

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA UROTELIALNEGO



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>13</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>14</b>
3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
3.2.1. Kryteria włączenia .....	14
3.2.2. Kryteria wykluczenia .....	15
3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	15
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	16
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji .....	17
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	17
3.5. Ekstrakcja danych .....	18
3.6. Analiza statystyczna.....	18
<b>4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>20</b>
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADANIA RANDOMIZOWANEGO .....</b>	<b>23</b>
<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA PEMBROLIZUMAB VS CHEMIOTERAPIA .....</b>	<b>26</b>
6.1. Przeżycie całkowite (OS) .....	26
6.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	29
6.3. Odpowiedź na leczenie (ORR).....	31
6.4. Jakość życia .....	34
6.5. Bezpieczeństwo .....	40
6.5.1. Ogólny profil bezpieczeństwa .....	40
6.5.2. Szczegółowy profil bezpieczeństwa .....	42
<b>7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>44</b>
7.1. Alerty bezpieczeństwa .....	44
7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	48
<b>8. OCENA ZNACZENIA KLINICZNEGO PEMBROLIZUMABU .....</b>	<b>52</b>

<b>9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>54</b>
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>58</b>
<b>11. OGRANICZENIA.....</b>	<b>60</b>
<b>12. Dyskusja .....</b>	<b>62</b>
<b>13. Bibliografia .....</b>	<b>66</b>
<b>14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>70</b>
14.1. Spis tabel.....	70
14.2. Spis wykresów .....	71
14.3. Spis rysunków .....	71
<b>ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>76</b>
B.1. Charakterystyka badania randomizowanego.....	76
B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych .....	79
B.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	80
<b>ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEKS D. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEKS E. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEKS F. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>93</b>
F.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane .....	93
F.2. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	97
F.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	100
<b>ANEKS G. FORMULARZ DO OCENY KORZYŚCI KLINICZNEJ .....</b>	<b>103</b>

## Indeks skrótów

<b>ADR</b>	Reakcja niepożądana na lek ( <i>Adverse Drug Reactions</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AESI</b>	Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania ( <i>Adverse event of special interest</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CENRAL</b>	Rejestr Badan Klinicznych Cochrane ( <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CT</b>	Chemioterapia
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>CYP3A4</b>	Cytochrom P450 3A4
<b>CYP2C8</b>	Cytochrom P450 2C8
<b>DR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration of response</i> )
<b>DTX</b>	Docetaksel
<b>EORTC-QLQ-30</b>	Kwestionariusz jakości życia C-30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka ( <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> )
<b>ECOG</b>	Amerykańska organizacja ds. badań nad nowotworami ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )

---

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EQ-5D-VAS</b>	Wizualna skala analogowa kwestionariusza EuroQol-5D ( <i>EuroQol-5D-Visual Analogue Score</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IRRC</b>	Niezależna centralna komisja radiologiczna ( <i>Independent Radiology Review Committee</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>iv</b>	Podanie dożylne ( <i>Intravenous</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowych ( <i>Interactive Voice Response Systems</i> )
<b>IWRS</b>	Interaktywny system internetowy ( <i>Interactive Web Response System</i> )
<b>KEYNOTE-045</b>	Akronim badania
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NE/NA</b>	Nie do oszacowania/oceny
<b>NS</b>	Nieistotny statystycznie
<b>nd</b>	Nie dotyczy

<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OL</b>	Okres leczenia
<b>ORR</b>	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall/Objective response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>QoL</b>	Jakość życia ( <i>Quality of life</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progression disease</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci ( <i>Programmed death-1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci ( <i>Programmed death-ligand 1</i> )
<b>PEMB</b>	Pembrolizumab
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression free survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA ( <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>PRISMA</b>	Zestaw elementów niezbędnych do prawidłowego raportowania przeglądów systematycznych i meta-analiz ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> )

<b>PTX</b>	Paklitaksel
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>TTD</b>	Czas do pogorszenia ( <i>Time to deterioration</i> )
<b>TTR</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ( <i>Time to response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WNF</b>	Winflunina



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (populacja docelowa zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego). Pembrolizumab porównywano względem aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w populacji docelowej, tj. paklitakselu i docetakselu.

## ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Przeszukano w sposób systematyczny kluczowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz inne źródła, w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w populacji docelowej.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2 305 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Wstępnej selekcji odnalezionych prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, a do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 68 pozycji. Kryteria włączenia spełniło **1 badanie randomizowane** opisane w 28 publikacjach oraz **5 opracowań wtórnych** opisanych w 6 publikacjach. Odnalezione randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-045) zostało poświęcone ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii standardowej w ramach, której pacjentom podawano paklitaksel, docetaksel lub winfluninę w zależności od decyzji badacza.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że **pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią wydłuża przeżycie całkowite oraz zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych oraz korzystniejszym wpływie na jakość życia.**

Wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią w zakresie:

- wydłużenia mediany **przeżycia całkowitego** (OS): 10,3 mies. vs 7,3 mies.; HR = 0,70 [0,57; 0,85], p = 0,00017
- zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących **odpowiedź na leczenie**:
  - **ogólną** (ORR): 21% vs 11%; RR = 1,91 [1,27; 2,88], NNT<sub>27,7 mies.</sub> = 10 [7; 26]
  - **całkowitą** (CR): 9% vs 3%; RR = 3,15 [1,45; 6,85], NNT<sub>27,7 mies.</sub> = 16 [10; 44]
- **poprawy jakości życia** mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w domenach:

- **funkcjonalnych:** ogólna ocena stanu zdrowia (MD = 9,05 [4,61; 13,50], p < 0,001), funkcjonowanie fizyczne (MD = 5,00 [0,32; 9,68], p = 0,036), pełnienie ról społecznych (MD = 12,10 [5,76; 18,44], p = 0,0002), pamięć i koncentracja (MD = 4,20 [0,06; 8,34], p = 0,047)
- **związanych z objawami:** zmęczenie (MD = -9,90 [-15,21; -4,59], p = 0,0003), ból (MD = -7,90 [-13,67; -2,13], p = 0,007), duszność (MD = -9,70 [-15,12; -4,28], p = 0,0004), zaparcia (MD = -7,70 [-14,11; -1,29], p = 0,019), biegunka (MD = -5,00 [-9,60; -0,40], p = 0,033)
- **wydłużenia mediany czasu do pogorszenia jakości życia** mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30: 3,5 mies. vs 2,3 mies., HR = 0,72 [0,56; 0,92], p = 0,004
- **poprawy oceny jakości życia** mierzonej skalą EQ-5D-VAS: MD = 6,45 [2,75; 10,16]), p < 0,001

Ponadto w grupie pembrolizumabu obserwowano wyższy niż w grupie chemioterapii odsetek pacjentów przeżywających 12 i 24 mies. oraz wyższy odsetek pacjentów przeżywających bez progresji 12 i 24 mies. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany przeżycia całkowitego bez progresji (PFS) pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią co należy tłumaczyć tzw. zjawiskiem pseudoprogresji, typowym dla immunoterapii jaką terapia pembrolizumabem.

**Wyniki analizy warstwowej dla porównania pembrolizumabu ze wskazanymi komparatorami, tj. paklitakselem i docetakselem w zakresie najważniejszych punktów końcowych odnoszących się do skuteczności terapii, tj. OS, PFS i ORR są spójne z wynikami dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią.**

### ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Leczenie z wykorzystaniem pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE ogółem związanych z leczeniem (również w stopniu  $\geq 3$ ) oraz SAE związanych z leczeniem. Ponadto w grupie pembrolizumabu obserwowano zmniejszone ryzyko zaprzestania leczenia z powodu AE, a także niższe ryzyko utraty z badania z powodu AE. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości raportowania SAE ogółem a także zgonów z powodu AE. Stosowanie pembrolizumabu zwiększa ryzyko wystąpienia AE specjalnego zainteresowania (AE pochodzenia immunologicznego) bez względu na stopień nasilenia, jak również w stopniu  $\geq 3$ . Spośród AE specjalnego zainteresowania w grupie pembrolizumabu niższe było ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, natomiast wyższe ryzyko nadczynności i niedoczynności tarczycy, zapalenia płuc, przy czym zdarzenia te na ogół miały charakter łagodny i tylko w nielicznych przypadkach stopień ich nasilenia był  $\geq 3$ . Wyjątek pod tym względem stanowiło zapalenie płuc  $\geq 3$  stopnia, które znamienne statystycznie częściej raportowano w grupie pembrolizumabu.

**Wyniki analizy warstwowej dla porównania pembrolizumabu ze wskazanymi komparatorami, tj. paklitakselem i docetakselem w zakresie najważniejszych punktów końcowych odnoszących się do skuteczności terapii, tj. AE związanych z leczeniem i AE związanych z leczeniem stopnia  $\geq 3$  są spójne z wynikami dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią i wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu.**

### ■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Podczas przeszukania stron internetowych wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków odnaleziono 7 komunikatów odnoszących się do profilu bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem

pembrolizumabu. We wspomnianych komunikatach opisywano pojedyncze przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. zaburzenia tarczycy) lub wytyczne dla fachowego personelu medycznego. Zidentyfikowane alerty nie zmieniają wniosków odnośnie profilu bezpieczeństwa opisanego na podstawie badań klinicznych.

