko wystąpienia limfocytozy hemofagocytarnej: w przypadku jej wystąpienia przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem i wdrożyć odpowiednie leczenie. • Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu): w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu. • U pacjentów ze stanem sprawności ≥ 2, przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rzemiowych, czynnymi chorobami autoimmunologicznymi lub wymagającymi immunosupresji układowej należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed rozpoczęciem leczenia. • Pacjenci stosujący leczenie niwolumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta każdorazowo przy przepisaniu leku. • W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu.
PEMBR (Keytruda®) [117]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: w przypadku ich wystąpienia należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu oraz zastosować kortykosteroidy; po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania pembrolizumabu. • Ryzyko zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, a w przypadku jego podejrzenia należy wykluczyć inne przyczyny; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia jelita grubego, a w przypadku jego podejrzenia należy wykluczyć inne przyczyny; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia w zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkich endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową): należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną.

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń – w razie potwierdzenia choroby należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. • Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: tj. zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia stawów, zespołu Guillaina-Barrégo, niedokrwistości hemolitycznej, zespołu miastenicznego, zapalenia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego, zapalenia naczyń, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego: w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4., zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré. • Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu litego: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu. • Ryzyko powikłań po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych: w związku z ryzykiem wystąpienia choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” zarówno w przypadkach stosowania pembrolizumabu przed jak i po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych należy dokonywać starannej oceny korzyści osiąganych dzięki temu przeszczepowi oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem. • Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu): w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu. • Ryzyko stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie. • Pacjenci stosujący leczenie pembrolizumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta każdorazowo przy przepisaniu leku. • W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu.
IPI (Yervoy®) [118]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń – w razie potwierdzenia choroby należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. • Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: tj. zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia stawów, zespołu Guillaina-Barrégo, niedokrwistości hemolitycznej, zespołu miastenicznego, zapalenia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego, zapalenia naczyń, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego: w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4., zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré. • Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu litego: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu. • Ryzyko powikłań po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych: w związku z ryzykiem wystąpienia choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” zarówno w przypadkach stosowania pembrolizumabu przed jak i po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych należy dokonywać starannej oceny korzyści osiąganych dzięki temu przeszczepowi oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem. • Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu): w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu. • Ryzyko stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie. • Pacjenci stosujący leczenie pembrolizumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta każdorazowo przy przepisaniu leku. • W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu.

8. Wnioski

Niwolumab i relatlimab (produkt leczniczy Opdualag®, NIV + REL) stanowi skuteczną opcję leczenia pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 <1%).

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy RELATIVITY-047 wykazano, że terapia NIV + REL w porównaniu z monoterapią NIV przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby, w tym ponad 2-krotnego wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz 32-procentowej redukcji ryzyka progresji choroby. Ponadto w grupie leczonej schematem złożonym NIV + REL o 12 punktów procentowych wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie.

W odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania RELATIVITY-047, przy czym obserwowano tendencję na korzyść terapii złożonej. Po pierwsze, dolna wartość przedziału ufności dla porównania NIV + REL vs NIV znajduje się blisko granicy istotności statystycznej, a estymata dla HR wskazuje na wyższą korzyść z terapii złożonej. Po drugie, mediana przeżycia całkowitego w populacji PD-L1 <1% nie została osiągnięta w ramieniu NIV + REL, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię NIV wynosiła 27,04 mies.

Terapia NIV + REL w porównaniu z terapią NIV wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia TRAE, w tym tych stopnia 3–4., co było zgodne z oczekiwaniami i faktem, że kombinacja dwóch leków może spowodować wystąpienie większej liczby AE niż monoterapia. Pomimo tego faktu, jakość życia pacjentów w grupie NIV + REL była porównywalna z obserwowaną w przypadku monoterapii NIV. Terapia złożona NIV + REL nie tylko charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, co przekłada się na dobre efekty terapeutyczne i utrzymanie poziomu jakości życia chorych.

Przeprowadzone zestawienia jakościowe wskazują, że terapia NIV + REL cechuje się porównywalnym odsetkiem pacjentów, u których raportowano TRAE (w tym TRAE stopnia 3-4) do monoterapii PEMBR oraz znacznie niższym niż schemat NIV + IPI.

9. Ograniczenia

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

1. Badanie RELATIVITY-047 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem tego parametru (PD-L1 <1% vs ≥1%) i raportowano wyniki dla podgrupy PD-L1 <1%.
2. Brak dostępnych danych dotyczących terapii NIV + REL w populacji młodzieży (12–18 lat), aczkolwiek kryteria włączenia do badania RELATIVITY-047 dopuszczały udział pacjentów w wieku ≥12 lat, jednak ostatecznie do badania nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że wśród dzieci i młodzieży czerniak występuje bardzo rzadko. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku czerniaka zdiagnozowano u 3 245 osób, z czego 9 stanowili pacjenci w wieku 10–19 lat, przy czym były to osoby zdiagnozowane w różnym stadium zaawansowania choroby [119]. Ograniczenie to wynika ze struktury wiekowej i nie zostało uznane za istotne w opinii EMA [10].
3. Dostępne dane dla OS są niedojrzałe, dlatego należy interpretować je z ostrożnością, zgodnie z komentarzem EMA, mając na uwadze, że w całym badaniu RELATIVITY-047 (tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1) nie osiągnięto poziomu 50% zgonów (39% w ramieniu NIV + REL, 45% w ramieniu NIV). Wartość ta została wybrana przez EMA, a nie wynikała z protokołu do badania [19]. Warto również wspomnieć, że w momencie rejestracji przez EMA monoterapii PEMBR, a także terapii skojarzonej NIV + IPI przewaga odpowiednio względem IPI i NIV dotyczyła PFS, podczas gdy różnice w zakresie OS były nieistotne statystycznie [116, 117, 120–122].
4. Brak porównania bezpośredniego NIV + REL z PEMBR i NIV + IPI i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ze wszystkimi tego konsekwencjami. Porównania z ww. komparatorami oparto o wyniki wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych, ██████████. W ramach ██████████ przedstawiono także porównanie pośrednie o charakterze jakościowym (zestawienia tabelaryczne). We wcześniejszych ocenach terapii stosowanych w leczeniu czerniaka tego rodzaju porównania pośrednie były uznawane za akceptowalne [121].
5. Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej terapii NIV + REL, należy jednak mieć na uwadze fakt, że rejestracja tej terapii nastąpiła stosunkowo niedawno (EMA: wrzesień 2022 roku, FDA: marzec 2022 roku).

10. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna opierała się na danych z badania RELATIVITY-047 dostarczającego wyników porównania bezpośredniego terapii niwolumabem i relatlimabem w porównaniu z monoterapią niwolumabem. Badanie to zostało przeprowadzone na populacji szerszej niż docelowa, ponieważ włączano do niego pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem tego parametru (PD-L1 $< 1\%$ vs PD-L1 $\geq 1\%$). Stąd możliwe było w pełni wiarygodne wnioskowanie na podstawie danych dla pacjentów z PD-L1 $< 1\%$.

Badanie RELATIVITY-047 stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji przez EMA we wrześniu 2022 roku. Wykazano w nim istotną przewagę schematu złożonego NIV + REL nad monoterapią NIV w populacji wszystkich pacjentów, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, przy czym analiza warstwowa wykazała, że istotne statystycznie różnice odnotowano w podgrupie z poziomem ekspresji PD-L1 $< 1\%$, podczas gdy w populacji PD-L1 $\geq 1\%$ nie odnotowano przewagi badanego leku nad monoterapią NIV. Fakt ten doprowadził do zawężenia wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Opdualag® wyłącznie do chorych, u których poziom ekspresji PD-L1 wynosi $< 1\%$ [10].

Dane pochodzące z najnowszego, ponad 1,5-rocznego okresu obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii niwolumabem i relatlimabem względem monoterapii niwolumabem odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Redukcja ryzyka progresji choroby spowodowana stosowaniem niwolumabu i relatlimabu w porównaniu z monoterapią niwolumabem wynosiła 32%. W grupie badanej mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad 2-krotnie dłuższa i wynosiła ponad 6 mies. w porównaniu z grupą kontrolną, w której wynik wynosił niecałe 3 mies. Pomimo iż różnice w odniesieniu do przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie pomiędzy ramionami badania, warto zwrócić uwagę, że wyniki dla porównania niwolumabu i relatlimabu względem niwolumabu były bliskie granicy istotności statystycznej, a kierunek HR wskazywał na wyższą korzyść ze stosowania terapii złożonej w porównaniu z monoterapią (HR = 0,78 [0,59; 1,04]). Wniosek ten potwierdzają także odnotowane mediany przeżycia całkowitego, która wśród osób leczonych niwolumabem i relatlimabem nie została osiągnięta, a w przypadku terapii niwolumabem wynosiła 27,04 mies.

O wysokim potencjale działania przeciwnowotworowego terapii złożonej niwolumabu i relatlimabu świadczy także odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, który był istotnie statystycznie wyższy w grupie badanej (36%) w porównaniu z ramieniem kontrolnym (24%; RR = 1,51

[1,12; 2,04], NNT = 9 [5; 28]). Powyższe wyniki potwierdzają, że terapia złożona z dwóch inhibitorów punktów kontrolnych, niwolumabu i relatlimabu, charakteryzuje się wyższą skutecznością w pierwszej linii leczenia czerniaka w populacji PD-L1 <1% w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie jednego inhibitora punktów kontrolnych – niwolumabu.

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy klinicznej jest brak porównania bezpośredniego z pozostałymi komparatorami obejmującymi immunoterapię, tj. terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem oraz monoterapię pembrolizumabem. [REDACTED]

[REDACTED] Trzeba pamiętać jednak, że czynnikiem je różnicującym jest profil bezpieczeństwa – pacjenci leczeni ipilimumabem i niwolumabem znacznie częściej doświadczali obciążających zdarzeń niepożądanych, co zostało uwidocznione w ramach porównania pośredniego o charakterze jakościowym. Odnotowane [REDACTED] wyniki są spójne z opublikowanymi w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych Ossato 2022 i Zhao 2022, w których raportowano niewielką przewagę numeryczną terapii niwolumabem i ipilimumabem względem terapii niwolumabem i relatlimabem, przy czym różnice te nie były istotne statystycznie.

W celu uzupełnienia analizy klinicznej w ramach porównania niwolumabu i relatlimabu z pembrolizumabem w monoterapii oraz terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem dodano wyniki skuteczności terapii wyrażonej ogólną odpowiedzią na leczenie w populacji PD-L1 <1% w postaci zestawienia jakościowego. Odsetek chorych, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie był najniższy dla monoterapii pembrolizumabem (24%) i wynosił tyle samo, co odsetek odpowiedzi na monoterapię niwolumabem w badaniu RELATIVITY. Z kolei odsetek odpowiadających na terapię był wyższy wśród pacjentów leczonych niwolumabem i relatlimabem (36%), a najwyższy dla terapii niwolumabem i ipilimumabem (46–54%).

Ze względu na fakt, że na ocenianą interwencję składają się dwie substancje czynne, spodziewano się, że terapia ta będzie się wiązała z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w porównaniu z monoterapią, co zostało potwierdzone w badaniu klinicznym. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w populacji PD-L1 <1% terapia niwolumabem i relatlimabem wiązała się z istotnie statystycznie wyższym niż w przypadku leczenia niwolumabem ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym stopnia 3–4. Warto natomiast podkreślić, że w badaniu nie wystąpiły nowe, inne zdarzenia niepożądane niż obserwowane wcześniej w badaniach dla immunoterapii czerniaka. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii w populacji PD-L1 <1% raportowane były wyłącznie w odniesieniu do ogólnego bezpieczeństwa terapii i były spójne z uzyskanymi wśród chorych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Analiza ryzyka

występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem stopnia 3-4., na podstawie danych pochodzących dla populacji niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Odsetek pacjentów, niezależnie od poziomu PD-L1, którzy zaprzestali terapii bez względu na przyczynę był porównywalny pomiędzy ramionami badania. Ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast odsetek pacjentów zaprzestających terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem był znamienne statystycznie, 2-krotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących terapię złożoną z niwolumabu i relatlimabu w porównaniu z monoterapią niwolumabem.

Bardzo dobra skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa niwolumabu i relatlimabu znajdują odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. W porównaniu bezpośrednim ocenianej interwencji z monoterapią niwolumabem, na podstawie wyników kwestionariuszy FACT-M oraz EQ-5D-3L, które określają zarówno fizyczny, jak i emocjonalny stan chorego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami chorych leczonych terapią złożoną niwolumabem i relatlimabem oraz monoterapią niwolumabem. Pomimo że analizowana interwencja składa się z dwóch substancji czynnych, jakość życia pacjentów, którzy ją otrzymali, będąca wypadkową skuteczności i bezpieczeństwa terapii, była porównywalna z monoterapią niwolumabem.

Wyniki zestawień jakościowych wskazują, że terapia złożona niwolumabem i relatlimabem oraz monoterapia pembrolizumabem posiadają zbliżony profil bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3–4. występowały u 21% i 17–33%, odpowiednio dla pacjentów leczonych niwolumabem i relatlimabem oraz pembrolizumabem. Z kolei stosowanie podwójnej immunoterapii niwolumabem i ipilimumabem wiązało się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych uznane za z leczeniem stopnia 3–4. u znacznie większej liczby pacjentów (48–59%).

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem i relatlimabem w populacji pacjentów w wieku 12-18 lat nie została oceniona w badaniach klinicznych, ponieważ pomimo że protokół do badania RELATIVITY-047 dopuszczał udział pacjentów w wieku ≥ 12 lat, ostatecznie do badania nie zakwalifikował się żaden pacjent w wieku poniżej 18 lat. W populacji pediatrycznej czerniak występuje niezwykle rzadko. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że spośród 3 245 osób u których w 2020 roku zdiagnozowano czerniaka w różnym stadium choroby (I-IV), 9 pacjentów było w wieku 10-19 lat [119]. Biorąc pod uwagę niezwykle niskie rozpowszechnienie czerniaka u młodzieży, pomimo braku danych dla tej grupy, EMA nie uznała tego ograniczenia za istotne i zezwoliła na rejestrację produktu leczniczego Opdualag® wśród chorych od 12 roku życia w oparciu o ekstrapolację wyników uzyskanych dla populacji dorosłych oraz założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej będzie zbliżone do obserwowanego wśród pacjentów w wieku ≥ 18 lat [10].

W raporcie EMA podkreślono także fakt, że terapia niwolumabem i relatlimabem, pomimo że składa się z dwóch substancji czynnych, podawana jest w postaci jednego wlewu. Inaczej wygląda stosowanie

podwójnej immunoterapii niwolumabem i ipilimumabem, które wymaga dwóch osobnych wlewów. Zastosowanie jednego wlewu może skrócić czas przygotowania i trwania infuzji oraz zminimalizować ryzyko związane z podaniem leku [10].

Podsumowując, terapia złożona z dwóch inhibitorów punktów kontrolnych, niwolumabu i relatlimabu, charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością w populacji PD-L1 <1% i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, co przekłada się także na utrzymanie stabilnej jakości życia pacjentów. Wśród chorych z ekspresją PD L1 <1% skuteczność monoimmunoterapii nie jest zadowalająca, ponieważ duża część pacjentów nie reaguje na to leczenie bądź szybko traci uzyskaną odpowiedź. Z kolei podwójna immunoterapia niwolumabem i ipilimumabem nie zawsze jest możliwa do zastosowania ze względu na jej bardzo obciążający pacjenta profil bezpieczeństwa. Niwolumab i relatlimab odpowiada więc na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z czerniakiem o niekorzystnym rokowaniu, będących w zaawansowanym stadium choroby z obecnością ekspresji PD-L1 <1%.

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Tabela 44.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3., Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2.
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7.
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2.
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2.
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2., APD Rozdz. 7.1.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2.
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5.
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7.
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
 2. Ministerstwo Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634>.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
5. The Cochrane Collaboration. (2022) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (27.9.2022).
 6. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated in August 2022)*.
 7. The Cochrane Collaboration. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (27.9.2022).
 8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
 9. Szwarz N, Kaczorek-Juszkiewicz A, Kalbarczyk A. (2019) Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod. AOTMiT Dostęp: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20prze%C4%85d%20i%20o%20zastosowanych%20metod.pdf>.
 10. EMA. (2022) Opdualag. Assessment report. International non-proprietary name: nivolumab / relatlimab Procedure No. EMEA/H/C/005481/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 11. clinicaltrials.gov. (2023) An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors (RELATIVITY-020). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109>.
 12. Ossato A, Damuzzo V, Baldo P, Mengato D, Chiumente M, Messori A. Immune checkpoint inhibitors as first line in advanced melanoma: Evaluating progression-free survival based on reconstructed individual patient data. *Cancer Medicine* 00:1–11.
 13. Zhao B-W, Zhang F-Y, Wang Y, Chen G-M, Nie M, Zhao Z-K, Chen X-J, Jiang K-M, Nie R-C, Chen Y-B. (2022) LAG3-PD1 or CTLA4-PD1 Inhibition in Advanced Melanoma: Indirect Cross Comparisons of the CheckMate-067 and RELATIVITY-047 Trials. *Cancers (Basel)* 14(20):4975.
 14. Hodi FS, Tawbi HA, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Gutiérrez EC, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, Menezes JJD, Dalle S, Arance A, Grob JJ, Toms L, i in. (2021) 1036O Relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) vs. NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Additional efficacy in RELATIVITY-047. *Annals of Oncology* 32(suppl 5):S867–S868.
 15. Hodi S. (2022) 817P - Nivolumab (NIVO) + relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Additional response outcomes from RELATIVITY-047. *Annals of Oncology* 33 (suppl_7):S356–S409.
 16. Lipson EJ, Long GV, Tawbi H, Schadendorf D, Atkinson VG, Maurer M, Simonsen KL, Harbison C, Hodi FS. (2018) CA224-047: A randomized, double-blind, phase II/III study of relatlimab (anti-LAG-3) in combination with nivolumab (anti-PD-1) versus nivolumab alone in previously untreated metastatic or unresectable melanoma. *Annals of Oncology* 29(suppl 8):viii464–viii465.
 17. Lipson EJ, Tawbi HA-H, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Gutiérrez EC, Rutkowski P, Gogas H, Lao CD, Janoski de Menezes J, Dalle S, Arance AM, Grob J-J, Srivastava S, Abaskharoun M, i in. (2021) Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *JCO* 39(suppl 15):9503–9503.

18. Lipson EJ, Tawbi HA, Hodi FS. (2023) Nivolumab (NIVO) + relatlimab (RELA) versus (vs) NIVO in patients (pts) with previously untreated metastatic or unresectable melanoma: safety outcomes in RELATIVITY-047. *Pigment Cell and Melanoma Research* 36:143.
19. Long GV, Hodi FS, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Salman P, Gutiérrez EC, Rutkowski P, Gogas H, Lao CD, Janoski De Menezes J, Dalle S, Arance AM, Grob J-J, i in. (2022) Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Overall survival and response rates from RELATIVITY-047 (CA224-047). *JCO* 40(36_suppl):360385–360385.
20. Long GV, Stephen HF, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Salman P, Castillo GE, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, Janoski DMJ, Dalle S, Arance A, Grob J-J, i in. (2023) Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evidence* 2(4):EVIDoa2200239.
21. Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, Hodi FS, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, Grob JJ, Chou E, Braverman J, Hamilton M, Lawrance R, Toms L, Long GV. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) with relatlimab plus nivolumab (RELA+NIVO) vs NIVO in patients (pts) with previously untreated metastatic or unresectable melanoma: RELATIVITY-047. *Pigment Cell and Melanoma Research* 35:164.
22. Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, Hodi FS, Rutkowski P, Gogas H, Lao CD, Grob J-J, Moshyk A, Lord-Bessen J, Hamilton M, Guo S, Shi L, Keidel S, Long GV. (2023) Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. *European Journal of Cancer* 0(0):
23. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, Dalle S, Arance A, Grob J-J, Srivastava S, Abaskharoun M, i in. (2022) Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 386(1):24–34.
24. Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Salman P, Gutiérrez EC, Rutkowski P, Gogas H, Lao CD, Janoski De Menezes J, Dalle S, Arance AM, Grob J-J, i in. (2022) Nivolumab (NIVO) + relatlimab (RELA) versus NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: OS and ORR by key subgroups from RELATIVITY-047. *JCO* 40(16_suppl):9505–9505.
25. clinicaltrials.gov. (2022) A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma (RELATIVITY-047). Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922> (25.9.2022).
26. EU Clinical Trials Register. (2017) Eudra 2017-003583-12 (RELATIVITY-047). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003583-12/PL> (27.9.2022).
27. FDA Center For Drug Evaluation and Research. (2022) Multi-discipline review. Application number: 761234Orig1s000 (Opdualag). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761234Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
28. Branchoux S, Sofeu CL, Gaudin A-F, Kurt M, Moshyk A, Italiano A, Bellera C, Rondeau V. (2022) Time to next treatment or death as a candidate surrogate endpoint for overall survival in advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: an insight from the phase III CheckMate 067 trial. *ESMO Open* 7(1):100340.
29. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, i in. (2018) Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19(11):1480–1492.
30. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Queirolo P, Smylie M, Butler MO, Hill AG, Marquez-Rodas I, i in. (2022) Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *JCO* 40(16_suppl):9522–9522.
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, i in. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 373(1):23–34.
32. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. (2016) Efficacy and safety in key patient subgroups of nivolumab (nivo) alone or combined with ipilimumab (ipi) versus ipi alone in treatment-naïve patients with advanced melanoma (mel) (checkmate 067). *Oncology Research and Treatment Conference* 39 (suppl 1):40.
33. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, i in. (2019) Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 381(16):1535–1546.
34. McDermott DF, Shah R, Gupte-Singh K, Sabater J, Luo L, Botteman M, Rao S, Regan MM, Atkins M. (2019) Quality-adjusted survival of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone among treatment-naïve patients with advanced melanoma: a quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis. *Qual Life Res* 28(1):109–119.
35. Regan MM, Werner L, Rao S, Gupte-Singh K, Hodi FS, Kirkwood JM, Kluger HM, Larkin J, Postow MA, Ritchings C, Sznol M, Tarhini AA, Wolchok JD, Atkins MB, McDermott DF. (2019) Treatment-Free Survival: A

- Novel Outcome Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition—A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *JCO* 37(35):3350–3358.
36. Regan MM, Mantia C, Werner L, Tarhini AA, Rao S, Moshyk A, Ritchings C, Rizzo JI, Atkins MB, McDermott DF. (2020) Estimating treatment-free survival (TFS) over extended follow-up in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with immune-checkpoint inhibitors (ICIs): Five-year follow-up of CheckMate 067. *JCO* 38(15_suppl):10043–10043.
 37. Regan MM, Mantia CM, Werner L, Tarhini AA, Larkin J, Hodi FS, Wolchok J, Postow MA, Stwalley B, Moshyk A, Ritchings C, Re S, Dijck W van, McDermott DF, Atkins MB. (2021) Treatment-free survival over extended follow-up of patients with advanced melanoma treated with immune checkpoint inhibitors in CheckMate 067. *J Immunother Cancer* 9(11):e003743.
 38. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao CD, Chesney J, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Walker D, Bhone R, i in. (2017) Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *JCO* 35(34):3807–3814.
 39. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, i in. (2017) Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 82:80–91.
 40. Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA, Butler MO, Lao CD, Marquez-Rodas I, Chiarion-Sileni V, Dummer R, Ferrucci PF, Lorigan P, Smylie M, Dijck W van, Rizzo JI, Hodi FS, Larkin JMG. (2020) CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *JCO* 38(15_suppl):10019–10019.
 41. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Haanen JBAG, Maio M, McArthur GA, i in. (2016) Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *JCO* 34(15_suppl):9505–9505.
 42. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, i in. (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377(14):1345–1356.
 43. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, i in. (2022) Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *JCO* 40(2):127–137.
 44. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill AG, Marquez-Rodas I, i in. (2021) CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *JCO* 39(15_suppl):9506–9506.
 45. clinicaltrials.gov. (2022) Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505> (8.2.2023).
 46. EU Clinical Trials Register. (2012) Eudra 2012-005371-13 (CheckMate-067). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005371-13/PL>.
 47. EMA. (2016) Opdivo. Assessment report. International non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0003. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 48. NICE. (2015) Single Technology Appraisal Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [ID845] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/documents/committee-papers>.
 49. NICE. (2017) Single Technology Appraisal STA Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma [ID848] Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/documents/committee-papers-2>.
 50. Abernethy AP, Postow MA, Chesney JA, Grossmann KF, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani H, Gagnier P, Robert C. (2015) Effect of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) versus IPI alone on quality of life (QoL) in patients (pts) with treatment-naïve advanced melanoma (MEL): Results of a phase II study (CheckMate 069). *JCO* 33(15_suppl):9029–9029.
 51. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor DR, Salama AK, Taylor MH, i in. (2016) Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(11):1558–1568.
 52. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, i in. (2015) Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 372(21):2006–2017.