## ■ Wnioski końcowe

**W świetle zebranych dowodów naukowych pembrolizumab (Keytruda®) w porównaniu ze standardową chemioterapią u pacjentów z rakiem urotelialnym po nieskuteczności schematów zawierających związki platyny w sposób istotny statystycznie i klinicznie wydłuża przeżycie całkowite, przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych oraz korzystniejszym wpływie na jakość życia.**

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

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

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

**Tabela 1.**  
Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
<b>Populacja</b>	Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
<b>Interwencja</b>	Keytruda® (pembrolizumab) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg co 3 tyg. we wlewie dożylnym trwającym 30 min.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel</li> <li>• docetaksel</li> </ul> w dawce zgodnej z dostępnymi dowodami naukowymi i/lub ChPL
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),</li> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>• Jakość życia (QoL),</li> <li>• Profil bezpieczeństwa (AE, SAE).</li> </ul>

## 2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda® [3].

## 3. Metodyka analizy klinicznej

### 3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

### 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

#### 3.2.1. Kryteria włączenia

##### Populacja

Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

##### Interwencja

Keytruda® (pembrolizumab) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg co 3 tyg. we wlewie dożylnym trwającym 30 min.

##### Komparatory

- paklitaksel oraz
- docetaksel w dawce zgodnej z dostępnymi dowodami naukowymi i/lub ChPL.

## Punkty końcowe

- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),
- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),
- jakość życia (QoL),
- profil bezpieczeństwa (AE, SAE).

## Metodyka

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,
- badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - *real world data*),
- przeglądy systematyczne,

### Dodatkowe kryteria włączenia:

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej.

Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, postery konferencyjne, raporty z przeprowadzonych badań.

W przypadku badań nierandomizowanych w pierwszej kolejności poszukiwano prac dotyczących ocenianej interwencji, w przypadku ich braku do analizy klinicznej nie kwalifikowano prac dedykowanych wskazanym powyżej komparatorom ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi opcjami na podstawie doniesień naukowych z tego samego poziomu wiarygodności.

### 3.2.2. Kryteria wykluczenia

Do analizy klinicznej nie włączano badań, które:

- opublikowane były wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster),
- przeglądy systematyczne, w których dokonano przeszukania tylko jednego źródła informacji medycznej,
- nie spełniały kryteriów włączenia w zakresie populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych lub metodyki.

## 3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia

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

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

### 3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, 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, w tym:
  - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
  - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
  - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:



- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)
- ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),
- PUO (Polska Unia Onkologii),
- Strony internetowe producentów leków (strona internetowa MSD),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 6 lipca 2018 r. (Rozdz. Aneks A). Następnie w dniu 19 grudnia 2018 roku dokonano aktualizacyjnego wyszukiwania w głównych bazach informacji medycznej, które wskazało na brak nowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

### 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

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

## 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów [4].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [4]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.1)

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, status sprawności itp.),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat dawkowania, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania wg AOTMiT).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [5]. Formularz kwestionariusza AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.2).

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (DMP) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (PNS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych (publikacji głównych), następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych. Dane dotyczące skuteczności prezentowano dla każdej opisanej analizy cząstkowej, z kolei wyniki bezpieczeństwa terapii w odniesieniu do najnowszej analizy cząstkowej.

### 3.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (DMP), poprawność jej przeprowadzenia podlegała weryfikacji przez innego analityka (PNS).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości  $p$ . We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na poczet niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej. Z uwagi na zakres głównego badania klinicznego (KEYNOTE-045) w pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla porównania pembrolizumabu względem chemioterapii, które w razie dostępności poszczególnych punktów końcowych uzupełniano wynikami analizy w warstwach w zależności od rodzaju zastosowanej chemioterapii.

[Redacted text block]

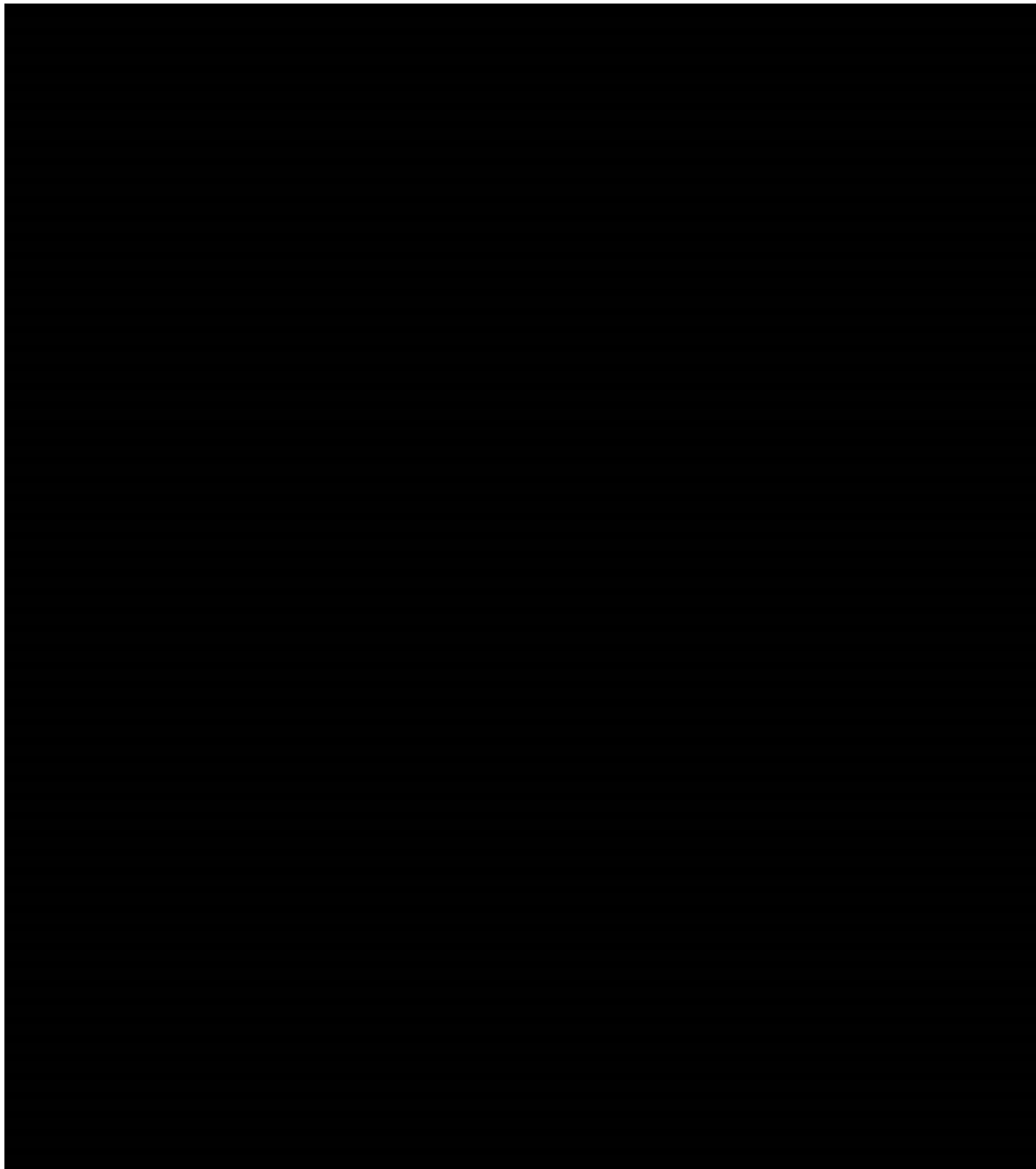
## 4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 305 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 2 189 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 68 pozycji.

Kryteria włączenia spełniło 1 badanie RCT – KEYNOTE-045 (28 publikacji) oraz 5 opracowań wtórnych (6 publikacji). **Nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD** porównujących bezpośrednio skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu względem wskazanych komparatorów.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji ( ) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks E).

[REDACTED]



**Tabela 2.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>KEYNOTE-045</b>	Bajorin 2017	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[6]
	Bellmunt 2018	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[7]
	Bellmunt 2018	Poster do badania KEYNOTE-045	[8]
	<b>Bellmunt 2017</b>	<b>Publikacja główna do badania KEYNOTE-045</b>	[9]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Bellmunt 2017a	Komentarz do badania KEYNOTE-045	[10]
	Bellmunt 2015	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[11]
	Bellmunt 2015	Poster do badania KEYNOTE-045	[12]
	De Wit 2017a	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[13]
	De Wit 2017a	Poster do badania KEYNOTE-045	[14]
	De Wit 2017b	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[15]
	De Wit 2017b	Poster do badania KEYNOTE-045	[16]
	EMA 2017	Raport EMA dla produktu leczniczego Keytruda®	[17]
	Fradet 2018	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[18]
	Fradet 2018	Poster do badania KEYNOTE-045	[19]
	Guo 2017	Komentarz do badania KEYNOTE-045	[20]
	Liang 2017	Komentarz do badania KEYNOTE-045	[21]
	Mitchell 2017	Publikacja dodatkowa do badania KEYNOTE-045	[22]
	NA 2017	Raport clinicaltrials.gov	[23]
	Necchi 2017	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[24]
	Petrylak 2017	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[25]
	Quinn 2017a	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[26]
	Quinn 2017b	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[27]
	Sarfaty 2018a	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[28]
	Sarfaty 2018a	Poster do badania KEYNOTE-045	[29]
	Venniyoor 2017	Komentarz do badania KEYNOTE-045	[30]
	Vaughn 2017	Abstrakt do badania KEYNOTE-045	[31]
	Vaughn 2017	Poster do badania KEYNOTE-045	[32]
	Vaughn 2018	Publikacja dodatkowa do badania KEYNOTE-045	[33]
<b>Opracowania wtórne</b>			
	<b>Gwynn 2018</b>	Przegląd systematyczny	[34]
	<b>Narayan 2018</b>	Przegląd systematyczny	[35]
		Protokół do przeglądu systematycznego	[36]
	<b>Rassy 2018</b>	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[37]
	<b>Rijnders 2018</b>	Przegląd systematyczny	[38]
	<b>Wang 2018</b>	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[39]

## 5. Charakterystyka badania randomizowanego

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (KEYTRUDA-045) opisane w 28 publikacjach, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu. Metodologię badania KEYNOTE-045 ukierunkowano na ocenę skuteczności pembrolizumabu (preparat Keytruda®) względem standardowej chemioterapii wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. W ramach chemioterapii podawano paklitaksel, docetaksel lub winfluninę w zależności od decyzji badacza, a także dostępności poszczególnych opcji w ośrodkach biorących udział w badaniu. W przypadku docetakselu pacjenci musieli spełnić dodatkowe kryteria (stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq 1 \times \text{ULN}$ , stężenie AST  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , stężenie ALP  $> 2,5 \times \text{ULN}$ ).

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT), niezaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną fazy III, w układzie grup równoległych. Randomizacja przeprowadzona została metodą komputerową, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą wynik w skali ECOG (0/1 vs 2), obecność przerzutów do wątroby (brak vs obecność), poziom Hb ( $< 10 \text{ g/dl}$  vs  $\geq 10 \text{ g/dl}$ ) oraz czas od ostatniej chemioterapii ( $< 3$  mies. vs  $\geq 3$  mies.). W badaniu zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS/IWRS. W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i personelu, gdyż z uwagi na różnice w profilu działań niepożądanych pomiędzy pembrolizumabem a standardową chemioterapią zaślepienie takie byłoby nieskuteczne – mając na uwadze charakter zdarzeń niepożądanych zarówno pacjenci, jak również lekarze w łatwy sposób mogliby określić rodzaj stosowanego leczenia. Ponadto część analizowanych punktów końcowych to obiektywne punkty końcowe (np. OS) w przypadku którego obecność zaślepienia przy ocenie wyników ma mniejsze znaczenie, natomiast pozostałe punkty końcowe takie jak PFS oraz ORR były oceniane przez niezależną komisję radiologiczną. Szczegółową ocenę dotyczącą ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks F).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Dodatkowo, oceniano również odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki obejmujące skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W badaniu testowano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) terapii pembrolizumabem nad chemioterapią. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme Corp.

Populację badania stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. Łącznie w badaniu wzięło udział 542 pacjentów, w tym w grupie pembrolizumabu 270 osób oraz w grupie chemioterapii 272 chorych. W ramach chemioterapii 84 pacjentów otrzymało docetaksel, 84 paklitaksel i 87 winfluninę. Odsetek mężczyzn w obu grupach wynosił 74%. Mediana wieku w grupie pembrolizumabu wynosiła 67 lat,

a w grupie chemioterapii 65 lat. Większość pacjentów uczestniczących w badaniu cechowała się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1: 97%, 2: 1-2%).

U większości chorych (86%) guz pierwotny był umiejscowiony w dolnym obszarze układu moczowego, do którego zaliczamy pęcherz moczowy i cewkę moczową. Przerzuty występowały u 96% pacjentów. Wcześniejsze leczenie chirurgiczne zastosowano u 21% pacjentów.

W grupie badanej pacjenci otrzymywali dożylnie pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 min. Lek podawano w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu. Pacjenci w grupie kontrolnej w zależności od wybranej przez badacza chemioterapii: otrzymywali dożylnie docetaksel: 75 mg/m<sup>2</sup> lub paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 3 godz. lub winfluninę 320 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 20 min. Niezależnie od wybranej opcji chemioterapeutyk podawano w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu. Wszyscy pacjenci z ramienia chemioterapii otrzymali profilaktyczną terapię reakcji alergicznych. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza o przerwaniu leczenia lub momentu zakończenia 2-letniej terapii pembrolizumabem (dotyczy wyłączenie ramienia pembrolizumabu).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks B).

**Tabela 3.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu KEYNOTE-045

Cecha		PEMB	CT
Liczebność		270	272 Paklitaksel: 84 Docetaksel: 84 Winflunina: 87
Wiek (lata) <sup>a</sup>		67 (29–88)	65 (26–84)
Płeć męska (%)		74	74
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0/1	97	97
	2	1	2
Umiejscowienie guza pierwotnego (%)	Dolny obszar (pęcherz moczowy lub cewka moczowa)	86	86
Obecność przerzutów (%)		96	96
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne (%)		23	19
Stadium zaawansowania raka (%) <sup>b</sup>	II	<1	0
	IV	100	100
Czas od ostatniej chemioterapii (%)	<3 mies.	38	38
	≥3 mies.	62	61
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	34	35
Wcześniejsza terapia	Neoadjuwantowa	7	8
	Adjuwantowa	4	11



Cecha	PEMB	CT
I linia	68	58
II linia	20	22

- a) Mediana zakres.  
b) Wartości przybliżone.

**Tabela 4.**  
**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYONTE-045**

Obszar	KEYNOTE-045	
Proces randomizacji	N	
Ukrycie kodu alokacji	N	
Zaślepienie pacjentów i personelu	W	
Zaślepienie oceny wyników	OS, PFS, ORR	N
	Jakość życia, bezpieczeństwo	W
Kompletność danych	N	
Selektywne raportowanie wyników	N	
Inne	N	

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, ██████████

## 6. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pembrolizumab vs chemioterapia

### 6.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów w populacji docelowej (Tabela 5, Wykres 1). Wartość hazardu względnego (HR = 0,70 [0,57; 0,85]) wskazuje, że stosowanie pembrolizumabu zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów o 30% w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią. W grupie otrzymującej pembrolizumab wyższe było również prawdopodobieństwo przeżycia mierzone odsetkiem pacjentów po 12 i 24 miesiącach terapii (Tabela 7). W analizie wrażliwości potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu także po wykluczeniu pacjentów leczonych winfluniną, która nie stanowi komparatora w warunkach polskich.

Z kolei analiza w podgrupach w zależności od rodzaju chemioterapii w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje na przewagę pembrolizumabu nad każdym z ocenianych chemioterapeutyków, o czym świadczą wartości parametru HR dla każdego z porównań, które mieszczą się w przedziale od 0,70 do 0,76, a zatem są zbliżone do wyniku łącznego w populacji ITT (HR = 0,73; Tabela 6). W przypadku porównań pembrolizumab vs paklitaksel i pembrolizumab vs docetaksel wartości parametru HR nie osiągnęły wprawdzie progu istotności statystycznej, niemniej jednak należy pamiętać, że badanie KEYNOTE-045 nie było zaprojektowane, do wykazania różnic pomiędzy pembrolizumabem a każdym z chemioterapeutyków osobno. Jednocześnie wartość  $p$  oszacowana dla interakcji ( $p = 0,885$ ) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami (Tabela 6), co oznacza, że efekt uzyskany w populacji ITT odnosi się również do wszystkich analizowanych podgrup (wyodrębnionych na podstawie rodzaju chemioterapeutyku), a ewentualne różnice między nimi wynikają z czynników losowych.

Oszacowane na podstawie krzywej Kaplana Meiera odsetki całkowitych przeżyć po 12 oraz 24-miesiącach w grupie leczonej pembrolizumabem były wyższe niż w grupie kontrolnej o około 13-15% i to pomimo, że około 20% chorych z grupy kontrolnej po progresji otrzymało leki z grupy anty PD-L1 i anty PD-1, w tym pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, durwalumab i inne. Oszacowany na podstawie tych danych parametr NNT osiągał wartości w zakresie 7-8 ( $NNT_{12 \text{ mies.}} = 7$ ,  $NNT_{24 \text{ mies.}} = 8$ ), które świadczą o wysokiej sile interwencji [40].

Inspekcja wzrokowa wykresu Kaplana Meiera wskazuje na korzystniejszy efekt terapeutyczny chemioterapii w początkowych miesiącach terapii (do 4 mies.). Przeprowadzona przez producenta leku szczegółowa analiza przyczyn zgonów wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem w tym okresie wskazała, że potencjalnymi czynnikami związanymi ze zwiększoną śmiertelnością były: obecność przerzutów do wątroby oraz choroba szybko postępująca w trakcie wcześniejszej terapii związkami

platyny. W związku z tym w ChPL Keytruda® znalazły się odpowiednie ostrzeżenia skierowane do fachowego personelu medycznego.

Tabela 5.

Przeżycie całkowite w ocenie badacza w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	PEMB		CT		PEMB vs CT	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Analiza I:</b> OB (mediana): 14,1 mies.	270	10,3 [8,0; 11,8]	272	7,4 [6,1; 8,3]	<b>0,73 [0,59; 0,91]</b>	0,00224
<b>Analiza II:</b> OB (mediana): 18,5 mies.	270	10,3 [8,0; 12,3]	272	7,4 [6,3; 8,1]	<b>0,70 [0,57; 0,86]</b>	0,00040
<b>Analiza III:</b> OB (mediana): 22,5 mies.	270	10,3 [8,0; 12,3]	272	7,4 [6,3; 8,3]	<b>0,70 [0,57; 0,86]</b>	0,0003
<b>Analiza IV</b> OB (mediana): 27,7 mies.	270	10,3 [8,0; 12,3] <sup>b</sup>	272	7,3 [6,1; 8,1]	<b>0,70 [0,57; 0,85]</b>	0,00017 <sup>b</sup>

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Mediana OS dla PEMB wynosząca 10,1 [8,0; 12,3] p = 0,00015 jest zaprezentowana w posterze Fradet 2018

Tabela 6.

Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045

Analiza cząstkowa	Komparator	PEMB	Komparator	PEMB vs Komparator	p <sup>b</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
Analiza I: 14,1 mies.	PTX	bd	bd	0,76 [0,55; 1,04]	0,885
	DTX	bd	bd	0,76 [0,55; 1,05]	
	WNF	bd	bd	<b>0,69 [0,51; 0,94]</b>	
	PTX i DTX (wynik łączny)	bd	bd	<b>0,76 [0,61; 0,95]<sup>c</sup></b>	
	Ogółem	bd	bd	<b>0,73 [0,59; 0,91]</b>	

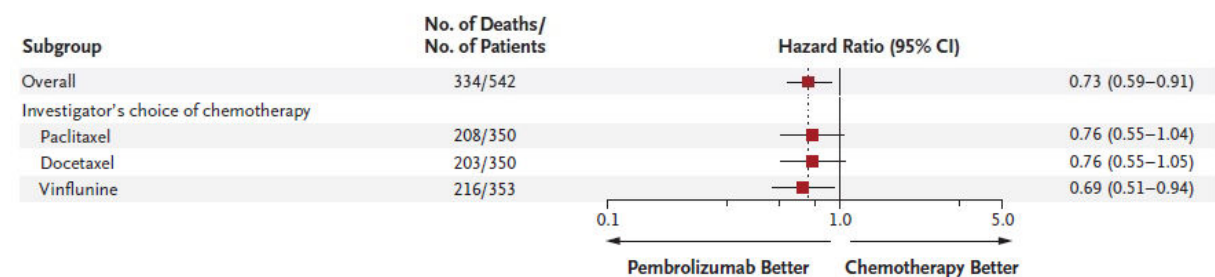
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

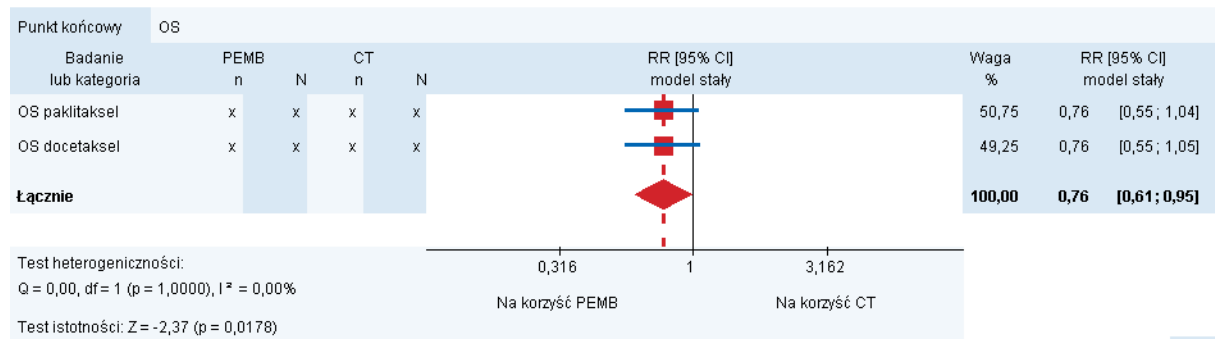
c) Obliczenia własne.

Rysunek 2.

Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045



**Rysunek 3.**  
**Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045**



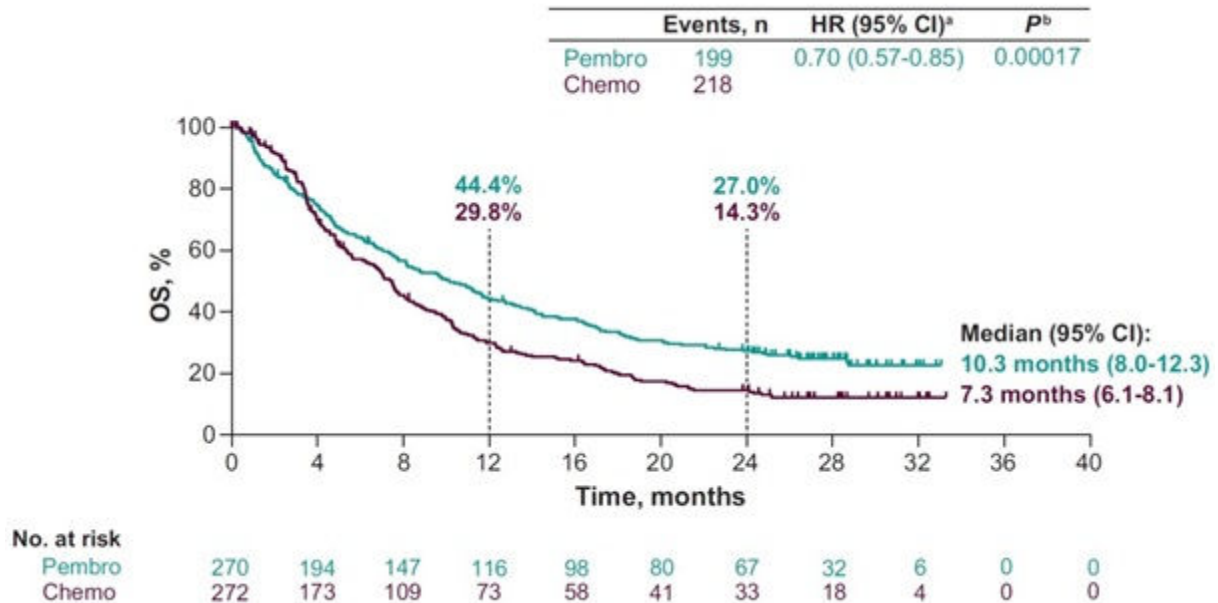
**Tabela 7.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6, 12, 18 i 24 mies. w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT**

Analiza cząstkowa	OB (mies.)	PEMB		CT
		% [95% CI] <sup>a</sup>		% [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Analiza I: 14,1 mies.</b>	6	63,9 [57,9; 69,4]		56,7 [50,3; 62,6]
	12	43,9 [37,8; 49,9]		30,7 [25,0; 36,7]
<b>Analiza II: 18,5 mies.</b>	6	63,9 [57,9; 69,4]		56,9 [50,6; 62,8]
	12	44,4 [38,4; 50,3]		30,2 [24,6; 36,0]
	18	36,1 [30,1; 42,0]		20,5 [15,2; 25,8]
<b>Analiza III: 22,5 mies.</b>	12	44,4 [bd; bd]		30,3 [bd; bd]
	18	33,2 [27,5; 38,9]		19,7 [14,7; 24,8]
<b>Analiza IV: 27,7 mies.</b>	12	44,4 [bd; bd]		29,8 [bd; bd]
	24	27,0 [bd; bd]		14,3 [bd; bd]

a) Wartości estymowane

## Wykres 1.

Przeżycie całkowite pacjentów w ocenie badacza w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT (Analiza IV)



## 6.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a chemioterapią. W grupie pembrolizumabu obserwowano wyższe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 12 i 24 miesiącach w porównaniu do chemioterapii (Tabela 10). Wyniki analizy warstwowej w zależności od rodzaju chemioterapii, w tym paklitakselu i docetakselu były spójne z wynikami analizy ITT (Tabela 8, Tabela 9).

**Wyniki odnośnie PFS należy interpretować z ostrożnością wynikającą z faktu, iż ten rodzaj punktu końcowego nie stanowi właściwego miernika skuteczności immunoterapii i nie przekłada się na rokowanie odnośnie redukcji śmiertelności, co wynika z mechanizmu działania leków z tej grupy (zjawisko pseudoprogresji), jak również kryteriów oceny wspomnianego punktu końcowego. Zagadnienie to szczegółowo opisano w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [3].**

**Tabela 8.**  
Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	PEMB		CT		PEMB vs CT	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Analiza I:</b> OB (mediana): 14,1 mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,3; 3,5]	0,98 [0,81; 1,19]	0,41648
<b>Analiza II:</b> OB (mediana): 18,5 mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,4; 3,5]	0,96 [0,79; 1,16]	0,32274
<b>Analiza III:</b> OB (mediana): 22,5 mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,4; 3,5]	0,96 [0,79; 1,16]	0,32
<b>Analiza IV:</b> OB (mediana): 27,7mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,4; 3,6]	0,96 [0,79; 1,16]	0,31295

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 9.**  
Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-45

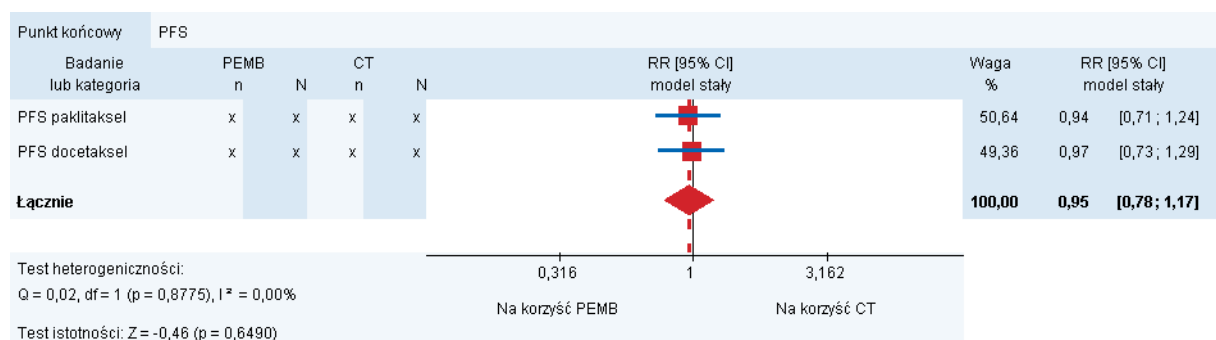
Analiza cząstkowa	Komparator	PEMB	Komparator	PEMB vs Komparator	p <sup>b</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Analiza I: 14,1 mies.</b>	<b>PTX</b>	bd	bd	0,94 [0,71; 1,24]	0,739
	<b>DTX</b>	bd	bd	0,97 [0,73; 1,28]	
	<b>WNF</b>	bd	bd	1,09 [0,83; 1,44]	
	<b>PTX + DTX (wynik łączny)</b>	bd	bd	0,95 [0,78; 1,17] <sup>c</sup>	
	<b>Ogółem</b>	bd	bd	0,98 [0,81; 1,19]	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

c) Obliczenia własne.