53. Postow M, Chesney J, Pavlick A, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette G, Meyer N, Giguere J, Agarwala S, Shaheen M, Ernstoff M, Minor D, Salama A, Taylor M, i in. (2016) Abstract CT002: Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (MEL). *Cancer Research* 76(14_Supplement):CT002.
54. clinicaltrials.gov. (2022) Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma (CheckMate 069). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419>.
55. EU Clinical Trials Register. (2013) Eudra 2013-002018-11 (CheckMate-069). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002018-11/FR>.
56. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, Menzies AM, Eigentler T, Ascierto PA, Smylie M, Ajaz M, Svane I-M, Gonzalez R, Rollin L, Saci A, i in. (2018) Initial results from a phase IIIb/IV study evaluating two dosing regimens of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (CheckMate 511). *Annals of Oncology* 29:viii737.
57. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, Menzies AM, Eigentler T, Ascierto PA, Smylie M, Schadendorf D, Ajaz M, Svane IM, Gonzalez R, Rollin L, i in. (2019) Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 37(11):867–875.
58. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, Butler MO, Eigentler T, Menzies AM, Smylie M, Arance AM, Ascierto PA, Svane IM, Ajaz M, Khushalani NI, i in. (2021) Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511. *JCO* 39(15_suppl):9516–9516.
59. clinicaltrials.gov. (2022) A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate-511). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02714218>.
60. EU Clinical Trials Register. (2015) Eudra 2015-004920-67 (CheckMate-511). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004920-67>.
61. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E, Nyakas M, Caglevic C, Tarhini A, Blank C, Hoeller C, Bar-Sela G, Barrow C, Wolter P, Zhou H, i in. (2018) Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *European Journal of Cancer* 101:236–243.
62. Hamid O, Robert C, Daud A, Carlino MS, Mitchell TC, Hersey P, Schachter J, Long GV, Hodi FS, Wolchok JD, Arance A, Grob JJ, Joshua AM, Weber JS, Mortier L, i in. (2021) Long-term outcomes in patients with advanced melanoma who had initial stable disease with pembrolizumab in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-006. *Eur J Cancer* 157:391–402.
63. Long GV, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, Ribas A, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, i in. (2020) Long-term survival from pembrolizumab (pembro) completion and pembro retreatment: Phase III KEYNOTE-006 in advanced melanoma. *JCO* 38(15_suppl):10013–10013.
64. Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH, Masucci GV, Walpole E, Lebbe C, Steven N, Middleton MR, Hille D, Zhou W, Ibrahim N, Cebon J. (2017) Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer* 86:115–124.
65. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, i in. (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 372(26):2521–2532.
66. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, i in. (2019) Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 20(9):1239–1251.
67. Robert C, Carlino MS, McNeil C. (2021) 7-year Follow-up of KEYNOTE-006: Pembrolizumab (pembro) Versus Ipilimumab (ipi) in Advanced Melanoma. Presented at the 18th International Congress of the Society for Melanoma Research; October 28-31, 2021; Virtual.160–161.
68. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, i in. (2017) Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390(10105):1853–1862.
69. Wang M, Chen C, Jemielita T, Anderson J, Li XN, Hu C, Kang SP, Ibrahim N, Ebbinghaus S. (2019) Are tumor size changes predictive of survival for checkpoint blockade based immunotherapy in metastatic melanoma? *J Immunother Cancer* 7(1):39.
70. clinicaltrials.gov. (2020) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319>.

71. EU Clinical Trials Register. (2012) Eudra 2012-004907-10 (KEYNOTE-006). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004907-10/GB>.
72. EMA. (2015) Keytruda. Assessment report. International non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/keytruda-epar-public-assessment-report_en.pdf.
73. NICE. (2015) Melanoma (unresectable, metastatic, ipilimumab naive) - pembrolizumab [ID801]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/documents/committee-papers>.
74. Gogas H, Dréno B, Larkin J, Demidov L, Stroyakovskiy D, Eroglu Z, Francesco Ferrucci P, Pigozzo J, Rutkowski P, Mackiewicz J, Rooney I, Voulgari A, Troutman S, Pitcher B, Guo Y, i in. (2021) Cobimetinib plus atezolizumab in BRAFV600 wild-type melanoma: primary results from the randomized phase III IMspire170 study. *Ann Oncol* 32(3):384–394.
75. clinicaltrials.gov. (2022) A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFV600 Wild-Type Melanoma (IMspire-170). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03273153>.
76. EU Clinical Trials Register. (2016) Eudra 2016-004387-18 (IMspire-170). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004387-18/PL>.
77. EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6–9 marca 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_pl.pdf.
78. EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 lutego 2017 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_pl.pdf.
79. EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9–12 marca 2020 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_pl.pdf.
80. MHRA. Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (14.10.2022).
81. MHRA. Nivolumab (Opdivo ▼), pembrolizumab (Keytruda ▼): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (14.10.2022).
82. MHRA. Atezolizumab (Tecentriq ▼) and other immune-stimulatory anti-cancer drugs: risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/atezolizumab-tecentriq-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars> (14.10.2022).
83. FDA. (2021) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
84. FDA. (2022) April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
85. FDA. (2022) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
86. FDA. (2022) July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
87. FDA. (2020) January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
88. FDA. (2019) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
89. FDA. (2019) April - June 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
90. MSD. (2018) Keytruda (pembrolizumab): Ograniczenie wskazania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Keytruda_DHPC_0030.2018.pdf (15.3.2023).
91. EMA. (2018) EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en.pdf.
92. MSD. (2018) Keytruda® (pembrolizumab): Restriction of indication for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a23ed915d438094e010/Keytruda_Letter_Jun_18_signe_d__2_.pdf (16.3.2023).

93. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 3-6 April 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-april-2017_en.pdf (15.3.2023).
94. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 2-5 May 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-may-2017_en.pdf (15.3.2023).
95. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 June 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-june-2017_en.pdf (15.3.2023).
96. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 25-29 September 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-29-september-2017_en.pdf (15.3.2023).
97. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (15.3.2023).
98. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 09-12 April 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf (15.3.2023).
99. EMA. (2021) PRAC recommendations on signal. Adopted at the 5-8 July 2021 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting_en.pdf (15.3.2023).
100. EMA. (2018) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 14-17 maja 2018 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_pl.pdf (15.3.2023).
101. EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 28 września –1 października 2020 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october_pl.pdf (15.3.2023).
102. EMA. (2021) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 23–26 listopada 2020 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020_pl.pdf (15.3.2023).
103. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC minutes on 11-14 January 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf (15.3.2023).
104. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for the meeting on 06-09 April 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-april-2021_en.pdf (15.3.2023).
105. EMA. (2023) PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 February 2023 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2023-prac-meeting_en.pdf (15.3.2023).
106. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 09-12 July 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-july-2018_en.pdf (15.3.2023).
107. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 05-08 March 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-march-2018_en.pdf (15.3.2023).
108. FDA. (2022) August 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
109. URPL/EMA. (2018) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 września 2018 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018_pl.pdf.
110. FDA. (2021) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>.
111. FDA. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.

112. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
113. EudraVigilance [ADRREPORTS]. (2022) Europejska baza danych zgłoszeń podejrzewanych polekowych działań niepożądanych. Dostęp: <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (14.10.2022).
114. EMA. (2022) ChPL Opdualag (niwolumab i relatlimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag> (14.10.2022).
115. WHO. (2022) WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (14.10.2022).
116. EMA. (2022) ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> (8.9.2022).
117. EMA. (2022) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> (8.9.2022).
118. EMA. (2022) ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy> (8.9.2022).
119. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf.
120. AOTMiT. (2015) Wniosek o objęcie refundacją Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego czenie czerniaka skóry lub błon łuzowych niwolumabem (ICD-10 C43)" Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/155/AWA/155_OT_4351_52_%20Opdivo_AWA_2015.12.30.pdf.
121. AOTMiT. (2015) Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43) Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_\[pembrolizumab\]_czerniak_2015.12.30.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_[pembrolizumab]_czerniak_2015.12.30.pdf).
122. AOTMiT. (2020) Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/AWA/AWA_OT_4331.24.25.26.27.2020_Opdivo_Yervoy_BIP.pdf.

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

13.1. Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .	15
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	17
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej – przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego.....	18
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji.....	25
Tabela 5.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie do porównania pośredniego ...	27
Tabela 6.	Dostępne analizy dla badania RELATIVITY-047	34
Tabela 7.	Założenia dotyczące przedstawiania wyników badania RELATIVITY-047 w niniejszej analizie klinicznej	35
Tabela 8.	Skrócona ocena wiarygodności badania RELATIVITY-047 dla NIV + REL vs NIV wg skali Cochrane (RoB2).....	36
Tabela 9.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla NIV + REL vs NIV wg skali Cochrane (RoB2).....	37
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie metodyki i interwencji.....	38
Tabela 11.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie populacji.....	40
Tabela 12.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem (NMA) w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych	41
Tabela 13.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego o charakterze jakościowym w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych	42
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%	46
Tabela 15.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%.....	47
Tabela 16.	Odpowiedź na leczenie w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%.....	48
Tabela 17.	Zaprzestanie terapii dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	49
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	50
Tabela 19.	SAE raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	52
Tabela 20.	TRAE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w ramieniu NIV + REL dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	53
Tabela 21.	AE immunologiczne raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w ramieniu NIV + REL dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA1).....	54
Tabela 22.	AE immunologiczne raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w ramieniu NIV + REL dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2).....	55
Tabela 23.	Wybrane AE specjalnego zainteresowania dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	56
Tabela 24.	Pozostałe AE specjalnego zainteresowania dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	57
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% - analiza post-hoc	58
Tabela 26.	Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia FACT-M względem wartości wyjściowych dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	59

Tabela 27.	Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D-3L względem wartości wyjściowych dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	60
	62
	64
Tabela 30.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym	65
Tabela 31.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym.....	66
Tabela 32.	TRAE niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym.....	68
Tabela 33.	TRAE stopnia 3–4. dla porównania NIV + REL względem PEMBR oraz NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym.....	70
Tabela 34.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIV + REL vs PEMBR w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% – porównanie pośrednie o charakterze jakościowym	73
Tabela 35.	Zmiana wyników oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D-3L) względem wartości początkowej dla porównania NIV + REL vs PEMBR, vs NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie o charakterze jakościowym	73
Tabela 36.	Zmiana wyników oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D-3L – podskala VAS) względem wartości początkowej dla porównania NIV + REL vs PEMBR, vs NIV + IPI w terapii czerniaka w populacji ogólnej – porównanie o charakterze jakościowym	74
Tabela 37.	Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych.....	76
Tabela 38.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne	77
Tabela 39.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PEMBR raportowanych przez EMA	79
Tabela 40.	Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 10 kwietnia 2023 roku)* [113].....	81
Tabela 41.	Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 kwietnia 2023 roku)* [115].....	82
Tabela 42.	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa ujętego w charakterystykach produktów leczniczych	83
Tabela 43.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	85
Tabela 44.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	95
Tabela 45.	Przeszukanie dla interwencji w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	108
Tabela 46.	Przeszukanie dla interwencji w bazie Embase	108
Tabela 47.	Przeszukanie dla interwencji w bazie Cochrane.....	109
Tabela 48.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla interwencji	109
Tabela 49.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji	111
	115
Tabela 51.	Własne przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	118
Tabela 52.	Własne przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego w bazie Embase.....	120
Tabela 53.	Własne przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego w bazie Cochrane	123
Tabela 54.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla interwencji	126
Tabela 55.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego	129

Tabela 56.	Dostępne analizy badania RELATIVITY-047.....	135
Tabela 57.	Dostępne analizy badania CheckMate-067 – okres leczenia i okres obserwacji.....	140
Tabela 58.	Dostępne analizy badania CheckMate-067 – utrata z badania	141
Tabela 59.	Dostępne analizy badania CheckMate-069.....	147
Tabela 60.	Dostępne analizy badania CheckMate-511.....	151
Tabela 61.	Charakterystyka pacjentów leczonych w badaniu KEYNOTE-006 w ramach 1. linii leczenia	155
Tabela 62.	Dostępne analizy badania KEYNOTE-006.....	156
Tabela 63.	Dostępne analizy badania IMspire-170	161
Tabela 64.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RELATIVITY-047 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	162
Tabela 65.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-067 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	163
Tabela 66.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-069 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	164
Tabela 67.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-511 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	165
Tabela 68.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-006 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	166
Tabela 69.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IMspire-170 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	167
Tabela 70.	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego RCT na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	168
Tabela 71.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	173
Tabela 72.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	174
Tabela 73.	Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	175
Tabela 74.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	176
Tabela 75.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	176
Tabela 76.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	178
Tabela 77.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	178
Tabela 78.	Odpowiedź na leczenie dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	179
Tabela 79.	Estymowane odsetki pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	179
Tabela 80.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	179
Tabela 81.	Redukcja guza w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	180
Tabela 82.	Czas wolny od terapii (TFI) oraz przeżycie wolne od terapii (TFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	180
Tabela 83.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w ocenie badacza dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej.....	180
Tabela 84.	Kolejne terapie systemowe dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	180
Tabela 85.	Ekspozycja na leczenie dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	181
Tabela 86.	Przeptyw pacjentów dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	182

Tabela 87. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) dla poszczególnych porównań z badań włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem (NMA) w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%	182
.....	187
.....	188
.....	188
.....	189
Tabela 92. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	190

13.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji	26
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego	30
.....	31
Rysunek 4. Populacja w badaniu RELATIVITY-047 z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1	33
Rysunek 5. Definicje AE specjalnego zainteresowania raportowanych w badaniu RELATIVITY-047 ..	34
Rysunek 6. Strategia analizy statystycznej w badaniu RELATIVITY-047 określona w protokole	35
.....	45
.....	45
.....	117

13.3. Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (IA1)	46
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (IA2)	47
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%	48
Wykres 4. Rozkład odpowiedzi na pytanie „Niepokoją mnie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem” w ramach kwestionariusza FACT-M (podskala ogólna) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)	60
Wykres 5. Rozkład pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)	61
Wykres 6. Rozkład pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-VAS dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)	61

Wykres 7. Rozkład pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem FACT-M (wynik całkowity) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2).....	62
.....	63
.....	63
.....	64
.....	65
Wykres 12. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (IA1)	174
Wykres 13. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (IA2)	174
Wykres 14. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	175
Wykres 15. Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	175
Wykres 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA1)	177
Wykres 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)	177
Wykres 18. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej	178
Wykres 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie RELATIVITY-047)	183
Wykres 20. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie RELATIVITY-047)	183
Wykres 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + IPI względem NIV oraz IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie CheckMate-067)	184
Wykres 22. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + IPI względem NIV oraz IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie CheckMate-067)	185
Wykres 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania PEMBR vs IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie KEYNOTE-006)	186
Wykres 24. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR vs IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie KEYNOTE-006)	186
Wykres 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania COB + ATZ vs PEMBR w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie IMspire-170)	187

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 45.
Przeszukanie dla interwencji w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	relatlimab	18	38
#2	"relatlimab" [Supplementary Concept]	2	11
#2	BMS-986016	19	39
#4	BMS986016	1	2
#5	"BMS 986016"	2	3
#6	Opdualag	2	5
#7	relatlimab-rmbw	2	2
#8	ONO-4482	0	0
#9	ONO4482	0	0
#10	"ONO 4482"	2	4
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	21	43
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9 OR #11 OR #12 Filters: from 2022/9/1 - 3000/12/12	x	25
Data przeszukania: 21 września 2022 roku			
Data aktualizacji: 13 kwietnia 2023 roku			

Tabela 46.
Przeszukanie dla interwencji w bazie Embase

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	relatlimab AND [embase]/lim	292	421
#2	'relatlimab'/exp AND [embase]/lim	279	381
#2	'bms 986016' AND [embase]/lim	110	116
#4	'bms986016' AND [embase]/lim	18	19
#5	'bms-986016' AND [embase]/lim	110	116
#6	opdualag AND [embase]/lim	3	10
#7	'relatlimab-rmbw' AND [embase]/lim	1	3
#8	'ono 4482' AND [embase]/lim	0	0
#9	'ono4482' AND [embase]/lim	0	0

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#10	'ono-4482' AND [embase]/lim	0	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	306	435
#12	#11 AND [01-09-2022]/sd	x	150
Data przeszukania: 21 września 2022 roku			
Data aktualizacji: 13 kwietnia 2023 roku			

Tabela 47.
Przeszukanie dla interwencji w bazie Cochrane

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	relatlimab ^a	42	60
#2	"BMS 986016"	25	25
#2	BMS986016	7	7
#4	BMS-986016	25	25
#5	Opdualag	0	0
#6	relatlimab-rmbw	0	0
#7	"ONO 4482"	0	0
#8	ONO4482	0	0
#9	ONO-4482	0	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	49	67
#11	#10 with Cochrane Library publication date from Sep 2022 to present	x	17
Data przeszukania: 21 września 2022 roku			
Data aktualizacji: 13 kwietnia 2023 roku			

a) Wyszukiwanie słownikowe (MeSH) nie wykazało żadnego wyniku.

A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 48.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla interwencji

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Relatlimab Opdualag	106 (3) ^a 4 (0)	13.04.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Relatlimab Opdualag	27 (3) ^a 2 (0)	13.04.2023
MRF – Melanoma Research Foundation https://melanoma.org/	Relatlimab Opdualag	3 (0) 3 (0)	13.04.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
MWS – Melanoma World Society https://www.melanomaworldsociety.org/	Relatlimab Opdualag	0 (0) 0 (0)	13.04.2023
SCF – Skin Cancer Foundation https://www.skincancer.org/	Relatlimab Opdualag	2 (0) 2 (0)	13.04.2023
SMR – The Society for Melanoma Research https://www.societymelanomaresearch.org/meetings	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023
WCCS 2022 – World Congress on Cancers of The Skin https://www.wccs2022.com/	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023
EADO – European Association of Dermato Oncology https://eado.org/	Relatlimab Opdualag	0 (0) 0 (0)	13.04.2023
ASDR – Australasian Society for Dermatology Research https://www.asdr.org.au/	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Relatlimab Opdualag	2 (0) 3 (0)	13.04.2023
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Relatlimab Opdualag	0 (0) 0 (0)	13.04.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Relatlimab Opdualag	2 (0) 0 (0)	13.04.2023
FDA https://www.fda.gov/	Relatlimab Opdualag	21 (1) ^b 20 (1)*	13.04.2023
EMA https://www.ema.europa.eu/	Relatlimab Opdualag	27 (1) 11 (1)*	13.04.2023
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	Relatlimab Opdualag	60 (1) 6 (0)	13.04.2023
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Relatlimab Opdualag	25 (1) 0 (0)	13.04.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Strona firmy BMS (https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html)	Relatlimab Opdualag	9 (0) 6 (0)	13.04.2023

* Te same wyniki zidentyfikowano dla słowa kluczowego "relatlimab".

a) W tym 2 pozycje odnalezione w ramach przeszukania baz.

b) Pozycja odnaleziona w ramach przeszukania baz.

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 49.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszkanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Aiman 2022	Inne	Przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii inhibitorami punktów kontrolnych w leczeniu czerniaka opublikowany wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Two checkpoint inhibitor combinations in patients with cutaneous melanoma: A systematic review of clinical trials.	Aiman, W.; Ullah, M.U.D.; Ali, M.J.J.; Khan, I.W.; Choudhry, M.; Chaudry, H.; Anwar, A.; Avula, S.; Anwer, F.; Ali, M.A.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40.
2.	Ascierto 2023	Metodyka	Praca poglądowa	Nivolumab Plus Relatlimab Is Safe and Efficacious in Pretreated Melanoma	Ascierto PA, Lipson EJ, Dummer R, Larkin J, Long GV, Sandborn RE, et al.	Cancer Discov. 2023 Apr 3;13(4):810. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2023-032.
3.	Ascierto 2023	Metodyka	Badanie jednoramienne fazy I/IIa (RELATIVITY-020, kohorta D) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii NIV+REL u uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem	Nivolumab and Relatlimab in Patients With Advanced Melanoma That Had Progressed on Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy: Results From the Phase I/IIa RELATIVITY-020 Trial.	Ascierto, Paolo Antonio; Lipson, Evan J; Dummer, Reinhard; Larkin, James; Long, Georgina V; Sandborn, Rachel E; Chiarion-Sileni, Vanna; DrÃ©no, Brigitte; Dalle, StÃ©phane; Schadendorf, Dirk; Callahan, Margaret K; Nyakas, Marta; Atkinson, Victoria; Gomez-Roca, Carlos Alberto; Yamazaki, Naoya; Tawbi, Hussein A; Sarkis, Naomey; Warad, Deepti; Dolfi, Sonia; Mitra, Priyam; Suryawanshi, Satyendra; Grob, Jean-Jacques	J Clin Oncol. 2023 Feb 13;JCO2202072. doi: 10.1200/JCO.22.02072.
4.	Au 2022	Metodyka	Praca poglądowa	Relatlimab and nivolumab in the treatment of melanoma	Au, Lewis; Larkin, James; Turajlic, Samra	Cell. 2022 Dec 22;185(26):4866-4869. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.003.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Baker 2022	Metodyka	Porównanie różnych podejść do modelowania OS w przewidywaniu długoterminowych korzyści RCT na podstawie badania RELATIVITY-047	MSR103 Comparison of Three Indirect Overall Survival (OS) Modeling Approaches in Predicting Long-Term OS Benefit in Randomized Controlled Trials: a Case Study From the Relativity-047 Study	Baker T; Kendall R; McDonald L; Moshyk A; May JR; Hamilton M; Kurt M	Value in health. 2022;25:S370
6.	Boutros 2022	Inne	Metaanaliza sieciowa dotycząca porównania terapii 1. linii zaawansowanego czerniaka opublikowana wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	63P Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis	A. Boutros; E.T. Tanda; E. Croce; F. Catalano; M. Ceppi; M. Bruzzone; F. Cecchi L. Arecco; M. Fraguglia; P. Pronzato; L. Del Mastro; M. Lambertini; F. Spagnolo	Iotech Immuno-Oncology and Technology; 16 suppl 1; 100168; 2022
7.	Catherine Caruso 2021	Metodyka	Praca poglądowa	LAG3-PD-1 Combo Impresses in Melanoma.	Catherine Caruso	Cancer Discov. 2021 Jul;11(7):1605-1606. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0347. Epub 2021 May 19.
8.	Chocarro 2022	Metodyka	Praca poglądowa	Cutting-Edge: Preclinical and Clinical Development of the First Approved Lag-3 Inhibitor.	Chocarro, Luisa; Bocanegra, Ana; Blanco, Ester; Fernández-Rubio, Leticia; Arasanz, Hugo; Echaide, Miriam; Garnica, Maider; Ramos, Pablo; Piñero-Hermida, Sergio; Vera, Ruth; Escors, David; Kochan, Grazyna	Cells. 2022 Jul 30;11(15):2351. doi: 10.3390/cells11152351.
9.	Dolfi 2022	Punkty końcowe	Analiza do badania RELATIVITY-047 dotycząca punktów końcowych nie będących przedmiotem analizy (stężenie biomarkerów w surowicy)	Biomarker analyses of baseline tumor specimens and on-treatment changes in sera samples of patients enrolled in the Relativity- 047 trial to characterize LAG-3 biology	Dolfi S; Tang T; Long G; Ascierto P; Stephen Hodi F; Lipson E; Schadendorf D; Wojcik J; Postelnek J; Wang Y; et al.	Journal for immunotherapy of cancer. 2022;10:A635-A636, http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2022-SITC2022.0606
10.	Hindié 2022	Inne	List edytorski do badania RELATIVITY-047 (brak wyn ków będących przedmiotem analizy klinicznej)	Nivolumab with or without Relatlimab in Untreated Advanced Melanoma.	Hindié, Elif	N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1860. doi: 10.1056/NEJMc2201558.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
11.	Karapetyan 2022	Populacja	Badanie RCT II fazy dotyczące porównania terapii NIV+REL vs NIV vs REL w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, do którego włączano pacjentów niezależnie od poziomu PD-L1 (brak informacji o stratyfikacji lub analizie w podgrupach względem poziomu PD-L1) opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Phase II study of nivolumab (nivo) with relatlimab (rela) in patients (pts) with first-line advanced melanoma: Early on-treatment major pathologic response on biopsy	Karapetyan, L.; Karunamurthy, A.; Cillo, A.; Rohatgi, A.; Massa, R.C.; Gooding, W.E.; Najjar, Y.G.; Davar, D.; Luke, J.J.; Bruno, T.C.; Vignali, D.; Kirkwood, J.M.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
12.	Li 2023	Populacja	Przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii inhibitorami punktów kontrolnych w terapii nieoperacyjnego zaawansowanego czerniaka (brak wyników dla 1. linii leczenia)	Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for unresectable advanced melanoma: A systematic review and network meta-analysis	Yan Li, Xueyan Liang, Huijuan Li, Xiaoyu Chen	International Immunopharmacology 2023; 115 doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109657
13.	Nie 2022	Inne	Doniesienie konferencyjne do włączonego do analizy klinicznej przeglądu systematycznego Zhao 2022 (brak nowszych/innych wyników niż w publikacji pełnotekstowej)	LAG3-PD1 or CTLA4-PD1 inhibition in advanced melanoma: Indirect cross comparisons of the CheckMate-067 and relativity-047 trials	Nie, R.-C.; Wang, Y.; Yuan, S.-Q.; Chen, Y.; Zhou, Z.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
14.	O'Rourke Kate 2022	Metodyka	Praca poglądowa	Relatlimab plus nivolumab beneficial for previously untreated metastatic or unresectable melanoma.	O'Rourke, Kate	Cancer. 2022 May 15;128(10):1887. doi: 10.1002/cncr.34227.
15.	Phillips 2022	Metodyka	Praca poglądowa	Nivolumab/Relatlimab: A Novel Addition to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma	Phillips, Allison L; Reeves, David J	Ann Pharmacother. 2022 Oct 21:10600280221131396. doi: 10.1177/10600280221131396.
16.	Rohatgi 2020	Populacja	Badanie RCT II fazy dotyczące porównania terapii NIV+REL vs NIV vs REL w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, do którego włączano pacjentów niezależnie od poziomu PD-L1 (brak informacji o stratyfikacji lub analizie w podgrupach względem poziomu PD-L1) opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	A phase II study of anti-PD1 monoclonal antibody (Nivolumab) administered in combination with anti-LAG3 monoclonal antibody (Relatlimab) in patients with metastatic melanoma naive to prior immunotherapy in the metastatic setting	Rohatgi, A.; Massa, R.C.; Gooding, W.E.; Bruno, T.C.; Vignali, D.; Kirkwood, J.M.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
17.	Siegmund-Schultze 2022	Metodyka	Praca pogładowa opublikowana w języku niemieckim	Metastatic or unresectable malignant melanoma: Combination of relatlimab plus nivolumab is a possible new first-line option	Siegmund-Schultze, N.	Deutsches Arzteblatt International. 2022;119:A615
18.	Tawbi 2022	Inne	List edytorski do badania RELATIVITY-047 (brak wyników będących przedmiotem analizy klinicznej)	Nivolumab with or without Relatlimab in Untreated Advanced Melanoma. Reply.	Tawbi, Hussein A; Hodi, F Stephen; Long, Georgina V	N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1860-1861. doi: 10.1056/NEJMc2201558.
19.	Zhang 2023	Populacja	Przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii i w skojarzeniu z innymi terapiami w leczeniu różnych nowotworów (brak wyników dla czerniaka)	Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors versus Anti-PD-1/PD-L1 Combined with Other Therapies for Tumors: A Systematic Review	Zhang, Y.; Yao, Q.; Pan, Y.; Fang, X.; Xu, H.; Zhao, T.; Zhu, G.; Jiang, T.; Li, S.; Cao, H.	Cancers 2023, 15, 682. https://doi.org/10.3390/cancers15030682

A.2. Przeszukanie do porównania pośredniego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

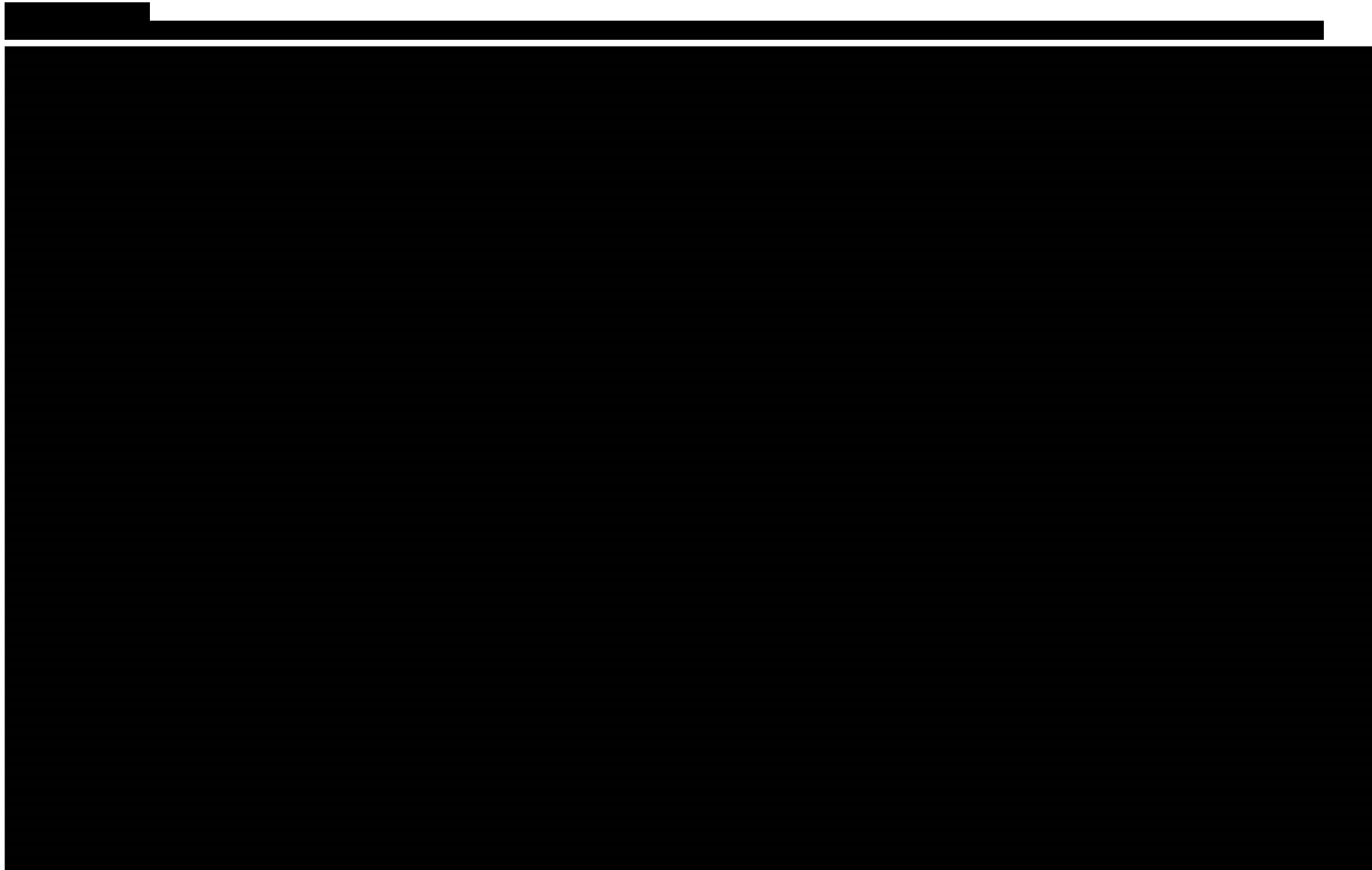
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki aktualizacji ww. przeglądu przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w dokumencie głównym w Rozdz. 3.2 oraz poniżej w Aneksie (Aneks A.2.2).

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

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



A.2.2. Strategie wyszukiwania aktualizacyjnego

Tabela 51.
Własne przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	melanoma	156 439	158 087
#2	"melanoma" [Mesh]	107 087	107 861
#3	"Malignant Melanoma"	27 474	27 636
#4	"Malignant Melanomas"	3 521	3 537
#5	skin	908 259	916 060
#6	dermal	63 134	63 841
#7	cutaneous	217 194	219 034
#8	#5 OR #6 OR #7	1 017 716	1 026 598
#9	neoplasm	3 867 976	3 898 253
#10	neoplasms	3 867 976	3 898 253
#11	cancer	4 787 635	4 836 365
#12	cancers	4 787 635	4 836 365
#13	tumor	4 648 325	4 688 820
#14	tumors	4 648 325	4 688 820
#15	tumour	4 648 325	4 688 820
#16	tumours	4 648 325	4 688 820
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	5 379 986	5 434 165
#18	#8 AND #17	288 115	290 669
#19	"malignant melanomatosis"	5	5
#20	melanocarcinoma	154 514	156 151
#21	melanocarcinomas	5	5
#22	naevocarcinoma	154 500	156 137
#23	naevocarcinomas	1	1
#24	nevocarcinoma	154 500	156 137
#25	nevocarcinomas	17	17
#26	"pigmentary cancer"	1 027	1 033
#27	"pigmentary cancers"	1 027	1 033
#28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	382 149	385 652
#29	relatlimab	33	38
#30	"relatlimab" [Supplementary Concept]	5	11
#31	relatlimab-rmbw	2	2
#32	Opdualag	5	5
#33	BMS-986016	34	39

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#34	BMS986016	2	2
#35	"BMS 986016"	3	3
#36	ONO-4482	0	0
#37	ONO4482	0	0
#38	"ONO 4482"	3	4
#39	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	37	43
#40	nivolumab	9 016	9 303
#41	"nivolumab" [MeSH]	4 845	4 977
#42	MDX-1106	9 017	9 304
#43	"MDX 1106"	6	6
#44	MDX1106	9 017	9 304
#45	ONO-4538	9 016	9 303
#46	"ONO 4538"	23	23
#47	ONO4538	9 016	9 303
#48	BMS-936558	9 023	9 310
#49	"BMS 936558"	24	24
#50	BMS936558	9 023	9 310
#51	Opdivo	9 023	9 310
#52	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	9 031	9 318
#53	Ipilimumab	5 260	5 391
#54	"ipilimumab" [MeSH]	2 784	2 848
#55	MDX-010	5 265	5 396
#56	"MDX 010"	24	24
#57	MDX010	5 265	5 396
#58	BMS-734016	2	2
#59	"BMS 734016"	2	2
#60	BMS734016	3	3
#61	MDX-CTLA-4	13 151	13 371
#62	"MDX CTLA 4"	3	3
#63	MOAB-CTLA-4	5 260	5 391
#64	"MOAB CTLA 4"	5 260	5 391
#65	Yervoy	5 263	5 394
#66	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	13 154	13 374
#67	Pembrolizumab	8 270	8 570
#68	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	3 671	3 753

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#69	lambrolizumab	8 278	8 578
#70	MK3475	51	54
#71	MK-3475	8 278	8 580
#72	"MK 3475"	58	62
#73	SCH900475	0	0
#74	SCH-900475	8 270	8 570
#75	"SCH 900475"	2	2
#76	Keytruda	8 285	8 587
#77	#67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	8 302	8 606
#78	#39 OR #52 OR #66 OR #77	24 107	24 716
#79	#28 AND #78	6 428	6 553
#80	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR(single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR(placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR(random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlledAND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 925 818	1 948 213
#81	#79 AND #80	596	613
#82	#81 Filters: from 2022/6/1 - 3000/12/12	43	x
#83	#81 Filters: from 2023/2/1 - 3000/12/12	x	21
Data przeszukania: 2 lutego 2023 roku			
Data aktualizacji: 13 kwietnia 2023 roku			

Tabela 52.

Własne przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	melanoma AND [embase]/lim	222 428	225 122
#2	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	173 995	176 231
#3	"Malignant Melanoma" AND [embase]/lim	30 905	31 111
#4	"Malignant Melanomas" AND [embase]/lim	3 649	3 662
#5	skin AND [embase]/lim	1 077 185	1 081 549
#6	dermal AND [embase]/lim	74 525	75 279
#7	cutaneous AND [embase]/lim	239 492	241 983
#8	#5 OR #6 OR #7	1 180 666	1 186 828
#9	neoplasm AND [embase]/lim	765 393	769 692
#10	neoplasms AND [embase]/lim	189 568	192 137
#11	cancer AND [embase]/lim	4 457 289	4 510 515
#12	cancers AND [embase]/lim	465 581	473 671

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#13	tumor AND [embase]/lim	2 741 512	2 776 392
#14	tumors AND [embase]/lim	852 921	862 576
#15	tumour AND [embase]/lim	312 910	315 869
#16	tumours AND [embase]/lim	172 609	174 197
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	5 633 088	5 699 509
#18	#8 AND #17	321 556	325 313
#19	"malignant melanomatosis" AND [embase]/lim	3	3
#20	melanocarcinoma AND [embase]/lim	45	45
#21	melanocarcinomas AND [embase]/lim	7	7
#22	naevocarcinoma AND [embase]/lim	7	7
#23	naevocarcinomas AND [embase]/lim	3	3
#24	nevocarcinoma AND [embase]/lim	11	11
#25	nevocarcinomas AND [embase]/lim	3	3
#26	"pigmentary cancer" AND [embase]/lim	0	0
#27	"pigmentary cancers" AND [embase]/lim	0	0
#28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	481 971	487 526
#29	relatlimab AND [embase]/lim	387	421
#30	'relatlimab'/exp AND [embase]/lim	355	381
#31	'relatlimab-rmbw' AND [embase]/lim	2	3
#32	Opdualag AND [embase]/lim	7	10
#33	'bms-986016' AND [embase]/lim	115	116
#34	bms986016 AND [embase]/lim	19	19
#35	'bms 986016' AND [embase]/lim	115	116
#36	'ono-4482' AND [embase]/lim	0	0
#37	ono4482 AND [embase]/lim	0	0
#38	'ono 4482' AND [embase]/lim	0	0
#39	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	401	435
#40	nivolumab AND [embase]/lim	34 259	35 570
#41	'nivolumab'/exp AND [embase]/lim	33 065	34 335
#42	'mdx-1106' AND [embase]/lim	336	337
#43	mdx1106 AND [embase]/lim	36	37
#44	'mdx 1106' AND [embase]/lim	336	337
#45	'ono-4538' AND [embase]/lim	245	245
#46	ono4538 AND [embase]/lim	101	101
#47	'ono 4538' AND [embase]/lim	245	245
#48	'bms-936558' AND [embase]/lim	515	517

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#49	bms936558 AND [embase]/lim	140	140
#50	'bms 936558' AND [embase]/lim	515	517
#51	opdivo AND [embase]/lim	958	970
#52	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	34 290	35 602
#53	ipilimumab AND [embase]/lim	22 831	23 537
#54	'ipilimumab'/exp AND [embase]/lim	22 085	22 774
#55	'mdx-010' AND [embase]/lim	310	310
#56	mdx010 AND [embase]/lim	74	74
#57	'mdx 010' AND [embase]/lim	310	310
#58	'bms-734016' AND [embase]/lim	32	34
#59	bms734016 AND [embase]/lim	5	5
#60	'bms 734016' AND [embase]/lim	32	34
#61	'mdx-ctla-4' AND [embase]/lim	4	4
#62	'mdx ctla 4' AND [embase]/lim	4	4
#63	'moab-ctla-4' AND [embase]/lim	0	0
#64	'moab ctla 4' AND [embase]/lim	0	0
#65	yervoy AND [embase]/lim	933	942
#66	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	22 851	23 557
#67	pembrolizumab AND [embase]/lim	32 991	34 420
#68	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	31 703	33 099
#69	lambrolizumab AND [embase]/lim	100	100
#70	mk3475 AND [embase]/lim	268	271
#71	'mk-3475' AND [embase]/lim	712	721
#72	'mk 3475' AND [embase]/lim	712	721
#73	sch900475 AND [embase]/lim	0	0
#74	'sch-900475' AND [embase]/lim	9	9
#75	'sch 900475' AND [embase]/lim	9	9
#76	keytruda AND [embase]/lim	1 111	1 130
#77	#67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	33 042	34 472
#78	#39 OR #52 OR #66 OR #77	56 454	58 516
#79	#28 AND #78	20 659	21 171

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#80	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 431 438	2 463 321
#81	#79 AND #80	5 066	5 159
#82	#81 AND [01-06-2022]/sd	596	x
#83	#81 AND [01-02-2023]/sd	x	116
Data przeszukania: 2 lutego 2023 roku			
Aktualizacja przeszukania: 13 kwietnia 2023 roku			

Tabela 53.
Własne przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	melanoma	6 540	6 627
#2	"melanoma" [Mesh]	2 344	2 719
#3	"Malignant Melanoma"	895	900
#4	"Malignant Melanomas"	69	69
#5	skin	79 292	80 519
#6	dermal	3 111	3 149
#7	cutaneous	14 822	14 965
#8	#5 OR #6 OR #7	87 025	88 306
#9	neoplasm	32 936	33 720
#10	neoplasms	90 664	91 472
#11	cancer	214 230	217 032
#12	cancers	14 014	14 836
#13	tumor	77 700	78 812
#14	tumors	27 909	28 315
#15	tumour	77 669	78 781
#16	tumours	27 908	28 314
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	254 390	257 628
#18	#8 AND #17	14 376	14 588
#19	"malignant melanomatosis"	0	0
#20	melanocarcinoma	0	0
#21	melanocarcinomas	0	0
#22	naevocarcinoma	1	1
#23	naevocarcinomas	0	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#24	nevocarcinoma	0	0
#25	nevocarcinomas	0	0
#26	"pigmentary cancer"	0	0
#27	"pigmentary cancers"	0	0
#28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	18 186	18 449
#29	relatlimab ^a	53	60
#30	relatlimab-rmbw	0	0
#31	Opdualag	0	0
#32	BMS-986016	25	25
#33	BMS986016	7	7
#34	"BMS 986016"	25	25
#35	ONO-4482	0	0
#36	ONO4482	0	0
#37	"ONO 4482"	0	0
#38	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	60	67
#39	nivolumab	2 678	2 772
#40	"nivolumab" [MeSH]	728	745
#41	MDX-1106	31	32
#42	"MDX 1106"	31	32
#43	MDX1106	35	37
#44	ONO-4538	88	90
#45	"ONO 4538"	88	90
#46	ONO4538	4	5
#47	BMS-936558	170	172
#48	"BMS 936558"	170	172
#49	BMS936558	51	53
#50	Opdivo	147	151
#51	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	2 689	2 783
#52	Ipilimumab	1 706	1 753
#53	"ipilimumab" [MeSH]	362	370
#54	MDX-010	37	38
#55	"MDX 010"	37	38
#56	MDX010	44	45
#57	BMS-734016	77	78
#58	"BMS 734016"	77	78
#59	BMS734016	38	39

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#60	MDX-CTLA-4	6	6
#61	"MDX CTLA 4"	6	7
#62	MOAB-CTLA-4	0	0
#63	"MOAB CTLA 4"	0	0
#64	Yervoy	86	86
#65	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	1 716	1 763
#66	Pembrolizumab ^a	2 681	2 760
#67	lambrolizumab	12	13
#68	MK3475	22	23
#69	MK-3475	399	403
#70	"MK 3475"	399	403
#71	SCH900475	14	14
#72	SCH-900475	6	6
#73	"SCH 900475"	6	6
#74	Keytruda	155	162
#75	#66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	2 690	2 769
#76	#38 OR #51 OR #65 OR #75	5 449	5 614
#77	#28 AND #76	1 359	1 387
#78	#77 with Cochrane Library publication date from Jun 2022 to present	110	x
#79	#77 with Cochrane Library publication date from Jun 2022 to present in Trials	109	x
#80	#77 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present	x	27
#81	#77 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present in Trials	x	26
Data przeszukania: 2 lutego 2023 roku			
Data aktualizacji: 13 kwietnia 2023 roku			

a) Wyszukiwanie słownikowe (MeSH) nie wykazało żadnego wyniku.

A.2.3. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 54.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla interwencji

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Relatlimab	106 (1)	13.04.2023
	Opdualag	4 (0)	
	Nivolumab	3865 (1)	
	Opdivo	11 (0)	
	Ipilimumab	2912 (0)	
	Yervoy	8 (0)	
	Pembrolizumab	4159 (0)	
	Keytruda	25 (0)	
Atezolizumab	1628 (0)		
Tecentriq	10 (0)		
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Relatlimab	27 (1) ^a	13.04.2023
	Opdualag	2 (0)	
	Nivolumab	1319 (1) ^a	
	Opdivo	25 (0)	
	Ipilimumab	634 (0)	
	Yervoy	11 (0)	
	Pembrolizumab	1365 (0)	
	Keytruda	32 (0)	
Atezolizumab	566 (0)		
Tecentriq	13 (0)		
MRF – Melanoma Research Foundation https://melanoma.org/	Relatlimab	3 (0)	13.04.2023
	Opdualag	3 (0)	
	Nivolumab	5 (0)	
	Opdivo	5 (0)	
	Ipilimumab	5 (0)	
	Yervoy	5 (0)	
	Pembrolizumab	5 (0)	
	Keytruda	5 (0)	
Atezolizumab	4 (0)		
Tecentriq	3 (0)		
MWS – Melanoma World Society https://www.melanomaworldsociety.org/	Relatlimab	0 (0)	13.04.2023
	Opdualag	0 (0)	
	Nivolumab	0 (0)	
	Opdivo	0 (0)	
	Ipilimumab	0 (0)	
	Yervoy	0 (0)	
	Pembrolizumab	0 (0)	
	Keytruda	0 (0)	
Atezolizumab	0 (0)		
Tecentriq	0 (0)		
SCF – Skin Cancer Foundation https://www.skincancer.org/	Relatlimab	2 (0)	13.04.2023
	Opdualag	2 (0)	
	Nivolumab	12 (0)	
	Opdivo	10 (0)	
	Ipilimumab	12 (0)	
	Yervoy	11 (0)	
	Pembrolizumab	17 (0)	
	Keytruda	17 (0)	
Atezolizumab	2 (0)		
Tecentriq	2 (0)		
SMR – The Society for Melanoma Research https://www.societymelanomaresearch.org/meetings	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
WCCS 2022 – World Congress on Cancers of The Skin https://www.wccs2022.com/	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023
EADO – European Association of Dermato Oncology https://eado.org/	Relatlimab	0 (0)	13.04.2023
	Opdualag	0 (0)	
	Nivolumab	0 (0)	
	Opdivo	0 (0)	
	Ipilimumab	0 (0)	
	Yervoy	0 (0)	
	Pembrolizumab	0 (0)	
	Keytruda	0 (0)	
ASDR – Australasian Society for Dermatology Research https://www.asdr.org.au/	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023
	Relatlimab	2 (0)	13.04.2023
Opdualag	3 (0)		
Nivolumab	31 (0)		
Opdivo	11 (0)		
Ipilimumab	7 (0)		
Yervoy	4 (0)		
Pembrolizumab	29 (0)		
Keytruda	14 (0)		
Atezolizumab	7 (0)		
Tecentriq	7 (0)		
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Relatlimab	0 (0)	13.04.2023
	Opdualag	0 (0)	
	Nivolumab	0 (0)	
	Opdivo	0 (0)	
	Ipilimumab	0 (0)	
	Yervoy	0 (0)	
	Pembrolizumab	0 (0)	
	Keytruda	0 (0)	
	Atezolizumab	0 (0)	
	Tecentriq	0 (0)	
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Relatlimab	2 (0)	13.04.2023
	Opdualag	0 (0)	
	Nivolumab	106 (2)	
	Opdivo	23 (2)*	
	Ipilimumab	54 (1)	
	Yervoy	7 (1)*	
	Pembrolizumab	133 (1)	
	Keytruda	33 (1)*	
	Atezolizumab	66 (0)	
	Tecentriq	14 (0)	
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Relatlimab	21 (1)	13.04.2023
	Opdualag	20 (1)*	
	Nivolumab	193 (0)	
	Opdivo	107 (0)	
	Ipilimumab	119 (0)	
	Yervoy	40 (0)	
	Pembrolizumab	251 (0)	
	Keytruda	190 (0)	
	Atezolizumab	139 (0)	
	Tecentriq	92 (0)	
FDA https://www.fda.gov/	Relatlimab	21 (1)	13.04.2023
	Opdualag	20 (1)*	
	Nivolumab	193 (0)	
	Opdivo	107 (0)	
	Ipilimumab	119 (0)	
	Yervoy	40 (0)	
	Pembrolizumab	251 (0)	
	Keytruda	190 (0)	
	Atezolizumab	139 (0)	
	Tecentriq	92 (0)	

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
EMA https://www.ema.europa.eu/	Relatlimab	27 (1)	13.04.2023
	Opdualag	11 (1)*	
	Nivolumab	335 (1)	
	Opdivo	208 (1)*	
	Ipilimumab	274 (1)	
	Yervoy	164 (1)*	
	Pembrolizumab	326 (1)	
	Keytruda	189 (1)*	
	Atezolizumab	172 (0)	
Tecentriq	116 (0)		
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	Relatlimab	60 (1)	13.04.2023
	Opdualag	6 (0)	
	Nivolumab	1693 (3)	
	Opdivo	1693 (3)*	
	Ipilimumab	876 (3)	
	Yervoy	876 (3)*	
	Pembrolizumab	2124 (1)	
	Keytruda	2124 (1)*	
	Atezolizumab	790 (1)	
Tecentriq	790 (1)*		
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Relatlimab	25 (1)	13.04.2023
	Opdualag	0 (0)	
	Nivolumab	417 (3)	
	Opdivo	319 (3)*	
	Ipilimumab	232 (3)	
	Yervoy	136 (3)*	
	Pembrolizumab	457 (1)	
	Keytruda	280 (1)*	
	Atezolizumab	228 (1)	
Tecentriq	179 (1)*		
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Strona firmy BMS (https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html)	Relatlimab	9 (0)	13.04.2023
	Opdualag	6 (0)	
	Nivolumab	17 (0)	
	Opdivo	17 (0)	
	Ipilimumab	8 (0)	
	Yervoy	15 (0)	
Strona firmy MSD https://www.msdoncologyclinicaltrials.com/	Przeszukanie ręczne	0	13.04.2023
Strona firmy Roche https://www.roche.com/innovation/process/clinical-trials/	Atezolizumab	97 (0)	13.04.2023
	Tecentriq	198 (0)	

* Te same wyniki zidentyfikowano dla słowa kluczowego odnoszącego się do substancji.

a) Pozycja odnaleziona w ramach przeszukań baz.