**Rysunek 4.**  
Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-45

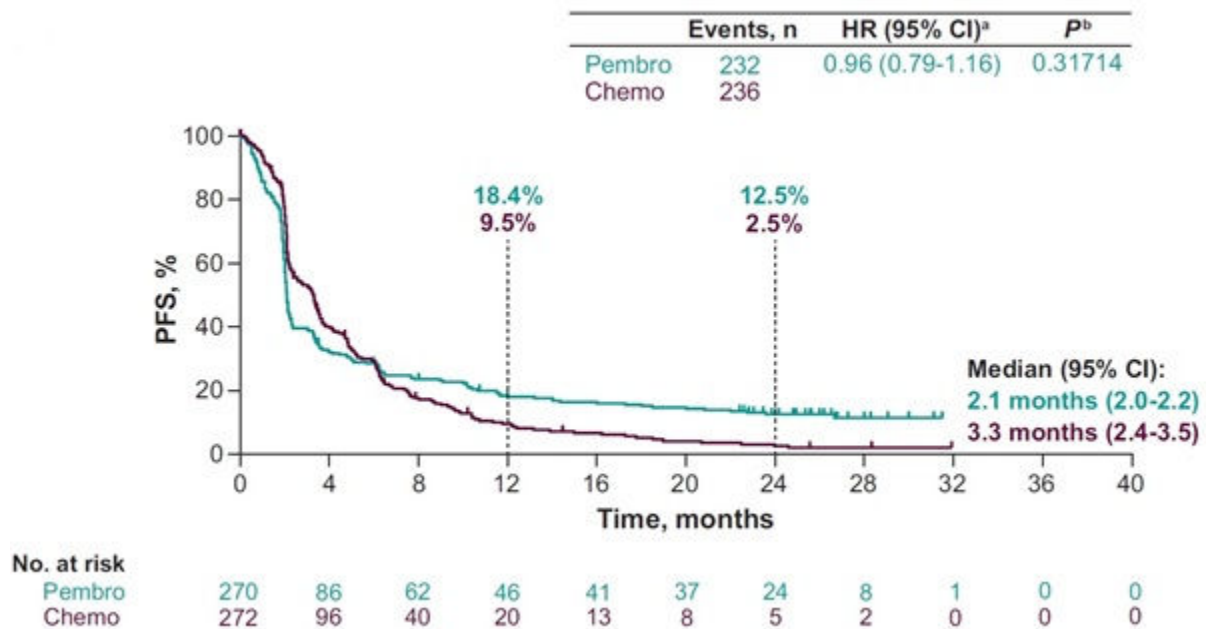


**Tabela 10.**  
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w 6, 12, 18 i 24 mies. w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT

Analiza cząstkowa	OB (mies.)	PEMB	CT
		% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Analiza I: 14,1 mies.</b>	6	28,8 [23,5; 34,3]	26,8 [21,2; 32,6]

Analiza cząstkowa	OB (mies.)	PEMB	CT
		% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>
	12	16,8 [12,3; 22,0]	6,2 [3,3; 10,2]
<b>Analiza II: 18,5 mies.</b>	6	28,8 [23,5; 34,3]	28,4 [22,8; 34,2]
	12	17,6 [13,2; 22,6]	7,9 [4,8; 12,0]
<b>Analiza III: 22,5 mies.</b>	12	17,8 [bd; bd]	9,3 [bd; bd]
	18	15,3 [bd; bd]	4,8 [bd; bd]
<b>Analiza IV: 27,7 mies.</b>	12	18,2 [bd; bd]	9,9 [bd; bd]
	24	12,4 [bd; bd]	3,0 [bd; bd]

a) Wartości estymowane

**Wykres 2.****Przeżycie wolne od progresji w badaniu w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT (Analiza IV)****6.3. Odpowiedź na leczenie (ORR)**

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych wskazują, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz odpowiedzią całkowitą (CR) w grupie stosującej pembrolizumab był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie chemioterapii. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową (PR) także był wyższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii jednakże obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 11). Wyniki analizy warstwowej ze względu na rodzaj stosowanej chemioterapii w odniesieniu do ORR są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy ITT (Tabela 12).

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) dla obu grup badania wynosiła 2,1 mies. (Tabela 13), niemniej jednak w tym samym okresie mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu nie została osiągnięta natomiast w grupie chemioterapii wynosiła tylko 4,4 mies. (Tabela 14). Odsetek pacjentów leczonych pembrolizumabem z PR lub CR trwającą przynajmniej 6 lub 12 miesięcy był prawie 2-krotnie wyższy niż odpowiadające im odsetki pacjentów leczonych chemioterapią (Tabela 15).

**Tabela 11.**  
**Odpowiedź na leczenie oceniane przez niezależną komisję (IRRC) w badaniu KEYNOTE-045**

Punkt końcowy	PEMB	CT	PEMB vs CT		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>Analiza I: OB (mediana) 14,1 mies.</b>					
<b>ORR<sup>b</sup></b>	57/270 (21)	31/272 (11)	<b>1,85 [1,24; 2,77]</b>	<b>NNT = 11 [7; 29]</b>	0,001
<b>CR</b>	19/270 (7)	9/272 (3)	<b>2,13 [0,98; 4,62]</b>	<b>NNT = 27 [14; 10110]<sup>c</sup></b>	bd
<b>PR</b>	38/270 (14)	22/272 (8)	<b>1,74 [1,06; 2,86]</b>	<b>NNT = 17 [9; 139]</b>	bd
<b>SD</b>	47/270 (17)	91/272 (33)	<b>0,52 [0,38; 0,71]</b>	<b>NNH = 6 [4; 11]</b>	bd
<b>DC (CR+PR+SD)</b>	104/270 (39)	122/272 (45)	0,86 [0,70; 1,05]	-0,06 [-0,15; 0,02]	bd
<b>PD</b>	131/270 (49)	90/272 (33)	<b>1,47 [1,19; 1,81]</b>	<b>NNH = 6 [4; 13]</b>	bd
<b>Analiza II: OB (mediana) 18,5 mies.</b>					
<b>ORR<sup>b</sup></b>	57/270 (21)	30/272 (11)	<b>1,91 [1,27; 2,88]</b>	<b>NNT = 10 [7; 26]</b>	bd
<b>CR</b>	21/270 (8)	8/272 (3)	<b>2,64 [1,19; 5,87]</b>	<b>NNT = 21 [12; 95]</b>	bd
<b>PR</b>	36/270 (13)	22/272 (8)	<b>1,65 [1,00; 2,73]</b>	<b>NNT = 20 [10; 1828]</b>	bd
<b>SD</b>	47/270 (17)	92/272 (34)	<b>0,51 [0,38; 0,70]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>	bd
<b>DC (CR+PR+SD)</b>	104/270 (39)	122/272 (45)	0,86 [0,70; 1,05]	-0,06 [-0,15; 0,02]	bd
<b>PD</b>	131/270 (49)	90/272 (33)	<b>1,47 [1,19; 1,81]</b>	<b>NNH = 6 [4; 13]</b>	bd
<b>Analiza III: OB (mediana) 22,5 mies.</b>					
<b>ORR</b>	57/270 (21)	30/272 (11)	<b>1,91 [1,27; 2,88]</b>	<b>NNT = 10 [7; 26]</b>	bd
<b>CR</b>	21/270 (8)	8/272 (3)	<b>2,64 [1,19; 5,87]</b>	<b>NNT = 21 [12; 95]</b>	bd
<b>PR</b>	36/270 (13)	22/272 (8)	1,65 [0,997; 2,73]	<b>NNT = 20 [10; 1828]</b>	bd
<b>Analiza IV: OB (mediana) 27,7 mies.</b>					
<b>ORR</b>	57/270 (21)	30/272 (11)	<b>1,91 [1,27; 2,88]</b>	<b>NNT = 10 [7; 26]</b>	bd
<b>CR</b>	25/270 (9)	8/272 (3)	<b>3,15 [1,45; 6,85]</b>	<b>NNT = 16 [10; 44]</b>	bd
<b>PR</b>	32/270 (12)	22/272 (8)	1,47 [0,87; 2,45]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

b) Wyniki raportowane jako NE – *non-evaluable* i NA – *no assessment* 35/270 (13) dla PEMB vs 60/272 (22) dla CT.

c) Wynik uznany za istotny statystycznie.



**Tabela 12.**  
**Odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem komparatorów (Analiza I)**

Komparator	PEMB		CT		PEMB vs CT	p <sup>a</sup>
	N	Odsetek [95% CI]	N	Odsetek [95% CI]	TD [95% CI]	
CT	270	21,1 [16,4; 26,5]	272	11,4 [7,9; 15,8]	<b>9,6 [3,5; 15,9]</b>	0,001
PTX	270	21,1 [16,4; 26,5]	84	12 [6; 21]	<b>9,1 [0,06; 18,1]</b>	bd
DTX	270	21,1 [16,4; 26,5]	84	6 [2; 13]	<b>15,0 [7,72; 22,48]</b>	bd
WNF	270	21,1 [16,4; 26,5]	87	18 [11; 28]	3,10 [-6,64; 12,84]	bd

TD – treatment difference

**Tabela 13.**  
**Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu KEYNOTE-045**

Analiza cząstkowa	PEMB		CT		PEMB vs CT	P
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
Analiza I: 14,1 mies.	57	2,1 (1,4–6,3)	31	2,1 (1,7–4,9)	bd	bd
Analiza II: 18,5 mies.	57	bd	31	bd	bd	bd
Analiza III: 22,5 mies.	57	2,1 (bd)	31	2,1 (bd)	bd	bd
Analiza IV: 27,7 mies.	57	2,1 (1,4–6,3)	31	2,1 (1,7–4,9)	bd	bd

**Tabela 14.**  
**Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu KEYNOTE-045**

Analiza cząstkowa	PEMB		CT		PEMB vs CT	P
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
Analiza I: 14,1 mies.	57	NR (1,6–15,6+)	31	4,3 (1,4+–15,4+)	bd	bd
Analiza II: 18,5 mies.	57	NR (1,6+–20,7+)	31	4,4 (1,4+–20,3)	bd	bd
Analiza III: 22,5 mies.	57	NR (1,6+–24,6+)	31	4,4 (1,4+–24,0+)	bd	bd
Analiza IV: 27,7 mies.	57	NR (1,6+–30,0+)	31	4,4 (1,4+–29,9+)	bd	bd

NE nie do oszacowania, NR nie osiągnięto.