A.2.4. Badania wykluczone

Poniżej przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla aktualizacji przeszukania do porównania pośredniego (Tabela 55).

Tabela 55.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Baker 2022	Punkty końcowe	Analiza użyteczności kosztowej do badania CheckMate-067	Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long-Term Overall Survival Data from Checkmate 067	Baker, T.; Johnson, H.; Kotapati, S.; Moshyk, A.; Hamilton, M.; Kurt, M.; Paly, V.F.	PharmacoEconomics - Open. 2022;6:697-710
2.	Hodi 2021	Metodyka	Badanie kliniczne jednoramienne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii NIV+IPI w leczeniu czerniaka	Safety and efficacy of combination nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a North American expanded access program (CheckMate 218)	Hodi, F.S.; Chapman, P.B.; Sznol, M.; Lao, C.D.; Gonzalez, R.; Smylie, M.; Daniels, G.A.; Thompson, J.A.; Kudchadkar, R.; Sharfman, W.; Atkins, M.; Spigel, D.R.; Pavlick, A.; Monzon, J.; Kim, K.B.; Ernst, S.; Khushalani, N.I.; Van Dijck, W.; Lobo, M.; Hogg, D.	Melanoma Research. 2021;31:67-75
3.	Karapetyan 2022	Inne	Badanie RCT II fazy dotyczące porównania terapii NIV+REL vs NIV vs REL w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (badanie w trakcie rekrutacji)	Phase II study of nivolumab (nivo) with relatlimab (rela) in patients (pts) with first-line advanced melanoma: Early on-treatment major pathologic response on biopsy	Karapetyan, L.; Karunamurthy, A.; Cillo, A.; Rohatgi, A.; Massa, R.C.; Gooding, W.E.; Najjar, Y.G.; Davar, D.; Luke, J.J.; Bruno, T.C.; Vignali, D.; Kirkwood, J.M.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
4.	Long 2021	Interwencja	Badanie RCT II fazy dotyczące porównania terapii PEMBR+IPI w różnych schematach dawkowania w 1. linii leczenia czerniaka	Safety and efficacy of combination nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a North American expanded access program (CheckMate 218)	Long, G.V.; Robert, C.; Butler, M.O.; Couture, F.; Carlino, M.S.; Oâ€™Day, S.; Atkinson, V.; Cebon, J.S.; Brown, M.P.; Dalle, S.; Hill, A.G.; Gibney, G.T.; McCune, S.; Menzies, A.M.; Niu, C.; Ibrahim, N.; Moreno, B.H.; Diab, A.	Clinical Cancer Research. 2021;27:5280-5288
5.	Long 2022	Populacja	Analiza badania KEYNOTE-006 dotycząca terapii IPI lub inh bitorem BRAF +/- MEK uprzednio leczonych pacjentów z czerniakiem	Antitumor activity of ipilimumab or BRAF ± MEK inhibition after pembrolizumab treatment in patients with advanced melanoma: analysis from KEYNOTE-006	Long, G.V.; Arance, A.; Mortier, L.; Lorigan, P.; Blank, C.; Mohr, P.; Schachter, J.; Grob, J.-J.; Lotem, M.; Middleton, M.R.; Neyns, B.; Steven, N.; Ribas, A.; Walpole, E.; Carlino, M.S.; Lebbe, C.; Sznoł, M.; Jensen, E.; Le by, M.A.; Ibrahim, N.; Robert, C.	Annals of Oncology. 2022;33:204-215
6.	Olivier 2022	Inne	List edytorski do badania CheckMate-067 (brak wyników innych/nowszych niż w publikacjach już włączonych do analizy klinicznej)	Frontline Dual Checkpoint Inhibition in Metastatic Melanoma over Anti-PD-1 Monotherapy: The Case for a Comparative Randomized Controlled Trial	Olivier, T.; Prasad, V.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:1596-1597
7.	Svane 2022	Inne	Badanie RCT III fazy dotyczące porównania terapii IO102-IO103+PEMBR vs PEMBR w 1. linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka opublikowane wyłącznie w psotaci doniesienie konferencyjnego (badanie w trakcie rekrutacji)	Randomized phase 3 trial of IO102-IO103 plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma.	Svane, I.M.; Nair, S.M.; Puzanov, I.; Robert, C.; Hassel, J.C.; Sandhu, S.; Christiansen, A.V.; Lowery, K.; Pemberton, K.; Hajj, M.A.; Diede, S.J.; Ehmrooth, E.; Eggermont, A.M.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badan

B.1. Charakterystyka badania RELATIVITY-047

RELATIVITY-047

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne II-III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIV+REL vs NIV w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry/błon śluzowych.

Przedmiotem niniejszej analizy jest wyłącznie populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano stratyfikację względem tego parametru (<1% vs ≥1%) oraz zaprezentowano częściowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy:

- 1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 13,2 mies. (zakres: 1,3–33,1; cut-off: 9 marca 2021 roku),
- 2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 19,27 mies. (zakres: 8,7–bd; cut-off: 28 października 2021 roku).*

Projekt badania przewidywał analizę pośrednią po zakończeniu II fazy badania, która miała na celu określenie czy wynik HR dla PFS osiągnął wcześniej określoną wartość 0,8 lub niższą. W związku z osiągnięciem określonej wartości badanie kontynuowano w ramach III fazy.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥12 lat; 2) Zgoda na udział w badaniu; 3) Stan sprawności ECOG 0-1, a w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat wynik k ≥80% w skali Lansky'ego*; 4) Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry/błon śluzowych; 5) Brak wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię (neo)adiuwantową, o ile wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły lub są ustabilizowane: inhibitorami PD-1 lub CTLA-4 z przerwą ≥6 miesięcy pomiędzy ostatnią dawką a nawrotem; interferonem z ostatnią dawką ≥6 tygodni przed randomizacją do badania; schematami zawierającymi inhibitory BRAF lub MEK z przerwą ≥6 miesięcy pomiędzy ostatnią dawką a nawrotem); 6) Mierzalna choroba potwierdzona tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; 7) Pobranie tkanki nowotworowej lub dostępność archiwalnej próbki pobranej w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, w celu wykonania badań oceniających ekspresję PD-L1 oraz LAG-3; 8) Znany status mutacji BRAF V600 lub zgoda na wykonanie badania; 9) Zakończenie radioterapii ≥2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego; 10) Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 24 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 33 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 2) Obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów, tj. >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia); 3) Czerniak błony naczyniowej; 4) Aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (dopuszczalne choroby: cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy wymagająca terapii hormonalnej, zaburzenia skóry nie wymagające leczenia systemowego); 5) Choroby wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub innej terapii immunosupresyjnej w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu; 6) Zapalenie mięśnia sercowego w wywiadzie; 7) Inne ciężkie lub niekontrolowane schorzenia, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na zdolność do przestrzegania protokołu lub zaburzać wyniki badania; 8) Inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 9) Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów anty-PD-1 (z wyjątkiem terapii (neo)adiuwantowej), anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 (z wyjątkiem terapii (neo)adiuwantowej) lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych (z wyjątkiem terapii (neo)adiuwantowej); 10) Wcześniejsza terapia REL lub innym lekiem ukierunkowanym na LAG-3; 11) Wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu, związanej z immunoterapią; 12) Stosowanie preparatów ziołowych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją/rozpoczęciem leczenia; 13) Szczepienie szczepionką żywą lub atenuowaną w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia; 14) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 15) Pozytywny wynik HBV, HCV, HIV; 16) Alergia lub nadwrażliwość na składniki terapii

RELATIVITY-047					
POPULACJA		Populacja ogólna (niezależnie od PD-L1)		Populacja PD-L1 <1%	
		NIV+REL	NIV	NIV+REL	NIV
Liczebność		355	359	209	212
Wiek w latach	Mediana (zakres)	63 (20–94)	62 (21–90)	bd	bd
	Średnia	61,2*	61,2*	bd	bd
Odsetek pacjentów (%)	≥12 i <18 lat	0%*	0%*	bd	bd
	≥18 i <65 lat	53%*	55%*	bd	bd
	≥65 i <75 lat	29%*	29%*	bd	bd
	≥75 i <85 lat	17%*	15%*	bd	bd
	≥85 lat	2%*	2%*	bd	bd
Kobiety (%)		41%	43%	44%**	43%**
Rasa biała (%)		96%*	97%*	bd	bd
Stadium czerniaka (%)	Nieoperacyjny (III)	10%*	6%*	11%**	5%**
	Przerzutowy (IV)	90%*	93%*	90%**	94%**
	Nieznany lub brak danych	0%*	<1%*	0%**	1%**
Wcześniejsza terapia systemowa (%)	Adiuwantowa	9%	7%	bd	bd
	Neoadiuwantowa	1%	<1%	bd	bd
	Nieznana lub inna	0%	1%	bd	bd
Stadium przerzutów (%)	M0	10%	6%	11%**	5%**
	M1	<1%**	1%**	1%**	1%**
	M1a lub b	46%	54%	45%**	51%**
	M1a	22%**	30%**	24%**	27%**
	M1b	24%**	25%**	21%**	24%**
	M1c	43%	35%	44%**	40%**
	M1d	2%	3%	1%**	3%**
Podtyp czerniaka (%)	Czerniak skóry akralny	12%	11%	bd	bd
	Czerniak skóry nieakralny	70%	71%	bd	bd
	Czerniak błon śluzowych	7%	8%	bd	bd
	Inny	12%	10%	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	67%	67%	bd	bd
	1	34%	33%	bd	bd
Poziom LDH	>GGN	37%	36%	37%**	40%**
	>2 x GGN	9%	9%	10%**	10%**
Rozmiar guza w mm ^b , mediana (zakres)		59,0 (10–317)	54,5 (10–548)	bd	bd
Czas od diagnozy czerniaka, mediana (zakres)		1,21 (0,1–42,9)*	1,31 (0–34,1)*	bd	bd
Palenie papierosów (%)	Nigdy	60%	59%	bd	bd
	W przeszłości lub aktualnie	36%	38%	bd	bd
	Nieznane	4%	3%	bd	bd
	Brak danych	<1%	0%	bd	bd

RELATIVITY-047					
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	Tak	2%	4%	bd	bd
	Nie	98%	96%	bd	bd
Liczba miejsc z ≥ 1 zmianą chorobową ^c (%)	1	36%	44%	bd	bd
	2	31%	28%	bd	bd
	≥ 3	32%	24%	bd	bd
Poziom ekspresji LAG-3 (%)	$\geq 1\%$	76%	75%	64%**	61%**
	$< 1\%$	25%	25%	36%**	39%**
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	$\geq 1\%$	41%	41%	0%	0%
	$< 1\%$	59%	59%	100%	100%
	$\geq 5\%$	25%	24%	bd	bd
	$< 5\%$	75%	76%	bd	bd
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	38%	39%	39%**	37%**
	Brak	62%	61%	61%**	63%**
Stadium przerzutów i poziom LDH (%)	M0, M1 i poziom LDH w normie	65%	66%	bd	bd
	M1 i podwyższony poziom LDH	35%	34%	bd	bd
SCHEMAT BADANIA					
Schemat leczenia w grupie NIV + REL	160 mg REL + 480 mg NIV, pojedynczy wlew dożylny trwający 60 min, co 4 tyg. ^d				
Schemat leczenia w grupie NIV	480 mg NIV, pojedynczy wlew dożylny trwający 60 min, co 4 tyg. ^d				
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii z innego powodu lub zgonu. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 56)				
Okres obserwacji	Tabela poniżej (Tabela 56)				
Kointerwencje	W trakcie trwania badania nie dozwolone było stosowanie: leków ukierunkowanych na LAG-3, preparatów ziołowych (używanie marihuany i jej pochodnych w celu leczenia objawów spowodowanych nowotworem było dozwolone po uzyskaniu recepty lub bez recepty w przypadku legalizacji w danym kraju), leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), kortykosteroidów systemowych, innych terapii przeciwnowotworowych (chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii, radioterapii innej niż paliatywna, standardowych lub badanych terapii przeciwnowotworowych). Dopuszczano terapię miejscowymi, doocznymi, dostawowymi, donosowymi lub wziewnymi kortykosteroidami; terapię zastępczą hormonami nadnerczy > 10 mg/dzień prednizonu; krótka (< 3 tygodnie) terapia kortykosteroidami w celu profilaktyki lub terapii chorób nie autoimmunologicznych; terapię paliatywną.				
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami badania nie był dopuszczalny.				
Uwagi	Redukcja lub dostosowanie dawki nie było dopuszczalne. Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone, jeśli w ocenie badacza pacjent osiąga korzyści kliniczne i nie doświadcza nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Nie odnaleziono natomiast informacji czy i ilu pacjentów skorzystało z terapii pomimo progresji choroby.				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A				
Kierunek badania	Prospektywny				
Testowana hipoteza	Superiority				
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • ekspresję LAG-3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), • ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), • obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak), • stadium przerzutów i poziom LDH (M0, M1 i poziom LDH w normie vs M1 i podwyższony poziom LDH) 				

RELATIVITY-047		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyn ki	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania, n (%)	Tabela poniżej (Tabela 56)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Kolumbia, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Norwegia, Polska, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, USA,	
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC wg kryteriów RECIST 1.1.	
Pozostałe punkty końcowe:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza i BIRC, • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza, • Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2), • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas jej trwania (DOR), • Czas wolny od terapii (TFI) i przeżycie wolne od terapii (TFS), • Jakość życia, • Bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu:	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST1.1 • Jakość życia – kwestionariusz FACT-M, EQ-5D-3L, WPAI:GH • Bezpieczeństwo terapii* – NCI CTCAE v. 5.0. 	
KOMENTARZ		
Zgodnie z protokołem do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 12 lat, jednak ostatecznie do badania nie włączono żadnej osoby niepełnoletniej.		
Odpowiedź na leczenie w ocenie BIRC była oceniana po 12 tygodniach terapii, co 8 tygodni aż do 52. tygodnia, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby lub zaprzestania terapii.		

GGN – górna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022. ** Dane pochodzą z raportu FDA 2022.

a) Pediatriańska skala określająca stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Niższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta.

b) Suma średnich wymiarów guza będącego przedmiotem oceny.

c) Dotyczy zarówno zmian będących jak i nie będących przedmiotem oceny (ang. *target and nontarget lesions*).d) Dla pacjentów pediatriańskich o wadze < 40 kg zaplanowano dawkowanie dostosowane do wagi.

e) Bezpieczeństwo terapii oceniano w trakcie trwania badania oraz przez przynajmniej 100 dni po zakończeniu terapii.

Tabela 56.
Dostępne analizy badania RELATIVITY-047

Analiza	Cut-off	Mediana (zakres) okresu leczenia		Mediana (zakres) okresu obserwacji		Utrata z badania	
		NIV + REL	NIV	NIV + REL	NIV	NIV + REL	NIV
IA1	9 marca 2021 roku	Czas trwania terapii: 5,6 mies. (0–31,5)	Czas trwania terapii: 4,9 mies. (0–32,2)	13,2 mies. (1,3–33,1)		Nieotrzymanie terapii: 0/355 (0%)	Nieotrzymanie terapii: 0/359 (0%)
		Czas do zaprzestania terapii (od momentu randomizacji): 8,3 mies. [95% CI: 6,5; 11,0]	Czas do zaprzestania terapii (od momentu randomizacji): 6,5 mies. [95% CI: 5,5; 9,2]			Zaprzestanie terapii ogółem: 237/355 (67%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 129/355 (36%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 63/355 (18%) • decyzja pacjenta: 19/355 (5%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 12/355 (3%) • inne: 7/355 (2%)* • zgon: 2/355 (1%)* • maksymalna korzyść kliniczna: 2/355 (1%)* • wycofanie zgody: 1/355 (<1%)* • brak skuteczności: 1/355 (<1%)* • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/355 (<1%)* 	Zaprzestanie terapii ogółem: 233/359 (65%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 165/359 (46%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 32/359 (9%) • decyzja pacjenta: 12/359 (3%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 14/359 (4%) • inne: 4/359 (1%)* • zgon: 3/359 (1%)* • maksymalna korzyść kliniczna: 1/359 (<1%)* • wycofanie zgody: 2/359 (1%)* • brak skuteczności: 0/359 (0%)* • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 0/359 (0%)*
IA2	28 października 2021 roku	Czas trwania terapii: 8,3 mies. [5,6; 10,3] ^a	Czas trwania terapii: 6,5 mies. [5,0; 7,9]	19,27 mies. (8,7–bd)		Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 118/355 (33%)*. Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 107/355 (30%)* • utrata z okresu obserwacji: 5/355 (1%)* • wycofanie zgody: 4/355 (1%)* • inne: 1/355 (<1%)* • brak informacji: 1/355 (<1%)* 	Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 132/355 (37%)*. Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 118/359 (33%)* • okresu obserwacji: 4/359 (1%)* • wycofanie zgody: 9/359 (3%)* • inne: 0/359 (0%)* • brak informacji: 0/359 (0%)*
		Czas do zaprzestania terapii (od momentu randomizacji): bd	Czas do zaprzestania terapii (od momentu randomizacji): bd			Zaprzestanie terapii ogółem: 269/355 (76%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 146/355 (41%) 	Zaprzestanie terapii ogółem: 267/359 (74%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 183/359 (51%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

a) 95%CI.

B.2. Charakterystyka badania CheckMate-067

CheckMate-067

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIV + IPI vs IPI vs NIV w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry.

Przedmiotem niniejszej analizy jest wyłącznie populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, zastosowano stratyfikację względem tego parametru, jednak dla innego punktu odcięcia (<5% vs ≥5%). W ramach analiz w podgrupach zaprezentowano częściowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

W ramach badania przeprowadzono 9 analiz:

- 1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 12,2–12,5 mies. (cut-off: 17 lutego 2015 roku),
- 2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (cut-off: listopad 2015 roku),
- 3. analiza (IA3): mediana okresu obserwacji wynosiła: min. 18 mies. (cut-off: bd),
- 4. analiza (IA4): mediana okresu obserwacji wynosiła: 38 mies. vs 35,7 mies. vs 18,6 mies. (cut-off: 24 maja 2017 roku),
- 5. analiza (IA5): mediana okresu obserwacji wynosiła: 46,9 mies. (IQR: 10,9–51,8) vs 36 mies. (IQR: 10,5–51,4) vs 18,6 mies. (IQR: 7,6–49,5; cut-off: 10 maja 2018 roku),
- 6. analiza (IA6): mediana okresu obserwacji wynosiła: 54,6 mies. vs 36 mies. vs 18,6 mies. (cut-off: 2 lipca 2019 roku),
- 7. analiza (IA7): mediana okresu obserwacji wynosiła: 63,3 mies. (cut-off: bd),
- 8. analiza (IA8): mediana okresu obserwacji wynosiła: 57,5 mies. vs 36 mies. vs 18,6 mies. (cut-off: 19 października 2020 roku),
- 9. analiza (IA9): mediana okresu obserwacji wynosiła: min. 7,5 roku (cut-off: bd).

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥18 lat; 2) Zgoda na udział w badaniu, stosowanie i przestrzeganie schematów leczenia, wizyt i badań; 3) Stan sprawności ECOG 0-1; 4) Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry; 5) Brak wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię (neo)adiuwantową, o ile wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły lub są ustabilizowane; 6) Mierzalna choroba potwierdzona tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; 7) Pobranie tkanki nowotworowej lub dostępność wyników ekspresji PD-L1; 8) Znany status mutacji BRAF V600 lub zgoda na wykonanie badania; 9) Zakończenie radioterapii ≥2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego; 10) Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 23 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 31 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 2) Obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 8 tygodni po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów, tj. >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia); 3) Czerniak błony naczyniowej; 4) Aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (dopuszczalne choroby: bielactwo nabyte, cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy wymagająca terapii hormonalnej, łuszczyca nie wymagająca leczenia systemowego); 5) Choroby wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub innej terapii immunosupresyjnej w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu (dopuszczalne leczenie wziewnymi lub miejscowymi sterydami lub terapia zastępcza hormonami nadnerczy w dawce >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów przy braku obecności choroby aktywnej); 6) Udział w badaniu III fazy dla IPI; 7) Ciężkie lub niekontrolowane schorzenia, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na zdolność do przestrzegania protokołu lub zaburzać wyniki badania; 8) Inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 9) Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych; 10) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 11) Pozytywny wynik HBV, HCV, HIV; 12) Alergia na składniki terapii lub ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne; 13) Więźniowie i osoby pozbawione wolności w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. z powodu choroby zakaźnej)

POPULACJA		NIV + IPI	NIV	IPI
Liczebność		314	316	315
Wiek w latach	Mediana	61*	60*	62*
	Średnia (zakres)	59 (18–88)	59 (25–90)	61 (18–89)
Odsetek pacjentów (%)	<65 lat	59%	63%	58%
	≥65 i <75 lat	30%	25%	28%
	≥75 lat	11%	12%	14%

CheckMate-067			
Kobiety (%)		34%	36%
Rasa biała (%)		99%*	98%*
Stadium czerniaka (%)	Nieoperacyjny (III)	5%*	8%*
	Przerzutowy (IV)	95%*	92%*
Wcześniejsza terapia (%)	Adiuwantowa	22%	23%
	Neoadiuwantowa	1%	<1%
Stadium przerzutów (%)	M1c	58%	58%
	M0, M1a lub M1b	42%	42%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	73%	75%
	1	26%	24%
	2	0%	<1%
	Brak danych	<1%	0%
Poziom LDH (%)	≤GGN	63%	62%
	>GGN	36%	35%
	≤2 x GGN	88%	86%
	>2 x GGN	12%	12%
	Brak danych	<1%	3%
Palenie papierosów (%)	Tak	44%	42%
	Nie	51%	54%
	Nieznane	5%	4%
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	Tak	4%	3%
	Nie	96%	97%
Liczba miejsc z ≥1 zmianą chorobową (%)	1	29%	26%
	2	32%	34%
	3	20%	22%
	4	13%	12%
	≥5	6%	6%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	≥1%	49%	54%
	<1%	39%	37%
	≥5%	22%	25%
	<5%	67%	66%
	Brak danych	11%	9%
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	32%	32%
	Brak	68%	68%

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia	Pierwsze 4 dawki:		
	<ul style="list-style-type: none"> • NIV: 1 mg/kg mc. co 3. tyg. (wlew dożylny trwający 60 min.) • IPI: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 90 min.) 	<ul style="list-style-type: none"> • NIV: 3 mg/kg mc. co 2 tyg. (wlew dożylny trwający 60 min.) • PLC odpowiadające IPI 	<ul style="list-style-type: none"> • IPI: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 90 min.) – 4 dawki • PLC odpowiadające NIV (wlew dożylny)
	Kolejne dawki:		
	<ul style="list-style-type: none"> • NIV: 3 mg/kg mc. co 2 tyg. (wlew dożylny trwający 60 min.) 		

CheckMate-067		
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przerwania terapii. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 57)	
Okres obserwacji	Tabela poniżej (Tabela 57)	
Kointerwencje	W trakcie trwania badania nie dozwolone było stosowanie: leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), kortykosteroidów systemowych w dawce >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), innych terapii przeciwnowotworowych (chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii, radioterapii innej niż paliatywna, standardowych lub badanych terapii przeciwnowotworowych). Dopuszczano terapię miejscowymi, doocznymi, dostawowymi, donosowymi lub wziewnymi kortykosteroidami; terapię zastępczą hormonami nadnerczy >10 mg/dzień prednizonu; krótka terapia kortykosteroidami w celu profilaktyki lub terapii chorób nie autoimmunologicznych.	
Cross-over pacjentów	Brak informacji o dopuszczaniu <i>cross-over</i> .	
Uwagi	Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone, jeśli w ocenie badacza pacjent osiąga korzyści kliniczne i nie doświadcza nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Terapia pomimo progresji choroby: NIV + IPI: 46/314 (15%) NIV: 81/316 926%) IPI: 92/315 (29%)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Kierunek badania	Prospektywny	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • ekspresję PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$), • obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak), • stadium przerzutów (M0, M1a lub M1b vs M1c) 	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania, n (%)	Tabela poniżej (Tabela 58)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Australia, Austria, Belgia, Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Irlandia, Izrael, Włochy, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1. • Przeżycie całkowite (OS) 	

CheckMate-067**Pozostałe punkty końcowe:**

- Przeżycie całkowite (OS),
- Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza,
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas jej trwania (DOR),
- Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2),
- Czas wolny od terapii (TFI),
- Ocena ekspresji PD-L1,
- Jakość życia,
- Bezpieczeństwo terapii

Metody oceny stosowane w badaniu:

- PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST1.1
- Jakość życia – kwestionariusz EQ-5D-3L, EORTC QLQ C-30
- Bezpieczeństwo terapii – NCI CTCAE v. 4.0.

KOMENTARZ

Odpowiedź na leczenie była oceniana po 12 tygodniach terapii, co 6 tygodni aż do 49. tygodnia, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby lub zaprzestania terapii.

Aktualne zarejestrowane dawkowanie NIV w skojarzeniu z IPI lub w monoterapii:

- NIV w skojarzeniu z IPI: 1 mg/kg mc. co 3 tyg. (pierwsze 4 dawki), a następnie 240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.
- NIV w monoterapii: 240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.

Dawkowanie w badaniu rejestracyjnym nieznacznie się różni od aktualnie zarejestrowanego. Zastosowanie stałej dawki niezależnie od wagi pacjenta jest wygodniejsze dla chorego i uważa się, że wiąże się z zachowaniem podobnej skuteczności i bezpieczeństwa [73].

GGN – górna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

Tabela 57.
Dostępne analizy badania CheckMate-067 – okres leczenia i okres obserwacji

Analiza	Cut-off	Mediana (IQR) okresu leczenia			Mediana (IQR) okresu obserwacji		
		NIV + IPI	NIV	IPI	NIV + IPI	NIV	IPI
IA1	17 lutego 2015 roku	bd	bd	bd	12,2–12,5 mies. (bd)		
		Mediana (zakres) dawki NIV: 4 (1–94)	Mediana (zakres) dawki NIV: 15 (1–94)	Mediana (zakres) dawki IPI: 4 (1–4)			
		Mediana (zakres) dawki IPI: 4 (1–4)					
IA2	listopad 2015 roku	bd	bd	bd		bd	
IA3	bd	bd	bd	bd		Min. 18 mies.	
IA4	24 maja 2017 roku	bd	bd	bd	38 mies. (bd)	35,7 mies. (bd)	18,6 mies. (bd)
		Mediana (zakres) dawki NIV: 4 (1–39)	Mediana (zakres) dawki NIV: 15 (1–38)	Mediana (zakres) dawki IPI: 4 (1–4)			
		Mediana (zakres) dawki IPI: 4 (1–4)					
IA5	10 maja 2018 roku	bd	bd	bd	46,9 mies. (10,9–51,8)	36 mies. (10,5–51,4)	18,6 mies. (7,6–49,5)
		Mediana (IQR) dawki NIV: 4 (2–32)	Mediana (IQR) dawki NIV: 15 (6–54)	Mediana (IQR) dawki IPI: 4 (3–4)			
		Mediana (IQR) dawki IPI: 4 (2–4)					
IA6	2 lipca 2019 roku	3,6 mies. (zakres: 0–57)	7,6 mies. (zakres: 0–62,9)	3,7 mies. (zakres: 0–49,9)	54,6 mies. (bd)	36 mies. (bd)	18,6 mies. (bd)
IA7	bd	bd	bd	bd		63,3 mies. (bd)	
IA8	19 października 2020 roku	3,6 mies. (zakres: 0–80,1)	8,6 mies. (zakres: 0–79,8)	3,7 mies. (zakres: 0–49,9)	57,5 mies. (bd)	36 mies. (bd)	18,6 mies. (bd)
IA9	bd	bd	bd	bd		Min. 7,5 roku	

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

Tabela 58.
Dostępne analizy badania CheckMate-067 – utrata z badania

Analiza	Cut-off	Utrata z badania		
		NIV + IPI	NIV	IPI
IA1	17 lutego 2015 roku*	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/314 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 220/313 (70%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 69/313 (22%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 120/313 (38%) • zgon: 4/313 (1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 12/313 (4%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 5/313 (2%) • wycofanie zgody: 3/313 (1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 2/313 (1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • nie spełnianie kryteriów włączenia: 1/313 (<1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 3/316 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 196/313 (63%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 154/313 (49%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 27/313 (9%) • zgon: 1/313 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 5/313 (2%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 5/313 (2%) • utrata z okresu obserwacji: 1/313 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 2/313 (1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 4/315 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 261/311 (84%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 202/311 (65%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 47/311 (15%) • zgon: 1/311 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 4/311 (1%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 4/311 (1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/311 (<1%)
		IA2	listopad 2015 roku	bd
IA3	bd	bd	bd	bd
IA4	24 maja 2017 roku	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/314 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 288/313 (92%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 90/313 (29%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 131/313 (42%) • zgon: 4/313 (1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 18/313 (6%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 24/313 (8%) • wycofanie zgody: 3/313 (1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 12/313 (4%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • nie spełnianie kryteriów włączenia: 1/313 (<1%) • inne: 4/313 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 3/316 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 265/313 (85%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 174/313 (56%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 42/313 (13%) • zgon: 1/313 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 8/313 (3%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 24/313 (8%) • utrata z okresu obserwacji: 1/313 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 12/313 (4%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • inne: 2/313 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 4/315 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 304/311 (97%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 224/311 (72%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 52/311 (17%) • zgon: 1/311 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 6/311 (2%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 13/311 (4%) • wycofanie zgody: 1/311 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 3/311 (1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/311 (<1%) • inne: 2/311 (1%)
		IA4	24 maja 2017 roku	bd

Analiza	Cut-off	Utrata z badania		
		NIV + IPI	NIV	IPI
IA5	10 maja 2018 roku	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/314 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 295/313 (94%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 90/313 (29%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 134/313 (43%) • zgon: 4/313 (1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 19/313 (6%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 27/313 (9%) • wycofanie zgody: 3/313 (1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 13/313 (4%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • nie spełnianie kryteriów włączenia: 1/313 (<1%) • inne: 3/313 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 3/316 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 280/313 (89%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 177/313 (57%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 44/313 (14%) • zgon: 1/313 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 8/313 (3%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 29/313 (9%) • utrata z okresu obserwacji: 1/313 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 16/313 (5%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • inne: 3/313 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 4/315 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 311/311 (100%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 224/311 (72%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 52/311(17%) • zgon: 1/311 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 6/311 (2%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 13/311 (4%) • wycofanie zgody: 1/311 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 4/311 (1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/311 (<1%) • powody administracyjne: 6/311 (2%) • inne: 3/311 (1%)
		IA6	2 lipca 2019 roku	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/314 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 301/313 (96%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 90/313 (29%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 139/313 (44%) • zgon: 4/313 (1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 18/313 (6%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 27/313 (9%) • wycofanie zgody: 3/313 (1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 15/313 (5%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • nie spełnianie kryteriów włączenia: 1/313 (<1%) • inne: 3/313 (1%)
IA7	bd			bd

Analiza	Cut-off	Utrata z badania		
		NIV + IPI	NIV	IPI
IA8	19 październ ka 2020 roku	Nieotrzymanie terapii: 1/314 (<1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 306/313 (98%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 91/313 (29%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 139/313 (44%) • zgon: 4/313 (1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 18/313 (6%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 30/313 (10%) • wycofanie zgody: 3/313 (1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 16/313 (5%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • nie spełnianie kryteriów włączenia: 1/313 (<1%) • inne: 3/313 (1%) 	Nieotrzymanie terapii: 3/316 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 305/313 (97%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 180/313 (58%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 49/313 (16%) • zgon: 1/313 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 8/313 (3%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 39/313 (12%) • wycofanie zgody: 2/313 (1%) • utrata z okresu obserwacji: 1/313 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 21/313 (7%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/313 (<1%) • inne: 3/313 (1%) 	Nieotrzymanie terapii: 4/315 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 311/311 (100%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 224/311 (72%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 52/311 (17%) • zgon: 1/311 (<1%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 6/311 (2%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 13/311 (4%) • wycofanie zgody: 1/311 (<1%) • maksymalna korzyść kliniczna: 4/311 (1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (<i>compliance</i>): 1/311 (<1%) • powody administracyjne: 6/311 (2%) • inne: 3/311 (1%)
		IA9	bd	bd

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

B.3. Charakterystyka badania CheckMate-069

CheckMate-069

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne II fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIV + IPI vs IPI w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry.

Przedmiotem niniejszej analizy jest wyłącznie populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W ramach analiz w podgrupach zaprezentowano częściowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

W ramach badania przeprowadzono 4 analizy:

- 1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 7,6 mies. (zakres: 0–10,3) vs 7 mies. (zakres: 1,3–10,2; cut-off: lipiec 2014 roku),
- 2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: min. 11 mies. (cut-off: 30 stycznia 2015 roku),
- 3. analiza (IA3): mediana okresu obserwacji wynosiła: min. 18 mies. (cut-off: sierpień 2015 roku),
- 4. analiza (IA4): mediana okresu obserwacji wynosiła: 24,5 mies. (IQR: 9,1–25,7; cut-off: 29 lutego 2016 roku).

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥18 lat; 2) Zgoda na udział w badaniu, stosowanie i przestrzeganie schematów leczenia, wizyt i badań; 3) Stan sprawności ECOG 0-1; 4) Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry; 5) Brak wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię (neo)adiuwantową, która została ukończona ≥6 tyg. przed pierwszą dawką, o ile wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły lub są ustabilizowane; 6) Mierzalna choroba potwierdzona tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; 7) Pobranie tkanki nowotworowej w celu analizy biomarkerów; 8) Znany status mutacji BRAF V600; 9) Zakończenie radioterapii ≥2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego; 10) Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 23 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 31 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 2) Obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 8 tygodni po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów, tj. >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia); 3) Czerniak błony naczyniowej; 4) Aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (dopuszczalne choroby: bielactwo nabyte, cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy wymagająca terapii hormonalnej, łuszczyca nie wymagająca leczenia systemowego); 5) Choroby wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub innej terapii immunosupresyjnej w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu (dopuszczalne leczenie wziewnymi lub miejscowymi sterydami lub terapia zastępcza hormonami nadnerczy w dawce >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów przy braku obecności choroby aktywnej); 6) Udział w badaniu randomizowanym dla IPI; 7) Ciężkie lub niekontrolowane schorzenia, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na zdolność do przestrzegania protokołu lub zaburzać wyniki badania; 8) Inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 9) Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych; 10) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 11) Pozytywny wynik HBV, HCV, HIV; 12) Alergia na składniki terapii lub ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne; 13) Więźniowie i osoby pozbawione wolności w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. z powodu choroby zakaźnej)

POPULACJA		NIV + IPI	IPI
Liczebność		95	47
Wiek w latach	Mediana (zakres)	64 (27–87)	67 (31–80)
Kobiety (%)		34%	32%
Stadium czerniaka (%)	Nieoperacyjny (III)	11%	19%
	Przerzutowy (IV)	89%	81%
Stadium przerzutów (%)	M0	8%	11%
	M1a	16%	17%
	M1b	28%	26%
	M1c	46%	45%
Brak danych		1%	2%

CheckMate-069			
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	83%	79%
	1	15%	21%
	≥2	2%	0%
Poziom LDH (%)	≤GGN	74%	77%
	>GGN	25%	23%
	≤2 x GGN	93%	98%
	>2 x GGN	6%	2%
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	Tak	4%	0%
	Nie	95%	100%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	≥1%	47%	bd
	<1%	37%	bd
	≥5%	25%	23%
	<5%	59%	57%
	Brak danych	16%	19%
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	24%	21%
	Brak	76%	79%

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia	<p>Pierwsze 4 dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 1 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 60 min), • IPI: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 90 min; 30min po zakończeniu wlewu NIV) <p>Kolejne dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 3 mg/kg mc. co 2 tyg. (wlew dożylny trwający 60 min) 	<p>Pierwsze 4 dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 90 min; 30min po zakończeniu wlewu PLC) • PLC odpowiadające NIV <p>Kolejne dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 3 mg/kg mc. co 2 tyg. (wlew dożylny trwający 60 min)
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii, ciąży lub zakończenia badania przez sponsora. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 59)	
Okres obserwacji	Tabela poniżej (Tabela 59)	
Kointerwencje	W trakcie trwania badania nie dozwolone było stosowanie: leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), kortykosteroidów systemowych w dawce >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), innych terapii przeciwnowotworowych (chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii, radioterapii innej niż paliatywna, standardowych lub badanych terapii przeciwnowotworowych). Dopuszczano terapię miejscowymi, doocznymi, dostawowymi, donosowymi lub wziewnymi kortykosteroidami; hormonalną terapię zastępczą >10 mg/dzień prednizonu; krótka terapia kortykosteroidami w celu profilaktyki lub terapii chorób nie autoimmunologicznych.	
Cross-over pacjentów	Pacjenci z ramienia IPI, u których wystąpiła progresja choroby, mieli możliwość otrzymania terapii NIV: 27/47 (57%) pacjentów z ramienia IPI otrzymało terapię NIV	
Uwagi	Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone, jeśli w ocenie badacza pacjent osiąga korzyści kliniczne i nie doświadcza nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Nie odnaleziono natomiast informacji czy i ilu pacjentów skorzystało z terapii pomimo progresji choroby.	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A
Kierunek badania	Prospektywny
Testowana hipoteza	Superiority

CheckMate-069		
Randomizacja	TAK, randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania, n (%)	Tabela poniżej (Tabela 59)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Francja, Stany Zjednoczone	
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1. w populacji pacjentów bez obecnej mutacji BRAF V600^a 	
Pozostałe punkty końcowe:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza w populacji pacjentów z obecną mutacją BRAF V600, • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza, • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas jej trwania (DOR), • Jakość życia, • Bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu:	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1 • Jakość życia – kwestionariusz EQ-5D, EORTC QLQ C-30 • Bezpieczeństwo terapii – NCI CTCAE v. 4.0. 	
KOMENTARZ		
<p>I-rzędowy punkt końcowy był ograniczony do populacji pacjentów bez obecnej mutacji BRAF V600, ponieważ w momencie rekrutacji do badania, opcje terapeutyczne dla tej populacji były ograniczone i jedynie IPI wykazywał korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego udowodnioną w badaniu klinicznym.</p> <p>Odpowiedź na leczenie była oceniana po 12 tygodniach terapii, co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby lub zaprzestania terapii.</p> <p>Aktualne zarejestrowane dawkowanie NIV w skojarzeniu z IPI: 1 mg/kg mc. co 3 tyg. (pierwsze 4 dawki), a następnie 240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.</p> <p>Dawkowanie w badaniu rejestracyjnym nieznacznie się różni od aktualnie zarejestrowanego. Zastosowanie stałej dawki niezależnie od wagi pacjenta jest wygodniejsze dla chorego i uważa się, że wiąże się z zachowaniem podobnej skuteczności i bezpieczeństwa [73].</p>		

GGN – górna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

Tabela 59.
Dostępne analizy badania CheckMate-069

Analiza	Cut-off	Mediana (IQR) okresu leczenia		Mediana (IQR) okresu obserwacji		Utrata z badania	
		NIV + IPI	IPI	NIV + IPI	IPI	NIV + IPI	IPI
IA1	lipiec 2014 roku	bd	bd	7,6 mies. (zakres: 0–10,3)	7 mies. (zakres: 1,3–10,2)	bd	bd
IA2	30 stycznia 2015 roku	bd 59% pacjentów otrzymało ≥4 dawki NIV 57% pacjentów otrzymało ≥4 dawki IPI	bd 70% pacjentów otrzymało ≥4 dawki IPI	Min. 11 mies.		Nieotrzymanie terapii: 1/95 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 72/94 (77%). Przyczyny: • progresja choroby: 15/94 (16%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 42/94 (45%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 7/94 (7%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 3/94 (3%) • wycofanie zgody: 1/94 (1%) • inne: 2/94 (2%) • brak danych: 2/94 (2%)	Nieotrzymanie terapii: 1/47 (2%) Zaprzestanie terapii ogółem: 32/46 (70%). Przyczyny: • progresja choroby: 17/46 (37%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 10/46 (22%) • zgon: 1/46 (2%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 1/46 (2%) • wycofanie zgody: 2/46 (4%) • brak danych: 1/46 (2%)
IA3	sierpień 2015 roku	bd	bd	Min. 18 mies.		bd	bd
IA4	29 lutego 2016 roku	bd Mediana (IQR) dawki NIV: 4 (2–15) Mediana (IQR) dawki IPI: 4 (2–4)	bd Mediana (IQR) dawki IPI: 4 (3–4)	24,5 mies. (9,1–25,7)		Nieotrzymanie terapii: 1/95 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 81/94 (86%). Przyczyny: • progresja choroby: 17/94 (18%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 46/94 (49%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 6/94 (6%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 7/94 (7%) • wycofanie zgody: 1/94 (1%) • inne: 3/94 (3%) • brak danych: 1/94 (1%)	Nieotrzymanie terapii: 1/47 (2%) Zaprzestanie terapii ogółem: 40/46 (87%). Przyczyny: • progresja choroby: 19/46 (41%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 10/46 (22%) • zgon: 1/46 (2%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 3/46 (7%) • prośba pacjenta o zaprzestanie terapii: 2/46 (4%) • wycofanie zgody: 1/46 (2%) • inne: 3/46 (7%) • brak danych: 1/46 (2%)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

B.4. Charakterystyka badania CheckMate-511

CheckMate-511

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne IIIb/IV fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone). Badanie składało się z 2 etapów: pierwszy etap był podwójnie zaślepiony i obejmował pierwsze 4 dawki terapii, następnie po trwającej 6 tyg. przerwie pacjenci kontynuowali terapię w ramach drugiego niezaselepionego etapu. Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIV + IPI w różnych schematach dawkowania: NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3 w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry.

Przedmiotem niniejszej analizy jest wyłącznie populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, zastosowano stratyfikację względem tego parametru, jednak dla innego punktu odcięcia (<5% vs ≥5%). W ramach analiz w podgrupach zaprezentowano częściowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <5%.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy:

- 1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 18,8 mies. vs 18,6 mies. (cut-off: 1 czerwca 2018 roku),
- 2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 44,4 mies. vs 43,9 mies. (cut-off: bd).

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥18 lat; 2) Zgoda na udział w badaniu, stosowanie i przestrzeganie schematów leczenia, wizyt i badań; 3) Stan sprawności ECOG 0-1; 4) Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry; 5) Brak wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię (neo)adiuwantową, która została ukończona ≥6 tyg. przed pierwszą dawką, o ile wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły lub są ustabilizowane; 6) Mierzalna choroba potwierdzona tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; 7) Pobranie tkanki nowotworowej w celu analizy biomarkerów (poziom ekspresji PD-L1) lub dostępność tych wyników; 8) Znany status mutacji BRAF V600; 9) Zakończenie radioterapii ≥2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego; 10) Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 5 mies. od przyjęcia ostatniej dawki) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 7 mies. od przyjęcia ostatniej dawki)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 2) Obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 8 tygodni po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów, tj. >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia); 3) Czerniak błony naczyniowej; 4) Aktywna, znana lub podejrzana choroba autoimmunologiczna (dopuszczalne choroby: cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy wymagająca terapii hormonalnej, bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie nie wymagająca leczenia systemowego); 5) Choroby wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub innej terapii immunosupresyjnej w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu (dopuszczalne leczenie wziewnymi lub miejscowymi sterydami lub terapia zastępcza hormonami nadnerczy w dawce >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów przy braku obecności choroby aktywnej); 6) Śródmiąższowa choroba płuc, objawowa lub mogąca zaburzać wykrywanie lub postępowanie w przypadku podejrzenia toksyczności płucnej związanej z lekiem; 7) Ciężkie lub niekontrolowane schorzenia, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na zdolność do przestrzegania protokołu lub zaburzać wyniki badania; 8) Inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 9) Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anti-CD37, anti-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych; 10) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 11) Pozytywny wynik HBV, HCV, HIV; 12) Alergia lub nadwrażliwość na składniki terapii; 13) Więźniowie i osoby pozbawione wolności w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. z powodu choroby zakaźnej)

POPULACJA		NIV3 + IPI1	NIV1 + IPI3
Liczebność		180	178
Wiek w latach	Mediana (zakres)	58,5 (19–85)	58,5 (26–85)
	<65 lat	64%	67%
	≥65 i <75 lat	27%	24%
Odsetek pacjentów (%)	≥75 lat	9%	8%
	Kobiety (%)	42%	43%
Stadium czerniaka (%)	Nieoperacyjny (III)	bd	bd
	Przerzutowy (IV)	bd	bd
Stadium przerzutów (%)	M0, M1a, M1b	43%	43%
	M1c	57%	57%

CheckMate-511			
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	72%	75%
	1	28%	24%
	≥2	0%	1%
Poziom LDH (%)	≤GGN	57%	64%
	>GGN	43%	36%
	≤2 x GGN	87%	92%
	>2 x GGN	13%	8%
	Brak danych	1%	0%
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	Tak	2%	3%
	Nie	98%	97%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	≥1%	bd	bd
	<1%	bd	bd
	≥5%	33%	34%
	<5%	67%	66%
	Brak danych	1%	1%
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	43%	41%
	Brak	48%	51%
	Brak danych	9%	8%

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia	<p>Pierwsze 4 dawki (podwójnie zaślepiena faza badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min), • IPI: 1 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min; 30 min po wlewie NIV) <p>Kolejne dawki (otwarta faza badania, 6 tyg. po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 480 mg co 4 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min.) 	<p>Pierwsze 4 dawki (podwójnie zaślepiena faza badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 1 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min), • IPI: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min; 30 min po wlewie NIV) <p>Kolejne dawki (otwarta faza badania, 6 tyg. po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV: 480 mg co 4 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min.)
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 60)	
Okres obserwacji	Tabela poniżej (Tabela 60)	
Kointerwencje	W trakcie trwania badania nie dozwolone było stosowanie: leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), kortykosteroidów systemowych (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), innych terapii przeciwnowotworowych (chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii, radioterapii innej niż paliatywna, standardowych lub badanych terapii przeciwnowotworowych). Dopuszczano terapię miejscowymi, doocznymi, dostawowymi, donosowymi lub wziewnymi kortykosteroidami; hormonalną terapię zastępczą >10 mg/dzień prednizonu; krótką terapię kortykosteroidami w celu profilaktyki lub terapii chorób nie autoimmunologicznych.	
Cross-over pacjentów	Brak informacji o dopuszczaniu <i>cross-over</i> .	
Uwagi	Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności było dozwolone, jeśli w ocenie badacza pacjent osiąga korzyści kliniczne. Nie odnaleziono natomiast informacji czy i ilu pacjentów skorzystało z terapii pomimo progresji choroby.	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A
Kierunek badania	Prospektywny

CheckMate-511		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • ekspresję PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$), • stadium przerzutów (M0, M1a lub M1b vs M1c) 	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania, n (%)	Tabela poniżej (Tabela 60)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Australia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	• Bezpieczeństwo terapii (AE stopnia 3–5.)	
Pozostałe punkty końcowe:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza, • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza, • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas jej trwania (DOR), • Jakość życia, • Bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu:	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST1.1 • Jakość życia – kwestionariusz EQ-5D, EORTC QLQ C-30 • Bezpieczeństwo terapii – NCI CTCAE v. 4.0. 	
KOMENTARZ		
Odpowiedź na leczenie była oceniana po 12 tygodniach terapii, co 8 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby lub zaprzestania terapii.		