**Tabela 15.**  
**Liczba pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie trwającą przynajmniej 6 i 12 miesięcy w badaniu KEYNOTE-045**

Analiza cząstkowa	Czas trwania odpowiedzi	Estymowany odsetek pacjentów (%)	
		PEMB	CT
Analiza I: 14,1 mies.	≥12 mies.	68	35
	≥6 mies.	84	47
Analiza II: 18,5 mies.	≥12 mies.	69	36
	≥6 mies.	84	47
Analiza III: 22,5 mies.	≥12 mies.	67	35
	≥6 mies.	84	47
Analiza IV: 27,7 mies.	≥12 mies.	68	35
	≥6 mies.	84	47

## 6.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-045 mierzono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych pembrolizumabem wykazywała stabilny charakter, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię uległa pogorszeniu, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (Wykres 4, Tabela 17).

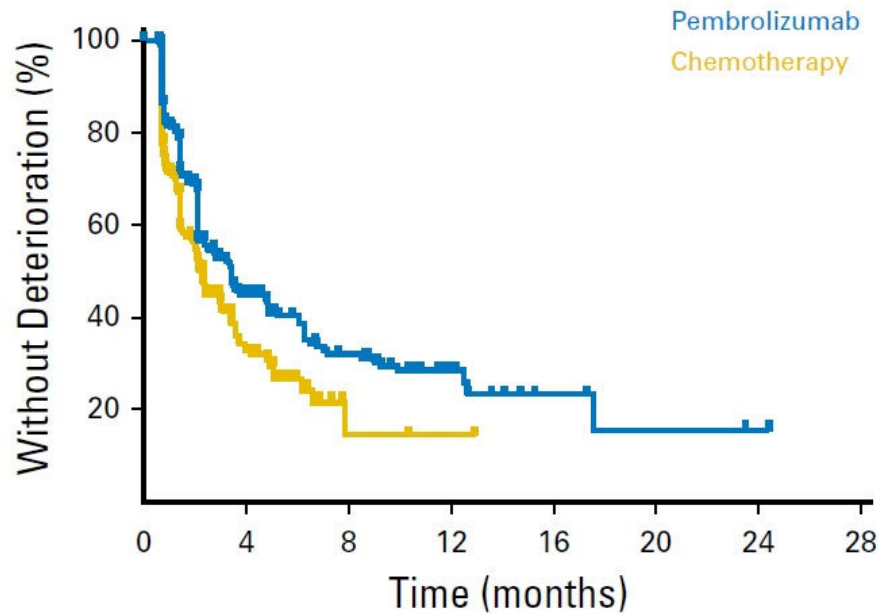
Istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią obserwowano w zakresie w domen funkcjonalnych takich jak: ogólna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz pamięć i koncentracja, natomiast w zakresie domen związanych z objawami obserwowano przewagę pembrolizumabu w odniesieniu do: zmęczenia, bólu, duszności, zaparć oraz biegunki (Tabela 17, Wykres 5, Wykres 6).

Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu w porównaniu z ramieniem stosującym chemioterapię (Wykres 3, Tabela 16).

W ramach oceny jakości życia pacjentów przeprowadzonej z użyciem wizualnej analogowej skali VAS kwestionariusza EQ-5D wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią po 15 tyg. trwania badania (Wykres 9, Tabela 19).

## Wykres 3.

Krzywa Kaplana-Meiera w skali EORTC QLQ-C30 dla czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT



No. at risk:

Pembrolizumab	260	76	39	12	4	2	1
Chemotherapy	242	34	2	1	0	0	0

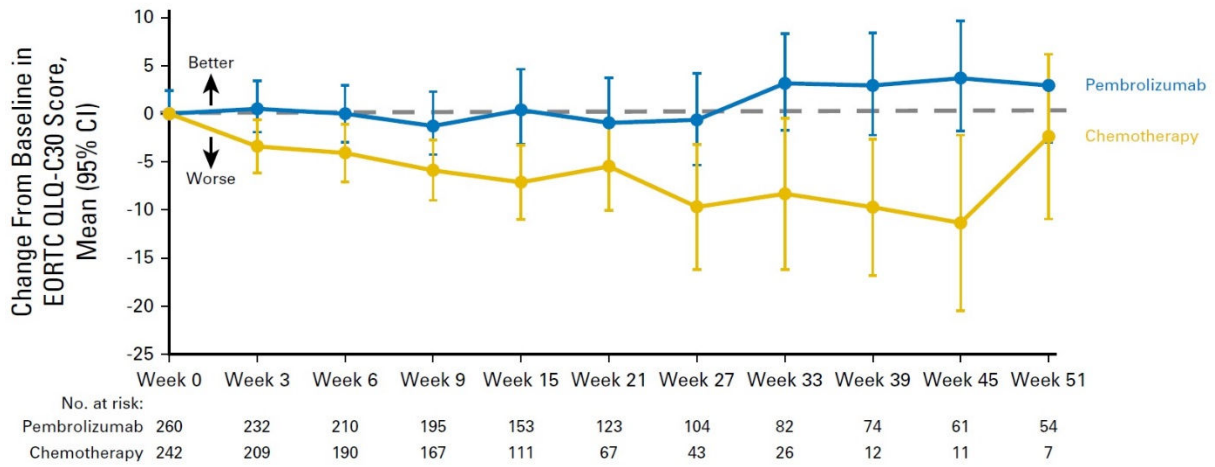
Czas do pogorszenia (TTD) został określony jako czas do pierwszego wystąpienia  $\geq 10$ -punktowego spadku w stosunku do wartości wyjściowej.  
 $p=0,004$

## Tabela 16.

Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT

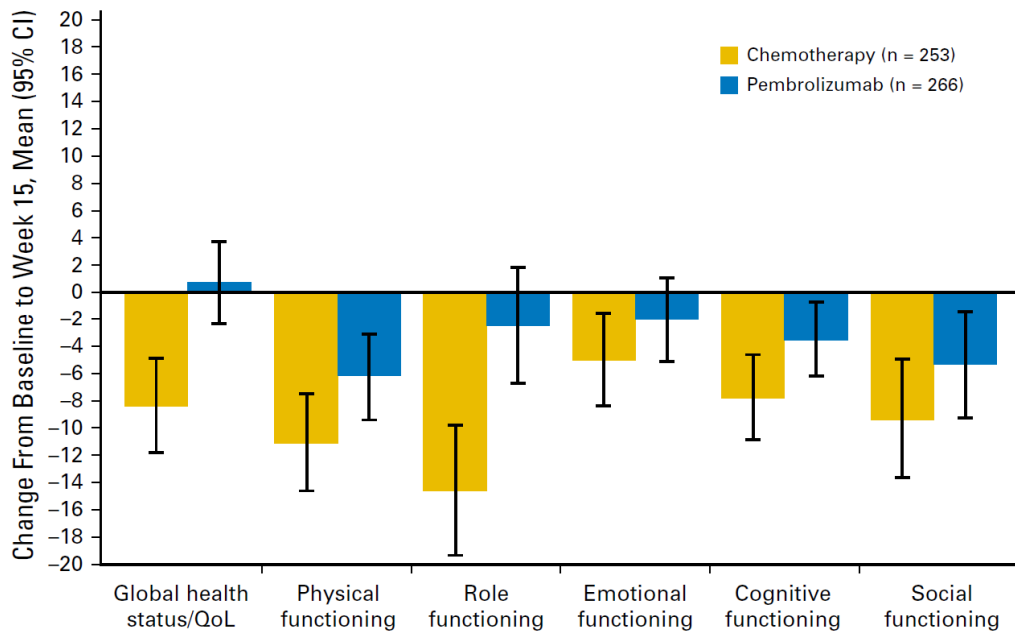
PEMB		CT		PEMB vs CT	$p^a$
N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
260	3,5 [bd; bd]	242	2,3 [bd; bd]	<b>0,72 [0,56; 0,92]</b>	0,004

**Wykres 4.**  
Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT



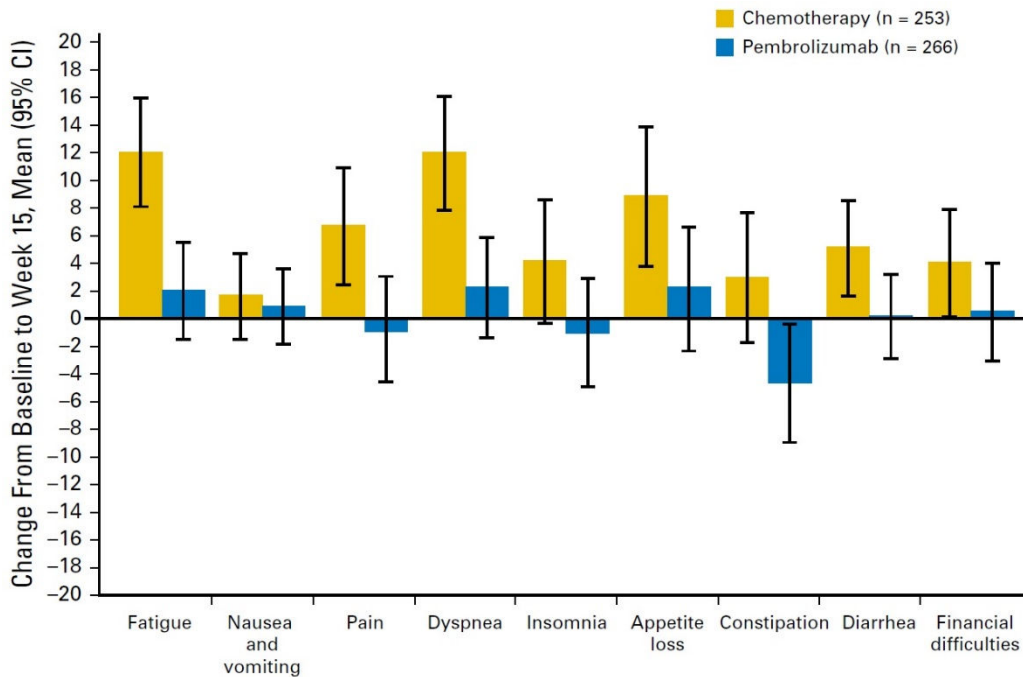
p<0,001

**Wykres 5.**  
Zmiana względem baseline w domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045



OB: 15 tyg.