GGN – górna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

Tabela 60.
Dostępne analizy badania CheckMate-511

Analiza	Cut-off	Mediana (IQR) okresu leczenia		Mediana (IQR) okresu obserwacji		Utrata z badania	
		NIV3 + IPI1	NIV1 + IPI3	NIV3 + IPI1	NIV1 + IPI3	NIV3 + IPI1	NIV1 + IPI3
IA1	1 czerwca 2018 roku	Pierwszy etap ^a : 4,4 mies. (bd)	Pierwszy etap ^a : 2,3 mies. (bd)	18,8 mies.	18,6 mies.	Nieotrzymanie terapii: 0/180 (0%)	Nieotrzymanie terapii: 0/178 (0%)
		Drugi etap ^a : 14,7 mies.	Drugi etap ^a : 14,7 mies.			Zaprzestanie terapii ogółem: 61/180 (34%). Przyczyny: • progresja choroby: 21/180 (12%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 31/180 (17%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 7/180 (4%) • prośba o zaprzestanie terapii: 1/180 (<1%) • wycofanie zgody: 1/180 (<1%)	Zaprzestanie terapii ogółem: 78/178 (44%). Przyczyny: • progresja choroby: 21/178 (12%) • zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem: 50/178 (28%) • zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem: 3/178 (2%) • prośba o zaprzestanie terapii: 2/178 (1%) • wycofanie zgody: 2/178 (1%)
IA2	bd	bd	bd	44,4 mies.	43,9 mies.	bd	bd

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

a) Pierwszy etap był podwójnie zaślepiiony i obejmował pierwsze 4 dawki terapii, następnie po trwającej 6 tyg. przerwie pacjenci kontynuowali terapię w ramach drugiego niezślepionego etapu.

B.5. Charakterystyka badania KEYNOTE-006

KEYNOTE-006

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR vs IPI w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry. Terapia PEMBR stosowana była w 2 różnych schematach dawkowania (taka sama dawka co 2 lub co 3 tyg.).

Przedmiotem niniejszej analizy jest wyłącznie populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, zastosowano stratyfikację względem tego parametru (<1% vs ≥1%). W ramach analiz w podgrupach zaprezentowano częściowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

W ramach badania przeprowadzono 6 analiz:

- 1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 7,9 mies. (zakres: 6,1–11,5; cut-off: 3 września 2014 roku / 3 marca 2015 roku),
- 2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 22,9 mies. (cut-off: 3 grudnia 2015 roku),
- 3. analiza (IA3): mediana okresu obserwacji wynosiła: 33,9 mies. (cut-off: 3 listopada 2016 roku),
- 4. analiza (IA4): mediana okresu obserwacji wynosiła: 57,7 (IQR: 56,7–59,2; cut-off: 3 grudnia 2018 roku),
- 5. analiza (IA5): mediana okresu obserwacji wynosiła: 66,7 mies. vs 66,9 mies. (cut-off: 31 lipca 2019 roku),
- 6. analiza (IA6): mediana okresu obserwacji wynosiła: 85,3 mies. (zakres: 0,03–90,8; cut-off: 19 kwietnia 2021 roku).

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥18 lat; 2) Zgoda na udział w badaniu; 3) Stan sprawności ECOG 0-1; 4) Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry; 5) Brak lub 1 linia wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię (neo)adiuwantową); 6) Mierzalna choroba potwierdzona tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; 7) Pobranie lub dostępność archiwalnej tkanki nowotworowej w celu analizy biomarkerów (poziom ekspresji PD-L1); 8) Znany status mutacji BRAF V600 (pacjenci z obecną mutacją BRAF muszą najpierw otrzymać terapię inhibitorem BRAF, a następnie mogą zostać włączeni do badania w ramach 2. linii leczenia); 9) Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 120 dni od przyjęcia ostatniej dawki) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 120 dni od przyjęcia ostatniej dawki)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie trwania badania oraz mężczyźni planujący zostać ojcami; 2) Terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, leczenie biologiczne) w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia badaniu lub nieustępujące zdarzenia niepożądane stopnia ≥1. z powodu terapii przeciwnowotworowej >4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 3) Udział w innym badaniu klinicznym aktualnie lub w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 4) Oczekiwana konieczność innej formy systemowej lub miejscowej terapii przeciwnowotworowej w trakcie trwania badania; 5) Wymagane leczenie systemowymi kortykosteroidami w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub inna forma terapii immunosupresyjnej; 6) Inne nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 7) Obecność aktywnych przerzutów do OUN i/lub opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z uprzednio leczonymi przerzutami, które były stabilne bez śladów progresji w badaniu rezonansem magnetycznym ≥4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu); 8) Ciężka nadwrażliwość na leczenie z wykorzystaniem innej przeciwciała monoklonalnego; 9) Czerniak błony naczyniowej lub gałki ocznej; 10) Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem IPI, inhibitorów anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4; 11) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 12) Aktywna choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie lub zaburzenie wymagające systemowych sterydów lub leków immunosupresyjnych (dopuszczano chorych z bielactwem nabytym, kontrolowaną dziecięcą astmą lub atopią; wymagających okresowego stosowania leków rozszerzających oskrzela lub miejscowych iniekcji sterydów lub zastępczej terapii hormonalnej z powodu niedoczynności tarczycy); 13) Pacjenci z aktywną infekcją wymagający terapii systemowej; 14) Pozytywny wyn k HBV, HCV, HIV; 15) Schorzenie, terapia lub nieprawidłowości w wyn kach badań laboratoryjnych, aktualnie lub w wywiadzie, które w opinii badacza mogą wpływać na udział pacjenta w badaniu, zaburzać wyniki badania lub powodują, że udział w badaniu nie jest najlepszą opcją dla pacjenta; 16) Znana choroba psychiatryczna lub nadużywanie substancji, które mogą wpłynąć na kooperację z pacjentem; 17) Regularne spożywanie nielegalnych leków w momencie podpisania zgody na udział w badaniu lub nadużywanie substancji, w tym a alkoholu, w ciągu ostatniego roku

POPULACJA		Populacja ogólna (niezależnie od PD-L1)		Populacja PD-L1 <1%	
		PEMBR ^a	IPI	PEMBR ^a	IPI
Liczebność		556	278	103	47
Wiek w latach	Mediana (zakres)	62 (IQR: 51–71)	62 (IQR: 51–69)	60,3 (25–84)	62 (29–86)
Kobiety (%)		40%	42%	43%	45%

KEYNOTE-006					
Stadium przerzutów (%)	M0	3%	5%	bd	bd
	M1	2%	2%	bd	bd
	M1a	10%	11%	bd	bd
	M1b	19%	19%	bd	bd
	M1c	66%	64%	65%	60%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	69%	68%	65%	62%
	1	31%	32%	35%	38%
Poziom LDH (%)	≤GGN	66%	64%	bd	bd
	>GGN	32%	33%	39%	32%
	Brak danych	1%	3%	bd	bd
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	Tak	9%	10%	7%	0%
	Nie	90%	89%	93%	100%
	Brak danych	1%	<1%	0%	0%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	≥1%	80%	81%	0%	0%
	<1%	19%	17%	100%	100%
	≥5%	bd	bd	bd	bd
	<5%	bd	bd	bd	bd
	Brak danych	1%	2%	0%	0%
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	35%	39%	35%	49%
	Brak	64%	61%	bd	bd
	Brak danych	1%	<1%	bd	bd
Linia wcześniejszej terapii systemowej (%)	Brak	59%	57%	55%	60%
	(Neo)adiuwantowa	8%	8%	15%	17%
	1. linii	34% ^b	35%	45%	40%
	2. linii	<1%	0%	0%	0%
Rodzaj wcześniejszej terapii systemowej (%)	Chemioterapia	14%	10%	18%	4%
	Immunoterapia	3%	4%	4%	0%
	Inhibitory BRAF ± MEK	17%	20%	22%	36%
SCHEMAT BADANIA					
Schemat leczenia w grupie PEMBR	<ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: 10 mg/kg mc. co 2 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min) lub • PEMBR: 10 mg/kg mc. co 3 tyg. (wlew dożylny trwający 30 min) 				
Schemat leczenia w grupie IPI	<ul style="list-style-type: none"> • IPI: 3 mg/kg mc. co 3 tyg. (4 dawki, wlew dożylny trwający 90 minut) 				
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody, upływu 24 mies. terapii lub otrzymania 4 dawek (dotyczy wyłącznie IPI). Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 62)				
Okres obserwacji	Tabela poniżej (Tabela 62)				
Kointerwencje	W trakcie trwania badania nie dozwolone było stosowanie: leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), kortykosteroidów (z wyjątkiem leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem), innych terapii przeciwnowotworowych (chemioterapii, terapii biologicznej), radioterapii, żywych szczepionek w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leczenia w badaniu i w trakcie trwania badania. Dopuszczano wszystkie terapie, które w ocenie badacza były dopuszczalne i niezbędne dla dobra pacjenta.				
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami badania nie był dopuszczalny.				

KEYNOTE-006		
Uwagi	Brak informacji dotyczącej możliwości kontynuowania terapii pomimo progresji choroby	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Kierunek badania	Prospektywny	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), • aktualną linię leczenia (1. vs 2.) • ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) 	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak; ocena PFS oraz ORR dokonywana przez BIRC	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania, n (%)	Tabela poniżej (Tabela 62)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Australia, Austria, Belgia, Kanada, Chile, Kolumbia, Francja, Niemcy, Izrael, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme LLC	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	• Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC	
Pozostałe punkty końcowe:	• Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie BIRC, • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • Jakość życia, • Bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu:	• PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST1.1 • Jakość życia – kwestionariusz EQ-5D, EORTC QLQ C-30 • Bezpieczeństwo terapii – NCI CTCAE v. 4.0.	
KOMENTARZ		
Odpowiedź na leczenie była oceniana po 12 tygodniach terapii, a następnie co 6 tygodni aż do progresji choroby lub zaprzestania terapii.		
Aktualne zarejestrowane dawkowanie PEMBR w monoterapii: 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg co 6 tyg.		
Dawkowanie w badaniu rejestracyjnym nieznacznie się różni od aktualnie zarejestrowanego. Zastosowanie stałej dawki niezależnie od wagi pacjenta jest wygodniejsze dla chorego i uważa się, że wiąże się z zachowaniem podobnej skuteczności i bezpieczeństwa [74].		

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

a) W badaniu KEYNOTE-006 pacjenci otrzymywali terapię PEMBR w ramach 2 różnych schematów, w których PEMBR podawany był w takiej samej dawce co 2 lub co 3 tyg. Charakterystyka i wyniki badania dostępne są łącznie, dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali PEMBR lub w podziale w zależności od schematu dawkowania.

b) Ponadto 1 pacjent otrzymał uprzednio 2 linie leczenia.

Tabela 61.
Charakterystyka pacjentów leczonych w badaniu KEYNOTE-006 w ramach 1. linii leczenia

POPULACJA		PEMBR	IPI
Liczebność		368	181
Wiek w latach	Mediana (zakres)	64,5 (18–89)	63 (18–88)
Kobiety, n (%)		151 (41)	78 (43)
Stadium przerzutów, n (%)	M0	bd	bd
	M1	bd	bd
	M1a	bd	bd
	M1b	bd	bd
	M1c	235 (64)	112 (62)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	256 (70)	123 (68)
	1	112 (30)	58 (32)
Poziom LDH	≤GGN	111 (30)	62 (34)
	>GGN	bd	bd
	Brak danych	bd	bd
Przerzuty do mózgu w wywiadzie, n (%)	Tak	25 (7)	14 (8)
	Nie	339 (92)	167 (92)
	Brak danych	4 (1)	0 (0)
Poziom ekspresji PD-L1	≥1%	306 (83)	152 (84)
	<1%	57 (16)	28 (16)
	Brak danych	5 (1)	1 (1)
Status mutacji BRAF	Obecna	98 (27)	47 (26)
	Brak	bd	bd
	Brak danych	bd	bd
Linia wcześniejszej terapii systemowej (%)	Brak		
	(Neo)adiuwantowa	42 (11)	23 (13)
	I linii	0 (0)	0 (0)
	II linii	0 (0)	0 (0)
Rodzaj wcześniejszej terapii systemowej (%)	Chemioterapia	0 (0)	0 (0)
	Immunoterapia	0 (0)	0 (0)
	Inhibitory BRAF ± MEK	0 (0)	0 (0)

Tabela 62.
Dostępne analizy badania KEYNOTE-006

Analiza	Cut-off	Mediana (IQR) okresu leczenia		Mediana (zakres) okresu obserwacji		Utrata z badania		
		PEMBR	IPI	PEMBR	IPI	PEMBR co 2 tyg.	PEMBR co 3 tyg.	IPI
IA1	3 września 2014 roku / 3 marca 2015 roku	PEMBR co 2 tyg.: 164 dni ^a ;	50 dni ^a	7,9 mies. (6,1–11,5)	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/279 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 150/278 (54%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 111/278 (40%) • zdarzenie niepożądane: 20/278 (7%) • zgon: 2/278 (1%) • decyzja badacza: 3/278 (1%) • wycofanie zgody: 10/278 (4%) • inne: 4/278 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 0/277 (0%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 152/277 (55%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 103/277 (37%) • zdarzenie niepożądane: 29/277 (10%) • zgon: 1/277 (<1%) • całkowita odpowiedź na leczenie: 1/277 (<1%) • decyzja badacza: 5/277 (2%) • wycofanie zgody: 8/277 (3%) • inne: 5/277 (2%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 22/278 (79%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 100/256 (39%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 41/256 (16%) • zdarzenie niepożądane: 37/256 (14%) • zgon: 6/256 (2%) • decyzja badacza: 4/256 (2%) • wycofanie zgody: 7/256 (3%) • inne: 5/256 (2%) 	
		PEMBR co 3 tyg.: 151 dni ^a						
IA2	3 grudnia 2015 roku	bd	bd	22,9 mies. (bd)	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/279 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 201/278 (72%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 147/278 (53%) • zdarzenie niepożądane: 29/278 (10%) • zgon: 2/278 (1%) • całkowita odpowiedź na leczenie: 2/278 (1%) • inne: 21/278 (8%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 0/277 (0%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 213/277 (77%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 139/277 (50%) • zdarzenie niepożądane: 45/277 (16%) • zgon: 1/277 (<1%) • całkowita odpowiedź na leczenie: 5/277 (2%) • inne: 23/277 (8%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 22/278 (79%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 110/256 (43%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 46/256 (18%) • zdarzenie niepożądane: 35/256 (14%) • zgon: 5/256 (2%) • inne: 24/256 (10%) 	
		bd						
IA3	3 listopada 2016 roku	bd	bd	33,9 mies. (bd)	bd	bd	bd	bd

Analiza	Cut-off	Mediana (IQR) okresu leczenia		Mediana (zakres) okresu obserwacji		Utrata z badania		
		PEMBR	IPI	PEMBR	IPI	PEMBR co 2 tyg.	PEMBR co 3 tyg.	IPI
IA4	3 grudnia 2018 roku	6 mies. (2,8–20,3)	2,1 mies. (1,4–2,1)	57,7 (IQR: 56,7–59,2)	<p>Nieotrzymanie terapii: 1/279 (<1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 210/278 (76%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 129/278 (46%) • zdarzenie niepożądane: 33/278 (12%) • zgon: 3/278 (1%) • całkowita odpowiedź na leczenie: 1/278 (<1%) • decyzja badacza: 25/278 (9%) • ciąża: 1/278 (<1%) • naruszenie protokołu: 1/278 (<1%) • wycofanie zgody: 15/278 (5%) • inne: 2/278 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 0/277 (0%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 220/277 (79%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 122/277 (44%) • zdarzenie niepożądane: 48/277 (17%) • zgon: 2/277 (1%) • całkowita odpowiedź na leczenie: 1/277 (<1%) • decyzja badacza: 30/277 (11%) • naruszenie protokołu: 1/277 (<1%) • utrata z okresu obserwacji: 1/277 (<1%) • nie stosowanie się pacjenta do zaleceń (compliance): 1/277 (<1%) • wycofanie zgody: 12/277 (4%) • inne: 2/277 (1%) 	<p>Nieotrzymanie terapii: 22/278 (79%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 101/256 (39%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 34/256 (13%) • zdarzenie niepożądane: 35/256 (14%) • zgon: 5/256 (2%) • decyzja badacza: 15/256 (6%) • naruszenie protokołu: 1/256 (<1%) • utrata z okresu obserwacji: 1/256 (<1%) • wycofanie zgody: 7/256 (3%) • inne: 3/256 (1%) 	
								bd
IA6	19 kwietnia 2021 roku	bd	bd	85,3 mies. (0,03–90,8)	bd	bd	bd	bd

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

a) Czas ekspozycji na lek

B.6. Charakterystyka badania IMspire-170

IMspire-170

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie przedwcześnie zakończone ze względu na wyniki analizy korzyści i ryzyka). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo COB + ATZ vs PEMBR w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry.

Przedmiotem niniejszej analizy jest wyłącznie populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, zastosowano stratyfikację względem tego parametru (<1% vs ≥1%). W ramach analiz w podgrupach zaprezentowano częściowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

W ramach badania przeprowadzono 1 analizę (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 7,1 mies. (IQR: 4,8–9,9) vs 7,2 mies. (IQR: 4,9–10,1; cut-off: 15 kwietnia 2019 roku).

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) Wiek ≥18 lat; 2) Zgoda na udział w badaniu, stosowanie i przestrzeganie schematów leczenia, wizyt i badań oraz raportowania wyników jakości życia; 3) Stan sprawności ECOG 0-1; 4) Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry; 5) Brak wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię adiuwantową interferonem-alfa, interleukiną-2, szczepienia – jeśli została zakończona ≥28 dni przed rozpoczęciem badania, IPI – jeśli została zakończona ≥90 dni przed rozpoczęciem badania, terapię ziołami – jeśli została zakończona ≥7 dni przed rozpoczęciem badania; 6) Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; 7) Pobranie tkanki nowotworowej lub dostępność archiwalnej (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 8) Potwierdzony brak mutacji BRAF V600; 9) Przewidywana długość życia ≥3 mies.; 10) Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 3 mies. od przyjęcia ostatniej dawki COB/ 5 mies. od przyjęcia ostatniej dawki ATZ/PEMBR) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 3 mies. od przyjęcia ostatniej dawki COB)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie trwania badania; 2) Obecność aktywnych lub nieleczonych przerzutów do OUN (dopuszczalne włączenie chorych z leczonymi i nie objawowymi przerzutami pod warunkiem: mierzalnej i możliwej do oceny choroby poza OUN; braku przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia lub w obrębie 10 mm od nerwów wzrokowych i skrzyżowania wzrokowego; brak historii lub śladów krwotoku śródczaszkowego lub krwotoku do rdzenia kręgowego; brak śladów istotnego klinicznie obrzęku naczyńpochodnego; brak terapii kortykosteroidami przez ≥2 tyg. (dopuszczalne leki przeciwdrgawkowe w stabilnych dawkach), brak śladów klinicznej i radiologicznej progresji choroby w OUN przez ≥3 tyg. od radioterapii lub leczenia chirurgicznego; 3) Czerniak błony naczyniowej; 4) Brak zdolności do polykania leków; 5) Zaburzenia wchłaniania, które mogą wpłynąć na absorpcję doustnie stosowanych leków; 6) Stosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed randomizacją lub przewidywane zapotrzebowanie na taką szczepionkę w trakcie trwania badania; 7) Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym chemioterapia, immunoterapia (w tym anti-PD-1 lub anti-PD-L1) i terapia hormonalna, w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) Stosowanie leków immunosupresyjnych i immunomodulujących (włączając, ale nie ograniczając się do: prednizonu, cyklofosfamidu, azatiopryny, metotreksatu, talidomidu, anti-TNF – w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; interferonu, interleukiny-2 – w ciągu 28 dni lub 5-krotnego okresu półtrwania przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 9) Ciężkie schorzenia lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki bezpieczeństwa i uniemożliwiać ukończenie badania; 10) Ciężka nadwrażliwość na składki terapii; 11) Poważna operacja lub radioterapia w ciągu 21 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub przewidywana potrzeba takiej procedury w trakcie trwania badania; 12) Niekontrolowany ból związany z nowotworem; 13) Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające wielokrotnego drenażu >1 raz na 28 dni; 14) Niestabilna dławica piersiowa, nowo rozpoznana dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 mies., zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub aktualna niewydolność serca sklasyfikowane jako klasa II lub wyższa według NYHA; 15) LVEF poniżej normy lub <50%; słabo kontrolowane nadciśnienie, nieprawidłowy wynik EKG (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 16) Pozytywny wyn k HBV, HCV, HIV, gruźlica, poważna infekcja w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, objawy klinicznie istotnej infekcji w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, leczenie doustnymi lub dożylnymi antybiotykami w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 17) Znane czynniki ryzyka toksyczności związanej z oczami (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); 18) Inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 19) Krwotok lub krwawienie ≥3. stopnia w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 20) Udar, odwracalny neurologiczny defekt niedokrwienny, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 21) Spożywanie jedzenia, suplementów lub leków, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami lub inh bitorami CYP3A4 w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu i w trakcie trwania badania

POPULCJA		COB + ATZ	PEMBR
Liczebność		222	224
Wiek w latach	Mediana (IQR)	66 (54–73)	66 (55–73)
Odsetek pacjentów w wieku ≥65 lat (%)		54%	55%
Kobiety (%)		42%	37%
Wcześniejsza terapia (%)	Adiuwantowa	19%	23%
	Systemowa	12%	12%

IMspire-170			
Stadium czerniaka (%)	Nieoperacyjny (III)	11%	8%
	Przerzutowy (IV)	89%	92%
Stadium przerzutów (%)	M0, M1a, M1b	58%	58%
	M1c	39%	39%
	Mx	4%	2%
	Brak danych	0%	<1%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	73%	75%
	1	26%	21%
	2	1%	1%
	Brak danych	2%	4%
Poziom LDH >GGN (%)		25%	25%
Przerzuty do mózgu w wywiadzie (%)	Tak	2%	4%
	Nie	98%	96%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	≥1%	68%	68%
	<1%	32%	32%
	≥5%	bd	bd
	<5%	bd	bd
Status mutacji BRAF (%)	Obecna	0%	0%
	Brak	100%	100%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia	28-dniowy cykl leczenia: • COB: 60 mg raz dziennie w dniach 1-21. (doustnie) • PEMBR: 200 mg co 3 tyg. • ATZ: 840 mg, w dniach 1. i 15.)		
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, utraty korzyści klinicznej, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu, ciąży lub wycofania zgody. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 63)		
Okres obserwacji	Tabela poniżej (Tabela 63)	Tabela poniżej (Tabela 63)	
Kointerwencje	W trakcie trwania badania nie dozwolone było stosowanie: leków immunosupresyjnych i immunomodulujących (włączając, ale nie ograniczając się do: cyklofosfamid, azatiopryny, metotreksatu, talidomidu, ipilimumabu, interferonu, interleukiny-2), żywych, atenuowanych szczepionek (4 tyg. przed rozpoczęciem trwania badania, w trakcie trwania badania i 5 mies. po ostatniej dawce ATZ), innych terapii przeciwnowotworowych (włączając, ale nie ograniczając się do: chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii, radioterapii innej niż paliatywna, ziółolecznictwa), innych terapii badanych (28 dni lub 5-krotny okres półtrwania przed rozpoczęciem badania i w trakcie trwania badania). Dopuszczano terapię hormonalną agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę w leczeniu raka prostaty, doustną antykoncepcję, zastępczą terapię hormonalną, profilaktyczną lub terapeutyczne stosowanie antykoagulantów, radioterapię paliatywną, nieaktywne szczepionki przeciwko wirusowi grypy tyko w sezonie występowania zakażeń na grype, megestrol stosowany jako stymulant apetytu, wziewne kortykosteroidy w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mineralokortykoidy.		
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami badania nie był dopuszczalny.		
Uwagi	Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone, jeśli w ocenie badacza pacjent osiąga korzyści kliniczne. Nie odnaleziono natomiast informacji czy i ilu pacjentów skorzystało z terapii pomimo progresji choroby.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Kierunek badania	Prospektywny		

IMspire-170		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa vs Australia lub Nowa Zelandia lub inne), • poziom LDH (\leqGGN vs $>$GGN), • ekspresję PD-L1 (\geq1% vs $<$1%). 	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	Brak	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania, n (%)	Tabela poniżej (Tabela 63)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Lokalizacja badania	Australia, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Korea, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	
Sponsor badania	Hoffmann-La Roche	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC wg kryteriów RECIST 1.1. 	
Pozostałe punkty końcowe:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie BIRC i badacza, • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza, • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • Jakość życia, • Farmakokinetyka, • Immunogeniczność, • Bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu:	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1 • Jakość życia - EORTC QLQ-C30 • Bezpieczeństwo terapii – NCI CTCAE v. 4.0. 	
KOMENTARZ		
Odpowiedź na leczenie była oceniana co 8 tygodni przez 80 tygodni, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby (potwierdzonej po 4–8 tygodniach) lub zaprzestania terapii.		