**Wykres 6.**  
Zmiana względem *baseline* w domenach związanych z objawami kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045



OB: 15 tyg.

**Tabela 17.**  
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem *baseline* w badaniu KEYNOTE-045 (OB. 15 tyg.)

Domena	OB [tyg.]	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> [pkt] [95% CI]				PEMB vs CT MD [95% CI]	p
		N	PEMB <sup>a</sup>	N	CT <sup>a</sup>		
<b>Domeny funkcjonalne</b>							
Ogólna ocena stanu zdrowia	15	266	0,69 [-2,40; 3,77] <sup>b</sup>	253	-8,36 [-11,84; -4,89] <sup>b</sup>	<b>9,05 [4,61; 13,50]<sup>b</sup></b>	<0,001 <sup>b</sup>
Funkcjonowanie fizyczne	15	266	-6,2 [-9,2; -3,1]	253	-11,2 [-14,5; -7,4]	<b>5,00 [0,32; 9,68]</b>	0,036
Pełnienie ról społecznych	15	266	-2,6 [-6,6; 1,9]	253	-14,7 [-19,1; -9,7]	<b>12,10 [5,76; 18,44]</b>	0,0002
Funkcjonowanie emocjonalne	15	266	-2,1 [-5,0; 1,1]	253	-5,1 [-8,2; -1,4]	3,00 [-1,57; 7,57]	0,198
Pamięć i koncentracja	15	266	-3,7 [6,1; -0,6]	253	-7,9 [-10,7; -4,5]	<b>4,20 [0,06; 8,34]</b>	0,047
Funkcjonowanie społeczne	15	266	-5,4 [-9,1; -1,3]	253	-9,4 [-13,5; -4,9]	4,00 [-1,81; 9,81]	0,177
<b>Domeny związane z objawami</b>							
Zmęczenie	15	266	2,1 [-1,4; 5,7]	253	12,0 [8,1; 16,0]	<b>-9,90 [-15,21; -4,59]</b>	0,0003
Nudności i wymioty	15	266	0,9 [-1,8; 3,8]	253	1,7 [-1,4; 4,9]	-0,80 [-5,01; 3,41]	0,710
Ból	15	266	-1,1 [-4,5; 3,2]	253	6,8 [2,6; 11,2]	<b>-7,90 [-13,67; -2,13]</b>	0,007
Duszność	15	266	2,3 [-1,3; 6,0]	253	12,0 [8,1; 16,1]	<b>-9,70 [-15,12; -4,28]</b>	0,0004
Bezsenna	15	266	-1,2 [-4,9; 3,0]	253	4,2 [-0,2; 8,8]	-5,40 [-11,39; 0,59]	0,077
Utrata apetytu	15	266	2,3 [-2,2; 6,8]	253	8,9 [3,9; 14,1]	-6,60 [-13,40; 0,20]	0,057

Domena	OB [tyg.]	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem baseline [pkt] [95% CI]				PEMB vs CT		p
		N	PEMB <sup>a</sup>	N	CT <sup>a</sup>	MD [95% CI]		
Zaparcie	15	266	-4,7 [-8,9; -0,3]	253	3,0 [-1,6; 7,9]	<b>-7,70 [-14,11; -1,29]</b>		0,019
Biegunka	15	266	0,2 [-2,8; 3,3]	253	5,2 [1,8; 8,7]	<b>-5,00 [-9,60 -0,40]</b>		0,033
Problemy finansowe	15	266	0,7 [-3,0; 4,2]	253	4,2 [0,2; 8,1]	-3,50 [-8,84; 1,84]		0,199

Wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę, wartość ujemna zmiany oznacza poprawę.

a) Wartości odczytane z wykresu.

b) Wartości raportowane przez autorów.

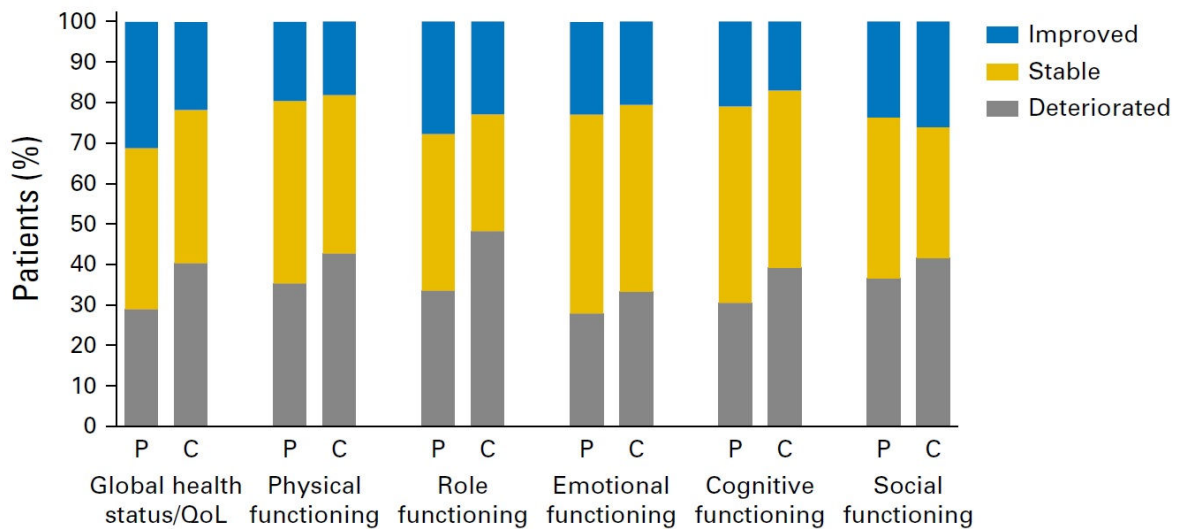
Tabela 18.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 (OB.: 15 tyg.)

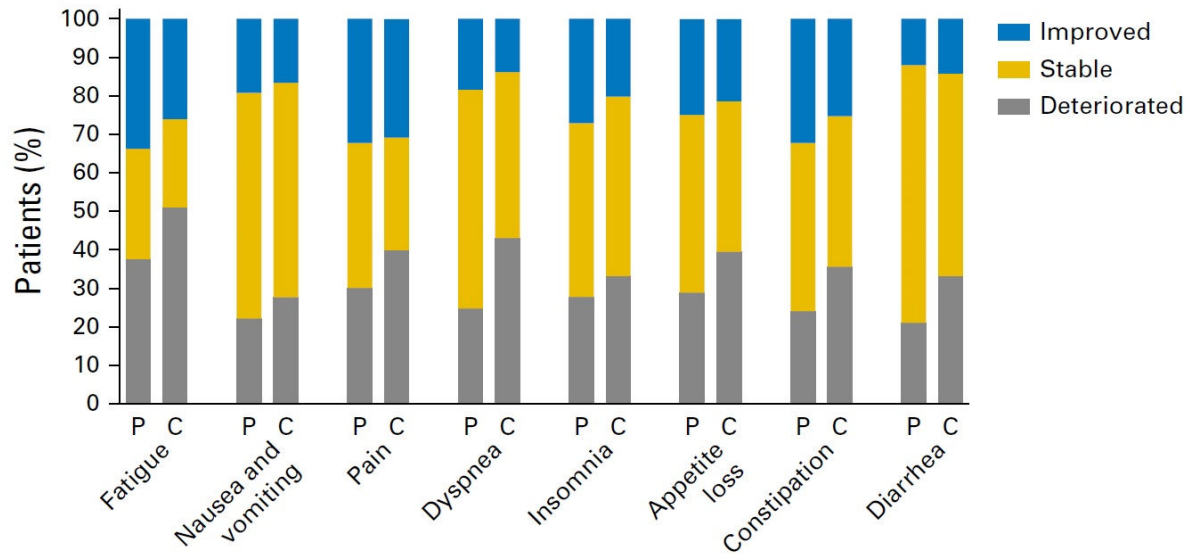
Domena		PEMB	CT	PEMB vs CT		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Ogólna ocena stanu zdrowia	Poprawa	82/266 (31)	56/253 (22)	<b>1,39 [1,04; 1,87]</b>	<b>NNT = 12 [7; 88]</b>	bd
	Pogorszenie	77/266 (29)	101/253 (40)	<b>0,73 [0,57; 0,92]</b>	<b>NNT = 10 [6; 36]</b>	bd
Funkcjonowanie społeczne	Poprawa	64/266 (24)	66/253 (26)	0,92 [0,68; 1,24]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
Biegunka	Poprawa	32/266 (12)	35/253 (14)	0,87 [0,56; 1,36]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd

Wykres 7.