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

Tabela 63.
Dostępne analizy badania IMspire-170

Analiza	Cut-off	Mediana (IQR) okresu leczenia		Mediana (IQR) okresu obserwacji		Utrata z badania	
		COB + ATZ	PEMBR	COB + ATZ	PEMBR	COB + ATZ	PEMBR
IA1	15 kwietnia 2019 roku	COB: 4 mies. (1,6–7,1) ATZ: 4 mies. (1,9–7,1)	PEMBR: 5 mies. (2,2–8,3)	7,1 mies. (4,8–9,9)	7,2 mies. (4,9–10,1)	Nieotrzymanie terapii: 2/222 (1%)	Nieotrzymanie terapii: 8/224 (4%)
						Zaprzestanie terapii ogółem: 153/220 (70%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 102/220 (46%) • zdarzenie niepożądane: 28/220 (13%) • wycofanie zgody: 8/220 (4%) • zgon: 7/220 (3%) • pogorszenie objawów: 4/220 (2%) • decyzja badacza: 3/220 (1%) • inne: 1/220 (<1%) 	Zaprzestanie terapii ogółem: 118/216 (55%). Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 86/216 (40%) • zdarzenie niepożądane: 10/216 (5%) • wycofanie zgody: 7/216 (3%) • zgon: 9/216 (4%) • pogorszenie objawów: 3/216 (1%) • decyzja badacza: 1/216 (<1%) • naruszenie protokołu: 1/216 (<1%) • utrata z okresu obserwacji: 1/216 (<1%)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

B.7. Ocena wiarygodności badan

Tabela 64.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RELATIVITY-047 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RELATIVITY-047
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV + REL
Komparator:	NIV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,75 [0,62; 0,92]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 65.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-067 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate-067
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV + IPI, NIV Komparator: IPI
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	NIV + IPI vs IPI: HR [95% CI] = 0,42 [0,31; 0,57] NIV vs IPI: HR [95% CI] = 0,57 [0,43; 0,76]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 66.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-069 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate-069
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV + IPI
Komparator:	IPI
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza wg k mutacji BRAF V600
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	NIV + IPI vs IPI: OR [95%CI] = 12,96 [3,91; 54,49]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 67.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-511 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate-511
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV3 + IPI1
Komparator:	NIV1 + IPI3
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: Bezpieczeństwo terapii (AE stopnia 3–5.)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3: Różnica [95% CI] = -14,4 [-24,5; -4,3]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 68.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-006 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	PEMBR (co 2 tyg.; co 3 tyg.)
Komparator:	IPI
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC wg kryteriów RECIST 1.1.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PEMBR co 2 tyg. vs IPI: HR = 0,58 [0,46; 0,72] PEMBR co 3 tyg. vs IPI: HR = 0,58 [0,47; 0,72]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 69.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IMspire-170 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IMspire-170
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	COB + ATZ
Komparator:	PEMBR
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC wg kryteriów RECIST 1.1.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	COB + ATZ vs PEMBR: HR [95% CI] = 1,15 [0,88; 1,50]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 70.
Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego RCT na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji						
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	T	T	T	T	T	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	<p>Randomizacja blokowa z użyciem IRT w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresję LAG-3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), • ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), • obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak), • stadium przerzutów i poziom LDH (M0, M1 i poziom LDH w normie vs M1 i podwyższony poziom LDH) 	<p>Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków z użyciem IVRS w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresję PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$), • obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak), • stadium przerzutów (M0, M1a lub M1b vs M1c) 	<p>Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków z użyciem IVRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność mutacji BRAF V600 (obecna vs brak).</p>	<p>Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków z użyciem IRT w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresję PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$), • stadium przerzutów (M0, M1a lub M1b vs M1c) 	<p>Randomizacja centralna z użyciem IVRS w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), • aktualną linię leczenia (1. vs 2.) • ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) 	<p>Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków z użyciem IVRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa vs Australia lub Nowa Zelandia lub inne), • poziom LDH (\leqGGN vs $>$GGN), • ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$).
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	N	N	N	N	N
Ocena ryzyka błędu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)						
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	N	N	N	N	T	T
	Badanie zaślepienie (pacjent, badacz,	Badanie zaślepienie (pacjent, badacz,	Badanie zaślepienie (pacjent, badacz,	Pierwszy etap badania był zaślepienie (pacjent, badacz,	Badanie otwarte	Badanie otwarte

Pytania	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	personel medyczny, osoba oceniająca wyniki)	personel medyczny, osoba oceniająca wyniki)	personel medyczny, osoba oceniająca wyniki)	personel medyczny, osoba oceniająca wyniki) Drugi etap badania, w którym pacjenci otrzymywali taką samą interwencję był otwarty		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND	ND	ND	N	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)

Pytania	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ocena ryzyka błędu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach						
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T Analiza ITT (wszyscy pacjenci)	T Analiza ITT (wszyscy pacjenci)	T Analiza ITT (wszyscy pacjenci)	T Analiza ITT (wszyscy pacjenci)	T Analiza ITT (wszyscy pacjenci)	T Analiza ITT (wszyscy pacjenci)
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ocena ryzyka błędu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Pytania	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego						
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	N Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	N Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1.	N Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1. w populacji pacjentów bez obecnej mutacji BRAF V600	N Bezpieczeństwo terapii (AE stopnia 3–5.)	N Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC wg kryteriów RECIST 1.1.	N Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BIRC wg kryteriów RECIST 1.1.
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	N Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiona	N Badacz był zaślepiony	N Badacz był zaślepiony	N W pierwszym etapie badacz i pacjent byli zaślepieni; w drugim etapie badanie było otwarte (wszyscy pacjenci otrzymywali tę samą interwencję)	N Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiona	N Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiona
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ocena ryzyka błędu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Pytania	RELATIVITY-047	CheckMate-067	CheckMate-069	CheckMate-511	KEYNOTE-006	IMspire-170
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku						
	T	T	T	T	T	T
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasiepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...						
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	N	N	N	N	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Poprawnie zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Brak selekcji wyników	Poprawnie zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Brak selekcji wyników	Poprawnie zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Brak selekcji wyników	Poprawnie zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Brak selekcji wyników	Poprawnie zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Brak selekcji wyników	Poprawnie zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Brak selekcji wyników
Ocena ryzyka błędu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

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

IRT – technologia interaktywnych odpowiedzi (ang. *interactive response technology*), IVRS –system interaktywnych odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice response system*)

Aneks C. Wyniki analizy klinicznej

C.1. RELATIVITY-047 – analizy w podgrupach

C.1.1. Progresja choroby

Analiza w podgrupach dla PFS w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (<1% vs ≥1%) wykazała brak interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów. Wartość p dla interakcji wynosiła odpowiednio dla dwóch okresów obserwacji 0,085 oraz 0,083 i była blisko granicy poziomu istotności statystycznej ($p \leq 0,05$). Warto zwrócić uwagę, że w populacji pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 ≥1% mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w obu ramionach badania były porównywane (15,74 mies. vs 14,72 mies.) i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do oceny PFS, w przeciwieństwie do wyników uzyskanych wśród pacjentów z PD-L1 <1%, stanowiących populację docelową raportu HTA (Tabela 71, Wykres 12, Wykres 13).

Tabela 71.

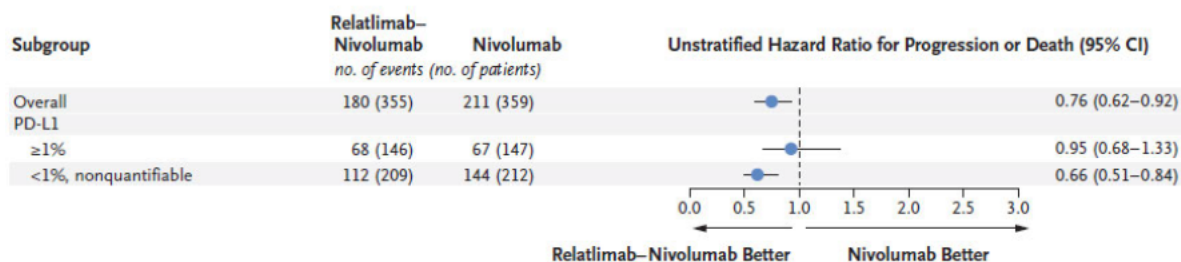
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Populacja	NIV d+ REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.						
Ogółem	355	10,12 mies. [6,37; 15,7]	359	4,63 mies. [3,38; 5,62]	0,76 [0,62; 0,92]	x
PD-L1 <1%	209	6,37 mies. [4,60; 11,83]*	212	2,92 mies. [2,79; 4,50]*	0,66 [0,51; 0,84]	0,085
PD-L1 ≥1%	146	15,74 mies. [10,09; 25,79]*	147	14,72 mies. [5,09; NR]*	0,95 [0,68; 1,33]	
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.						
Ogółem	355	10,22 mies. [6,51; 14,75]*	359	4,63 mies. [3,48; 6,44]*	0,78 [0,64; 0,94]	x
PD-L1 <1%	209*	6,67 mies. [4,67; 11,99]*	212*	2,96 mies. [2,79; 4,50]*	0,68 [0,53; 0,86]	0,083
PD-L1 ≥1%	146*	15,74 mies. [10,12; 28,45]*	147*	14,72 mies. [5,36; 22,97]*	0,96 [0,70; 1,31]	

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Wykres 12.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (IA1)

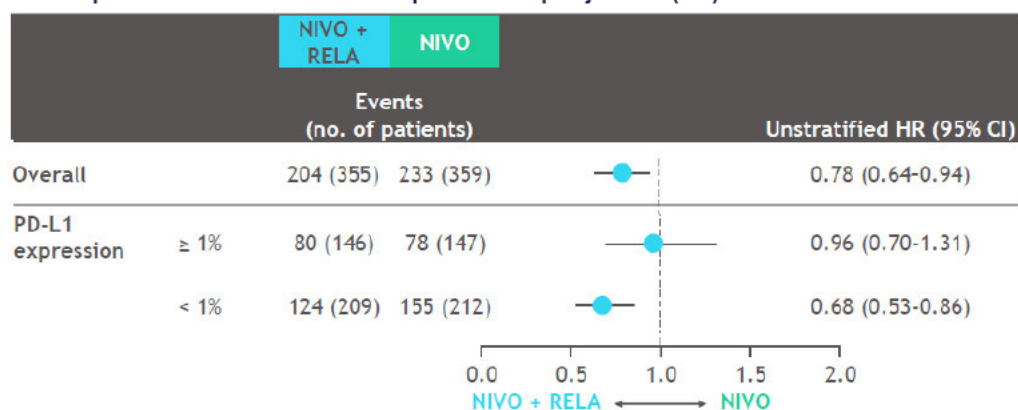


Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Źródło grafiki: Tawbi 2022a [23].

Wykres 13.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (IA2)



Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: Long 2022 [19].

C.1.2. Przeżycie całkowite

Podobnie jak w przypadku analizy przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza warstwowa w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (<1% vs ≥1%) dla przeżycia całkowitego również nie wykazała interakcji pomiędzy podgrupami (Tabela 72, Wykres 14).

Tabela 72.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Populacja	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	355	NR [34,20 mies.; NR]*	359	34,10 mies. [25,23; NR]*	0,80 [0,64; 1,01]	x
PD-L1 <1%	209	NR [27,43 mies.; NR]*	212	27,04 mies. [17,12; NR]*	0,78 [0,59; 1,04]	0,764
PD-L1 ≥1%	146	NR [NR; NR]*	147	NR [31,97 mies.; NR]*	0,84 [0,57; 1,24]	

Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Wykres 14.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

	Nivo+Rela FDC			Nivolumab			Unstratified HR (95% CI)
	N	No (%) events	mOS (95% CI)	N	No (%) events	mOS (95% CI)	
Overall	355	137 (38.6)	NA (34.2,NA)	359	160 (44.6)	34.1 (25.2,NA)	0.81 (0.64,1.01)
PD-L1 at baseline							
≥ 1%	146	48 (32.9)	NA (NA,NA)	147	56 (38.1)	NA (32,NA)	0.84 (0.57,1.24)
< 1%/Non-quantifiable	209	89 (42.6)	NA (27.4,NA)	212	104 (49.1)	27 (17.1,NA)	0.78 (0.59,1.04)

Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: raport FDA 2022 [27].

C.1.3. Odpowiedź na leczenie

Analiza warstwowa dla odpowiedzi na leczenie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (<1% vs ≥1%) nie wykazała interakcji pomiędzy podgrupami. Warto natomiast wspomnieć, że wśród chorych z PD-L1 <1% przewaga terapii NIV + REL nad monoterapią NIV w odniesieniu do wyników ogólnej odpowiedzi na leczenie była istotna statystycznie, podczas gdy wśród pacjentów z PD-L1 ≥1% wyniki nie były znamienne statystycznie (Tabela 73, Wykres 15).

Tabela 73.

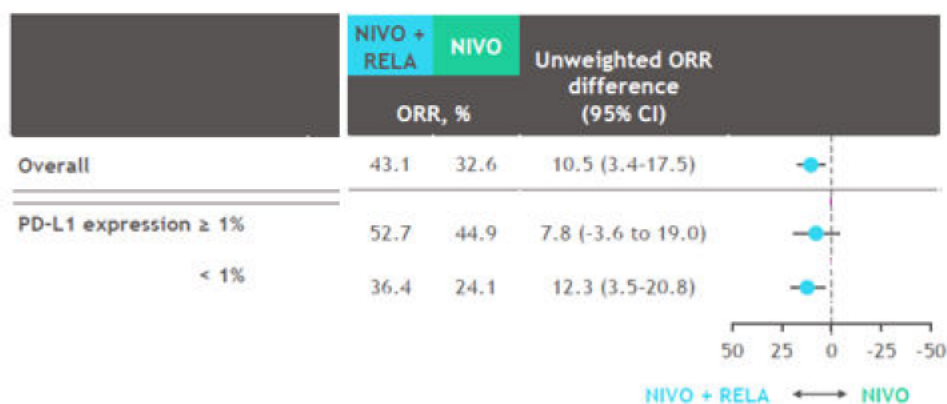
Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Populacja	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	153/355 (43%)	117/359 (33%)	1,32 [1,09; 1,60]	x
PD-L1 <1%	76/209 (36%)	51/212 (24%)	1,51 [1,12; 2,04]	0,195
PD-L1 ≥1%	77/146 (53%)	66/147 (45%)	1,17 [0,93; 1,49]	

Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies. Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Wykres 15.

Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka – w zależności od poziomu ekspresji PD-L1



Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: Tawbi 2022b [24].

C.2. RELATIVITY-047 – populacja ogólna badania

C.2.1. Progresa choroby

Tabela 74.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Mediana okresu obserwacji	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena BIRC						
13,2 mies.	355	10,12 mies. [6,37; 15,7]	359	4,63 mies. [3,38; 5,62]	0,75 [0,62; 0,92]	0,006
19,27 mies.	355	10,22 mies. [6,51; 14,75]	359	4,63 mies. [3,48; 6,44]	0,78 [0,64; 0,94]	bd
Ocena badacza						
13,2 mies.	355	10,15 mies. [8,21; 14,75]*	359	6,51 mies. [4,63; 10,09]*	0,85 [0,69; 1,03]*	bd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 75.

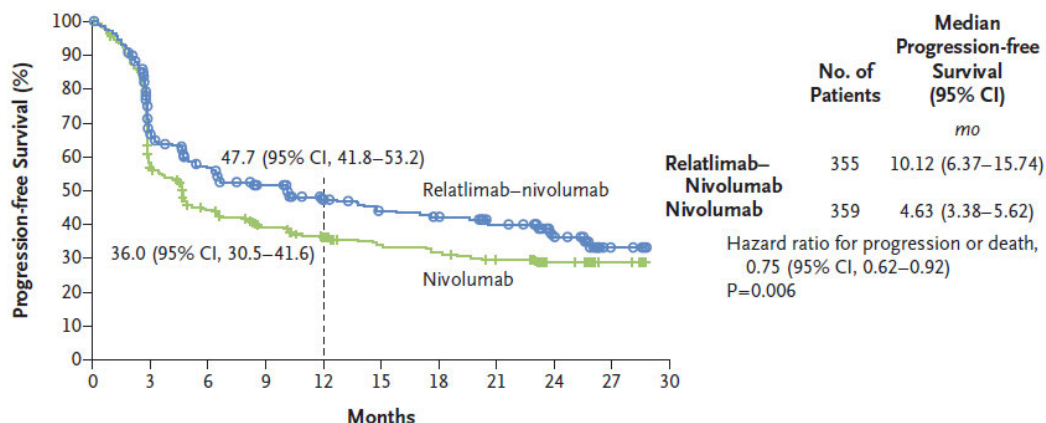
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Czas od randomizacji	NIV + REL		NIV	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.				
6 mies.	355	53% [51,5; 62,5]*	359	44% [38,5; 49,5]*
12 mies.	355	48% [41,8; 53,2]	359	36% [30,5; 41,6]
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.				
12 mies.	355	48% [42,5; 53,4]	359	37% [31,7; 42,1]
24 mies.	355	39% [32,7; 44,2]	359	29% [23,8; 34,4]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Wykres 16.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA1)

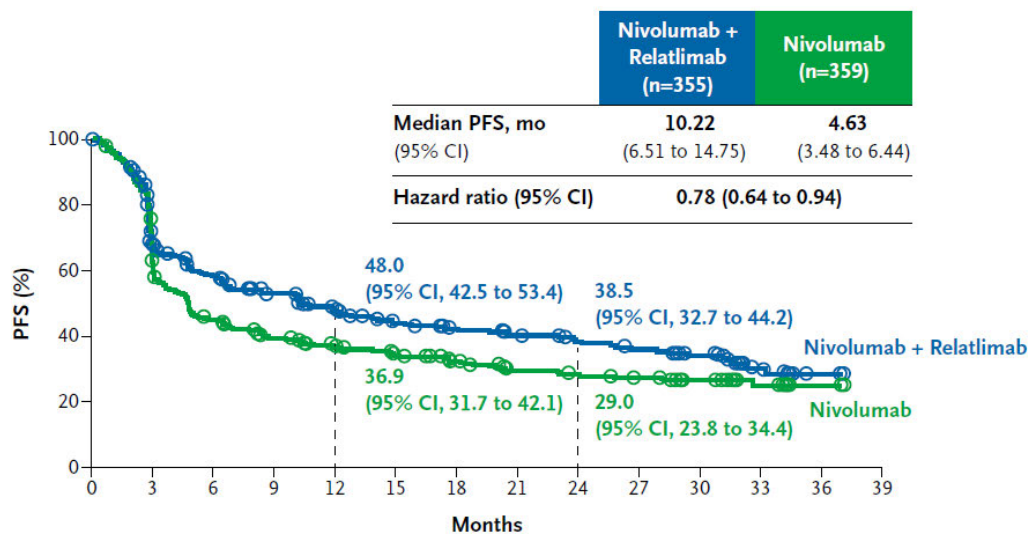


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Relatlimab–nivolumab	355	201	163	132	99	81	75	67	30	6	0
Nivolumab	359	174	124	94	72	61	57	49	27	6	0

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.
Źródło grafiki: Tawbi 2022a [23].

Wykres 17.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej (IA2)

A



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab + Relatlimab	355	223	189	159	130	106	82	70	64	59	48	20	2	0
Nivolumab	359	192	150	124	98	82	67	52	49	45	33	15	3	0

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.
Źródło grafiki: Long 2023 [20].

C.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 76.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Mediana okresu obserwacji	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
19,27 mies.	355	NR [34,20 mies.; NR]	359	34,10 mies. [25,23; NR]	0,80 [0,64; 1,01]	0,0593*

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 77.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Czas od randomizacji	NIV + REL		NIV	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	355	77% [72,2; 81,1]	359	72% [66,6; 76,0]
24 mies.	355	64% [58,1; 68,7]	359	59% [52,7; 63,4]
36 mies.	355	56% [49,8; 61,4]	359	49% [42,7; 54,7]

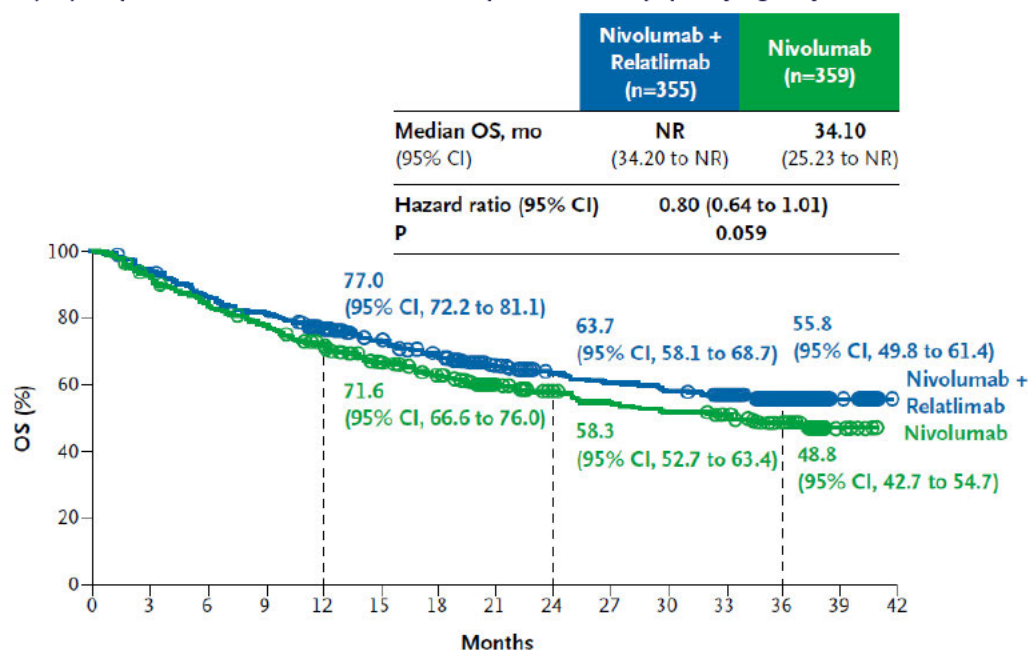
Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Tawbi 2022b.

Wykres 18.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

B



No. at risk

Nivolumab + Relatlimab	355	334	305	287	261	227	203	167	145	139	133	109	50	9	0
Nivolumab	359	329	301	277	240	202	182	155	126	119	113	96	42	8	0

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Źródło grafiki: Long 2023 [20].

C.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 78.

Odpowiedź na leczenie dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ocena BIRC				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	153/355 (43%) ^d	117/359 (33%) ^e	1,32 [1,09; 1,60]	NNT = 10 [6; 30]
Całkowita odpowiedź (CR)	58/355 (16%)	51/359 (14%)	1,15 [0,81; 1,63]	0,02 [-0,03; 0,07]
Częściowa odpowiedź (PR)	95/355 (27%)	66/359 (18%)	1,46 [1,10; 1,92]	NNT = 12 [7; 45]
Choroba stabilna (SD) ^b	61/355 (17%)	59/359 (16%)	1,05 [0,75; 1,45]	0,01 [-0,05; 0,06]
Progresja choroby (PD)	105/355 (30%)	149/359 (42%)	0,71 [0,58; 0,87]	NNT = 9 [6; 21]
Odpowiedź inna niż CR lub PD	9/355 (3%)*	6/359 (2%)*	1,52 [0,55; 4,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi	27/355 (8%)	28/359 (8%)	nd	nd
Kontrola choroby (DCR) ^c	223/355 (63%) ^f	182/359 (51%) ^g	1,24 [1,09; 1,41]	NNT = 9 [6; 21]
Ocena badacza				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	165/355 (47%)*	133/359 (37%)*	1,25 [1,05; 1,49]	NNT = 11 [7; 45]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

a) Definiowana jako CR lub PR.

b) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

c) Definiowana jako CR lub PR lub SD.

d) 95%CI = 37,9; 48,4.

e) 95%CI = 27,8; 37,7.

f) 95%CI = 57,6; 67,9.

g) 95%CI = 45,4; 56,0.

Tabela 79.

Estymowane odsetki pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Czas od randomizacji	NIV + REL		NIV	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 tyg.	355	30% [bd; bd]	359	22% [bd; bd]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 80.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
TTR	335	2,79 mies. [1,2; 12,2]	359	2,79 mies. [1,7; 20,1]	bd	bd
DOR	335	NR [29,57 mies.; NR]	359	NR [29,93 mies.; NR]	bd	bd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 81.
Redukcja guza w ocenie BIRC dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	NIV + REL	NIV	NIV + REL vs NIV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję rozmiaru guza względem wartości początkowej	196/244 (80%)	172/238 (72%)	1,11 [1,01; 1,23]	13 [7; 203]

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies. Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Hodi 2022.

C.2.4. Czas wolny od terapii i przeżycie wolne od terapii

Tabela 82.
Czas wolny od terapii (TFI) oraz przeżycie wolne od terapii (TFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.*						
TFI ^a	99	3,98 mies. [2,10; 7,43]	107	1,45 mies. [1,25; 1,71]	0,63 [0,48; 0,83]	bd
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.**						
TFI ^a	167	7,53 mies. [0,1; 30,4]	151	4,21 mies. [0,1; 3,25]	bd	bd
TFS ^b	335	3,98 mies. [0,1; 30,4+]	359	1,45 mies. [0,1; 25,6+]	bd	bd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Hodi 2021. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

a) Definiowany jako czas od ostatniej dawki badanego leku do rozpoczęcia kolejnej terapii lub ostatniej znanej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu (w przypadku braku otrzymania kolejnej terapii).

b) Definiowany jako czas od ostatniej dawki badanego leku do rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu.

C.2.5. Kolejne terapie

Tabela 83.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w ocenie badacza dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Mediana okresu obserwacji	NIV + REL		NIV		NIV + REL vs NIV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
13,2 mies.	355	NR [21,75 mies.; NR]	359	20,04 mies. [15,44; 25,13]	0,77 [0,61; 0,97]	bd
19,27 mies.	355	30,23 mies. [23,72; NR]	359	20,04 mies. [15,44; 25,13]	0,76 [0,61; 0,93]	bd

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 84.
Kolejne terapie systemowe dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Kolejna terapia systemowa	NIV + REL	NIV
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.		
Ogółem	99/355 (28%)	107/359 (30%)
Inhibitor CTLA-4 lub PD-1	32/355 (9%)	46/359 (13%)

Kolejna terapia systemowa	NIV + REL	NIV
Monoterapia lub terapia skojarzona BRAF lub MEK	41/355 (12%)	50/359 (14%)
Inne	38/355 (11%)	44/359 (12%)
Leczenie chirurgiczne związane z nowotworem	18/355 (5%)	26/359 (7%)
Radioterapia	41/355 (12%)	36/359 (10%)
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.		
Ogółem	145/355 (41%)	153/359 (43%)
Ogółem	116/355 (33%)	124/359 (35%)
Inhibitor CTLA-4 i/lub PD-1	42/335 (12%)	57/359 (16%)
NIV + IPI	15/355 (4%)	24/359 (7%)
NIV w monoterapii	15/355 (4%)	20/359 (6%)
IPI w monoterapii	13/355 (4%)	19/359 (5%)
PEMBR w monoterapii	6/355 (2%)	10/359 (3%)
Awelumab w monoterapii	0/355 (0%)	1/359 (<1%)
Monoterapia lub terapia skojarzona BRAF lub MEK	44/355 (12%)*	53/359 (15%)*
Inna	49/355 (14%)	55/359 (15%)
Leczenie chirurgiczne	25/355 (7%)	29/359 (8%)
Radioterapia	52/355 (15%)	44/359 (12%)

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Long 2022.

C.2.6. Ekspozycja na leczenie

Tabela 85.

Ekspozycja na leczenie dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Punkt końcowy	NIV + REL	NIV
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.		
Czas trwania leczenia	Średnia (SD)	9,0 mies.* (8)**
	Mediana (zakres)	5,55 mies. (0–31,5)*
Czas do zaprzestania terapii (od momentu randomizacji); mediana [95% CI]	8,3 mies. [6,5; 11,0]	6,5 mies. [5,5; 9,2]
Liczba otrzymanych dawek przypisanej terapii	Średnia (SD)	10,2 (8,67)*
	Mediana (zakres)	7,0 (1–35)*
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali ≥90% zaplanowanej intensywności dawki; n/N (%)	301/355 (87%)*	304/359 (85%)*
Odsetek pacjentów, który otrzymywali przypisaną terapię ≥12 mies.; n/N (%)	104/355 (29%)	101/359 (28%)
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.		
Czas trwania leczenia; mediana (zakres)	8,31 mies. (bd)*	6,47 mies. (bd)*

Punkt końcowy		NIV + REL	NIV
Liczba otrzymanych dawek przypisanej terapii	Mediana (zakres)	10 (1–43)	8 (1–44)

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2022. ** Dane pochodzą z raportu FDA 2022.

Tabela 86.

Przepływ pacjentów dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Odsetek pacjentów	NIV + REL	NIV
	n/N (%)	n/N (%)
Zrandomizowanych do badania	355/355 (100%)	359/359 (100%)
Którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia	355/355 (100%)	359/359 (100%)
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.		
Którzy kontynuowali udział w badaniu w momencie <i>cut-off</i>	237/355 (67%)	227/359 (63%)
Którzy kontynuowali przypisaną terapię w momencie <i>cut-off</i>	117/355 (33%)	126/359 (35%)
Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.		
Którzy kontynuowali udział w badaniu w momencie <i>cut-off</i>	210/355 (59%)	191/355 (54%)
Którzy kontynuowali przypisaną terapię w momencie <i>cut-off</i>	86/355 (24%)	92/359 (26%)

Populacja ogólna – wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

C.3.1. Dane źródłowe

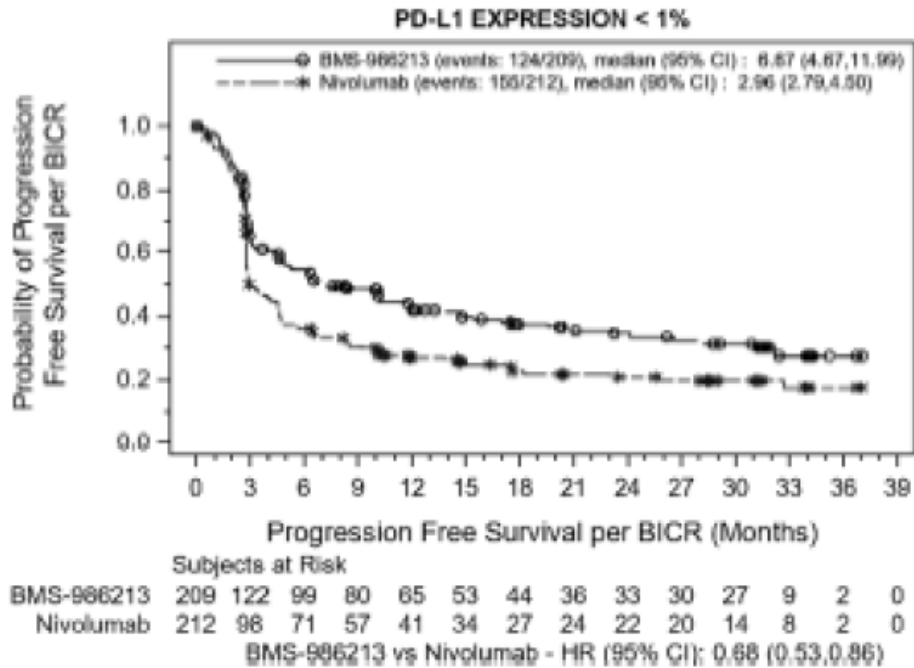
Tabela 87.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) dla poszczególnych porównań z badań

Badanie	Porównanie	HR [95% CI]	
		PFS	OS
RELATIVITY-047	NIV + REL vs NIV	0,68 [bd]	0,78 [bd]
CheckMate-067	NIV + IPI vs NIV	██████	██████
	NIV + IPI vs IPI	██████	██████
	NIV vs IPI	██████	██████
CheckMate-069	NIV + IPI vs IPI	██████	██████
CheckMate-511	NIV3 + IPI1 vs NIV1 + IPI3	██████	██████
KEYNOTE-006	PEMBR vs IPI	0,87 [bd]	0,79 [bd]
IMspire-170	COB + ATZ vs PEMBR	1,14 [bd]	bd

Wykres 19.

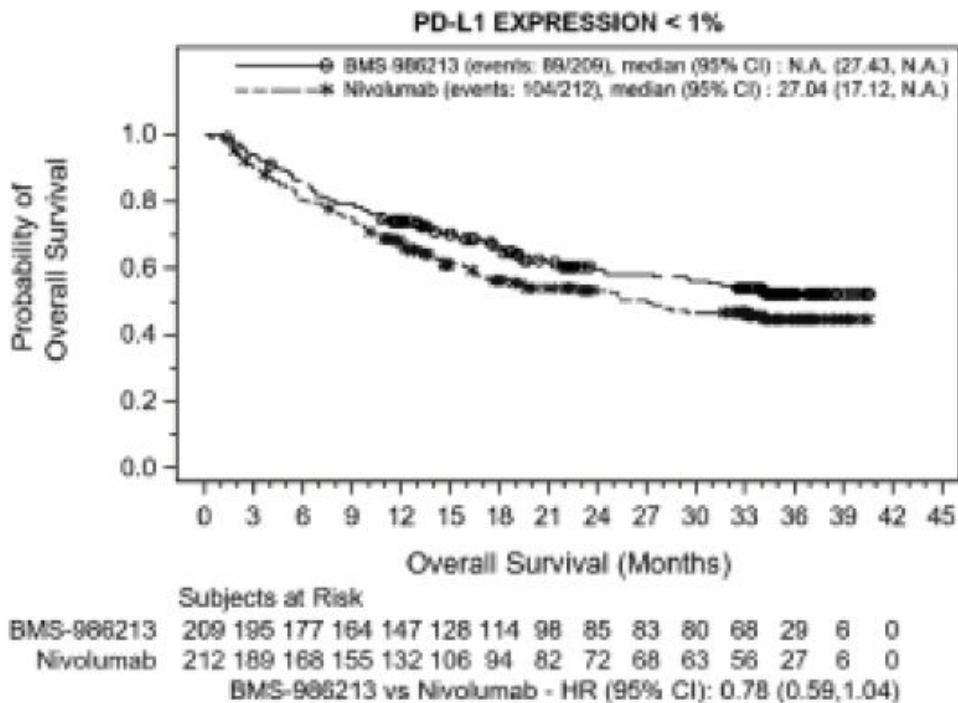
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie RELATIVITY-047)



Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.
Źródło grafiki: raport EMA 2022 [10].

Wykres 20.

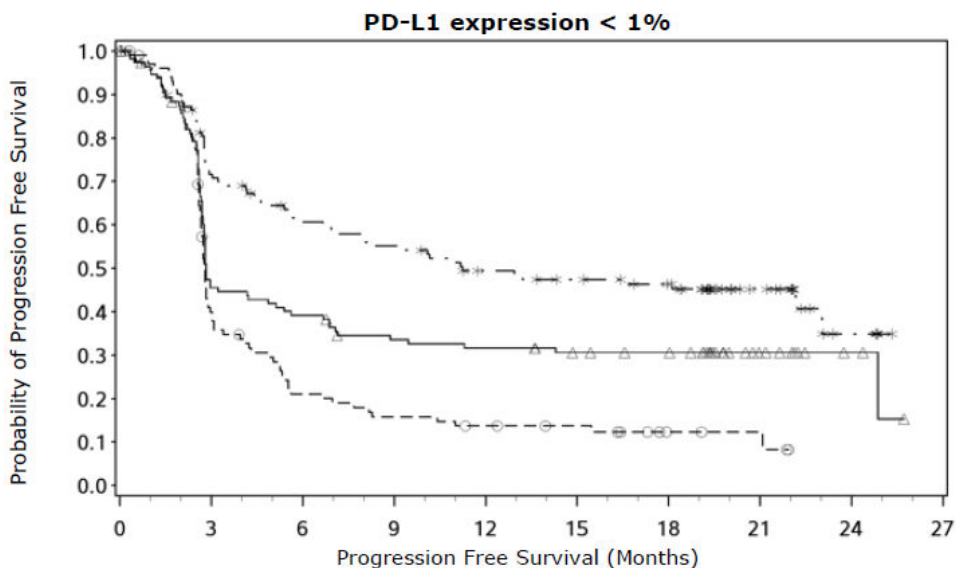
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie RELATIVITY-047)



Mediana okresu obserwacji: 19,27 mies.
Źródło grafiki: raport EMA 2022 [10].

Wykres 21.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania NIV + IPI względem NIV oraz IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie CheckMate-067)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

123	8	65	59	50	46	41	18	4	0
	2								

Nivolumab

117	5	43	35	33	29	27	11	3	0
	0								

Ipilimumab

113	3	20	15	12	10	4	3	0	0
	9								

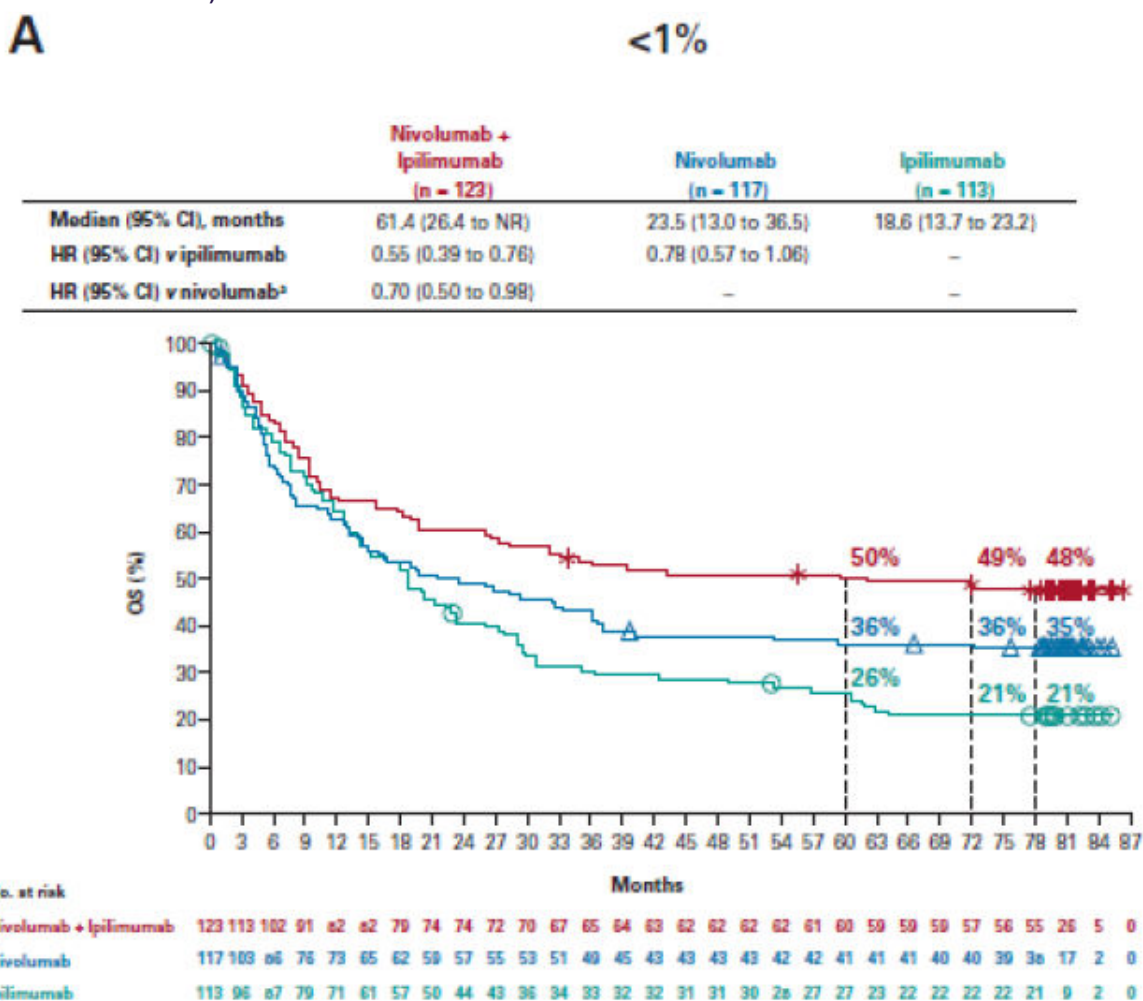
- - - * - - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 63/123), median and 95% CI: 11.24 (6.93, 23.03)
 - Δ— Nivolumab (events: 77/117), median and 95% CI: 2.83 (2.76, 5.13)
 - - - ○ - - - Ipilimumab (events: 87/113), median and 95% CI: 2.79 (2.66, 2.96)
- Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.39 (0.28, 0.54)
 Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.65 (0.48, 0.88)
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.60 (0.43, 0.84)

Mediana okresu obserwacji: bd.

Źródło grafiki: raport EMA 2016 [47].

Wykres 22.

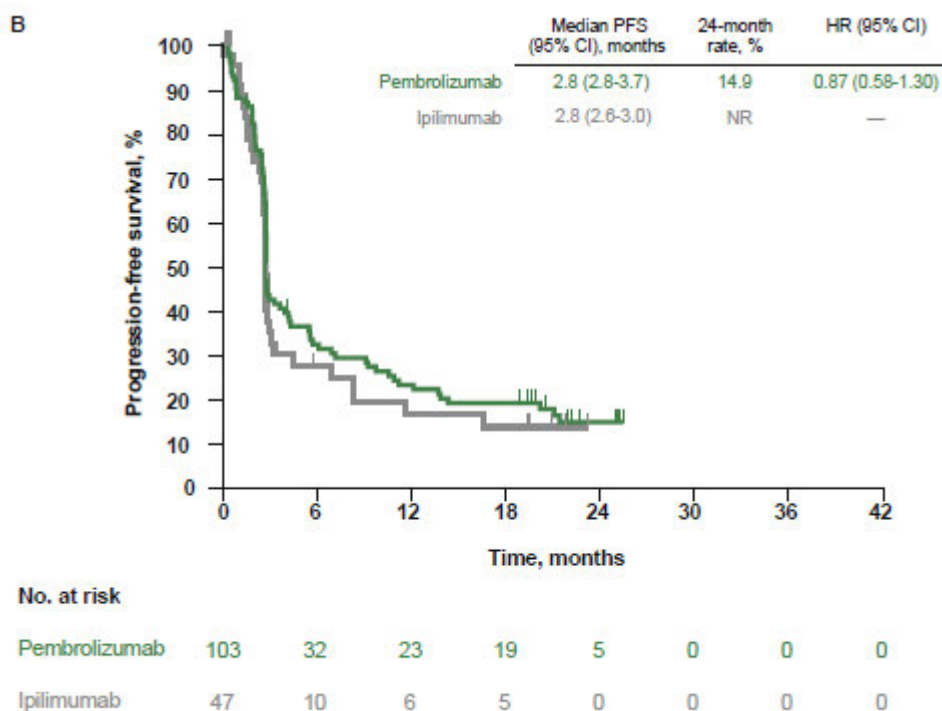
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIV + IPI względem NIV oraz IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie CheckMate-067)



Mediana okresu obserwacji: 57,5 mies. vs 36 mies. vs 18,6 mies.

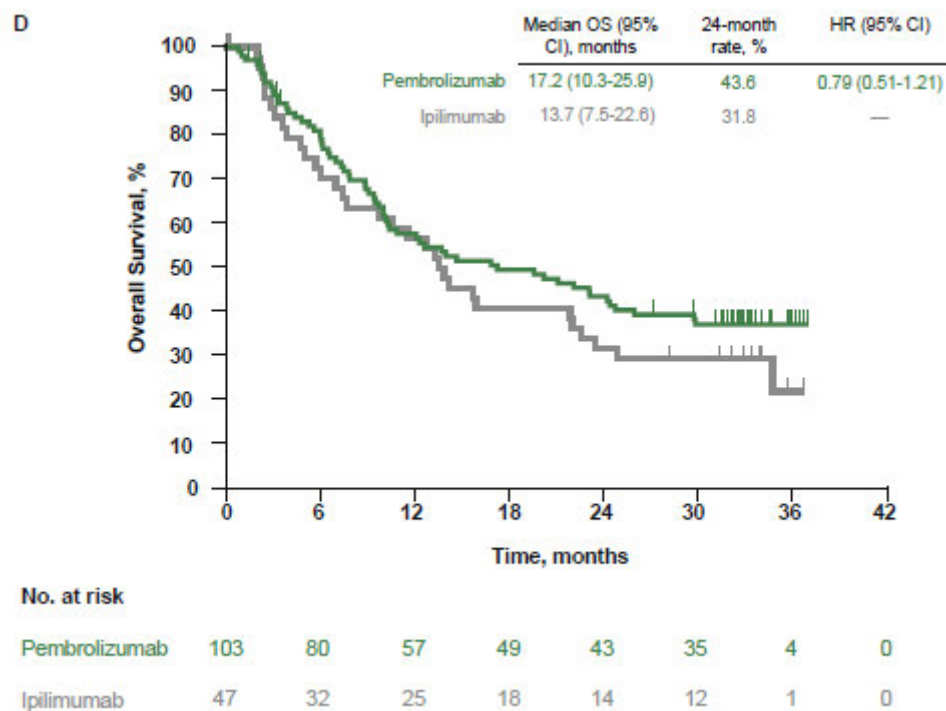
Źródło grafiki: Wolchok 2021a [43].

Wykres 23.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania PEMBR vs IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie KEYNOTE-006)



Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies.
Źródło grafiki: Carlini 2018 [61].

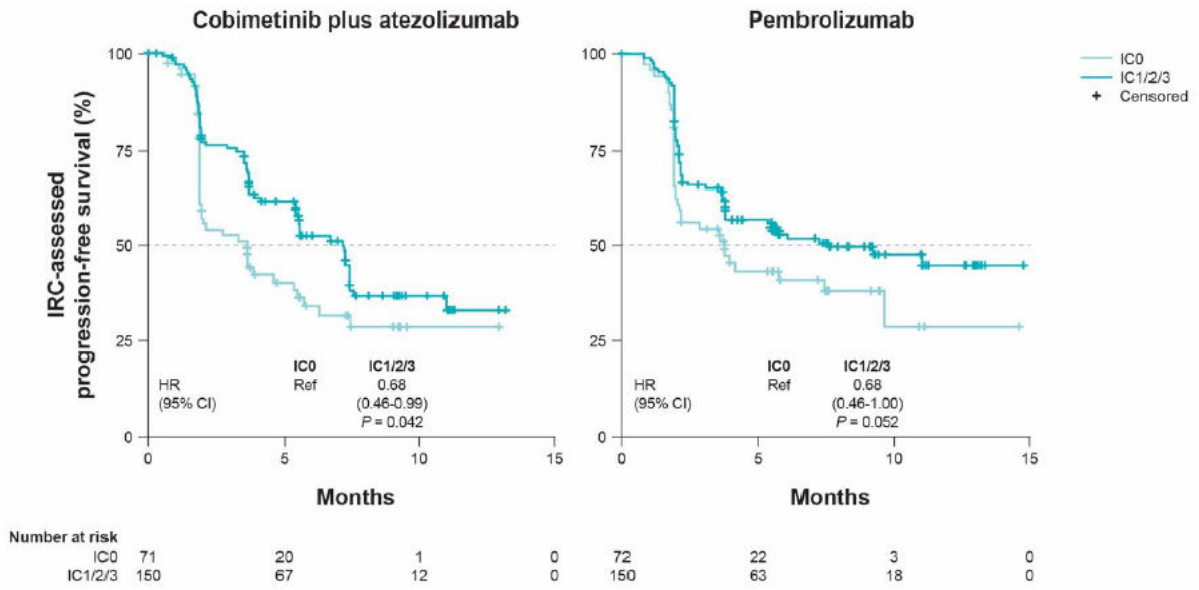
Wykres 24.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR vs IPI w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie KEYNOTE-006)



Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies.
Źródło grafiki: Carlini 2018 [61].

Wykres 25.

Przeżyście wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania COB + ATZ vs PEMBR w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% (badanie IMspire-170)



Mediana okresu obserwacji: 7,1 mies. vs 7.2 mies.
 Źródło grafiki: Gogas 2021 [74].

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted header text]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer text]

Aneks D. Formularze użyte w analizie klinicznej

D.1. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 92.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji oraz <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI

Pytanie	Odpowiedź
<p>NSRI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NSRI</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

D.2. Formularz do oceny wiarygodności RCT

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

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

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

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