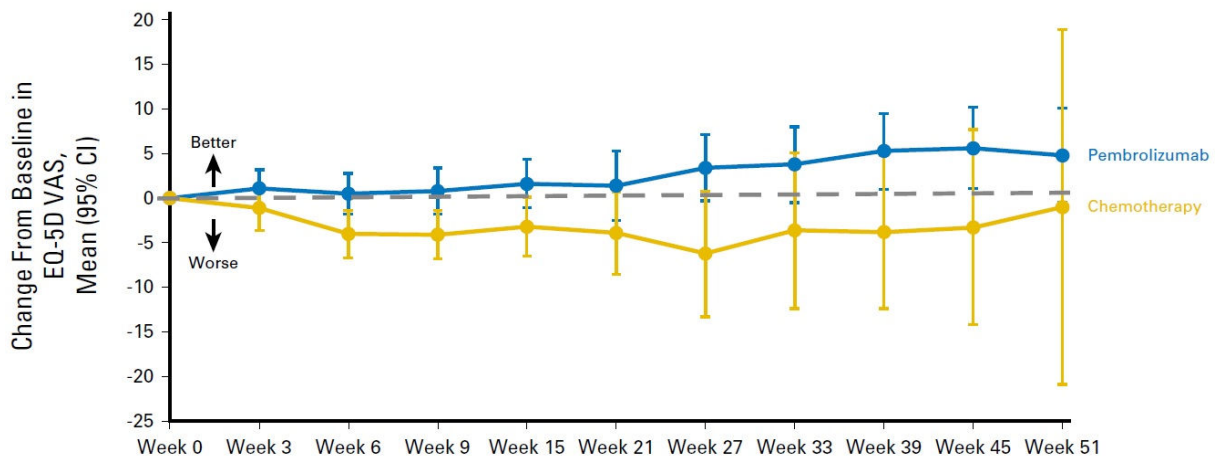
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla domen funkcyjnych.



**Wykres 8.**  
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla domen związanych z objawami.



**Wykres 9.**  
Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT



No. at risk:	
Pembrolizumab	260 232 210 195 153 124 104 83 75 61 54
Chemotherapy	242 208 190 167 111 67 43 26 12 11 7

p<0,001

**Tabela 19.**  
Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT

OB [tyg.]	Zmiana wyniku EQ-5D VAS względem <i>baseline</i> [pkt] [95% CI]		PEMB vs CT	p
	PEMB	CT	MD [95% CI]	
15	0,73 [-1,83; 3,29]	-5,73 [-8,59; -2,87]	<b>6,45 [2,75; 10,16]</b>	<0,001

## 6.5. Bezpieczeństwo

### 6.5.1. Ogólny profil bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że pembrolizumab jest lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa. W grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia AE ogółem (w tym w stopniu  $\geq 3$ ), AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu  $\geq 3$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości raportowania SAE ogółem, natomiast ryzyko wystąpienia SAE związanych z leczeniem było istotnie statystycznie niższe w grupie pembrolizumabu. Ponadto w grupie pembrolizumabu mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE, a także ryzyko utraty z badania z powodu AE związanych z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w stopniu  $\geq 3$ , czyli zdarzenia typowe dla immunoterapii o co najmniej poważnym nasileniu, występowały u 5% pacjentów z grupy pembrolizumabu oraz u 2% chorych z grupy kontrolnej, a różnica między grupami była na granicy istotności statystycznej. W grupie leczonej pembrolizumabem odnotowano 13 zgonów, których przyczyną były AE, natomiast w grupie leczonej chemioterapią raportowano 8 tego rodzaju zdarzeń. Spośród raportowanych zgonów po 4 z każdej grupy zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęstszą przyczyną zgonu były infekcje i zakażenia, a zdarzenia te były zgodne z poznanym już profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu będącego następstwem AE (Tabela 20).

Wyniki analizy warstwowej wskazują, że ryzyko występowania AE związanych z leczeniem, a także AE związanych z leczeniem w stopniu  $\geq 3$  było mniejsze zarówno w porównaniu z chemioterapią rozpatrywaną łącznie, jak również dla porównania względem poszczególnych preparatów (Tabela 21).

**Tabela 20.**  
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa OB. (mies.) mediana	PEMB	CT	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>AE</b>						
<b>AE ogółem</b>	Analiza I: 14,1	248/266 (93)	250/255 (98)	<b>0,95 [0,92; 0,99]</b>	<b>NNT = 21 [13; 75]</b>	bd
<b>AE <math>\geq 3</math> stopnia</b>	Analiza I: 14,1	139/266 (52)	160/255 (63)	<b>0,83 [0,72; 0,97]</b>	<b>NNT = 10 [6; 49]</b>	bd
<b>AE zw. z leczeniem</b>	Analiza IV: 27,7	165/266 (62)	231/255 (91)	<b>0,68 [0,62; 0,76]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd
<b>AE zw. z leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia</b>	Analiza IV: 27,7	44/266 (17)	128/255 (50)	<b>0,33 [0,23; 0,44]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
<b>AESI<sup>a</sup> zw. z leczeniem</b>	Analiza IV: 27,7	52/266 (20)	17/255 (7)	<b>2,93 [1,74; 4,93]</b>	<b>NNH = 7 [5; 13]</b>	bd
<b>AESI<sup>a</sup> ogółem zw. z leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia</b>	Analiza I: 14,1	12/266 (5)	4/255 (2)	2,88 [0,94; 8,80]	<b>NNH = 33 [17; 5232]</b>	bd
<b>SAE</b>						
<b>SAE ogółem</b>	do ok. 23 mies. <sup>b</sup>	104/266 (39)	104/255 (41)	0,96 [0,78; 1,18]	-0,02 [-0,10; 0,07]	bd



Punkt końcowy	Analiza cząstkowa OB. (mies.) mediana	PEMB	CT	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>SAE zw. z leczeniem</b>	Analiza I: 14,1	27/266 (10)	57/255 (22)	<b>0,45 [0,30; 0,69]</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>	bd
<b>Zgony</b>						
<b>Z powodu AE</b>	Analiza I: 14,1	13/266 (5)	8/255 (3)	1,56 [0,66; 3,70]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
<b>Z powodu AE zw. z leczeniem</b>	Analiza IV: 27,7	4/266 (2)	4/255 (2)	0,96 [0,24; 3,79]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd
<b>Z powodu AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia</b>	Analiza I: 14,1	4/266 (2)	4/255 (2)	0,96 [0,24; 3,79]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd
<b>Zaprzestanie terapii</b>						
<b>Zaprzestanie leczenia z powodu AE zw. z leczeniem</b>	Analiza I: 14,1	15/266 (6)	28/255 (11)	<b>0,51 [0,28; 0,94]</b>	<b>NNT = 19 [10; 165]</b>	bd
<b>Zaprzestanie leczenia z powodu AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia</b>	Analiza I: 14,1	12/266 (5)	16/255 (6)	0,72 [0,35; 1,49]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
<b>Utrata z badania</b>						
<b>Utrata z powodu AE<sup>c</sup></b>	Analiza I: 14,1	22/266 (8)	32/255 (13)	0,66 [0,39; 1,10]	-0,04 [0,10; 0,01]	bd
<b>Utrata z powodu AE ≥3 stopnia</b>	Analiza I: 14,1	18/266 (7)	20/255 (8)	0,86 [0,47; 1,59]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
<b>Z powodu SAE</b>	Analiza I: 14,1	15/266 (6)	12/255 (5)	1,20 [0,57; 2,51]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
<b>Utrata z powodu AE zw. z leczeniem</b>	Analiza IV: 27,7	19/266 (7)	33/255 (13)	<b>0,55 [0,32; 0,94]</b>	<b>NNT = 18 [10; 155]</b>	bd
<b>Z powodu SAE zw. z leczeniem</b>	Analiza I: 14,1	9/266 (3)	10/255 (4)	0,86 [0,36; 2,09]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd

\*Mediana

a) Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zawierają zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego.

b) W dokumencie źródłowym nie podano szczegółowych informacji nt. analizy.

c) Spośród raportowanych AE najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania w grupie PEMB było zapalenie płuc (1,9%), a w grupie CT neuropatia czuciowa obwodowa (2,0%) i neuropatia obwodowa (1,6%).

Tabela 21.  
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania PEMB vs CT w podziale na poszczególne terapie w badaniu KEYNOTE-045

Punkt końcowy	PEMB	Komparator	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
	n/N (%)	n/N (%)			
<b>DTX</b>					
<b>AE zw. z leczeniem</b>	165/270 (61)	77/84 (92)	<b>0,67 [0,59; 0,75]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd
<b>AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia</b>	41/270 (15)	45/84 (54)	<b>0,28 [0,20; 0,40]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
<b>PTX</b>					
<b>AE zw. z leczeniem</b>	165/270 (61)	74/84 (88)	<b>0,69 [0,61; 0,78]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>	bd
<b>AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia</b>	41/270 (15)	37/84 (44)	<b>0,34 [0,24; 0,50]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>	bd
<b>DTX + PTX (wynik łączny)</b>					
<b>AE zw. z leczeniem</b>	165/270 (61)	151/168 (90)	<b>0,68 [0,61; 0,76]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd
<b>AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia</b>	41/270 (15)	82/168 (49)	<b>0,31 [0,23; 0,43]</b>	<b>NNT = 3 [3; 5]</b>	bd
<b>WNF</b>					

Punkt końcowy	PEMB	Komparator	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
	n/N (%)	n/N (%)			
<b>AE zw. z leczeniem</b>	165/270 (61)	79/87 (91)	<b>0,67 [0,60; 0,76]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd
<b>AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia</b>	41/270 (15)	44/87 (51)	<b>0,30 [0,21; 0,43]</b>	<b>NNT = 3 [3; 5]</b>	bd

OB (mediana): 14,1 mies.

### 6.5.2. Szczegółowy profil bezpieczeństwa

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazuje, że w grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie mniejsze niż w ramieniu chemioterapii było ryzyko wystąpienia zdarzeń takich jak: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, astenia, anemia, zaparcia, neuropatia czuciowa obwodowa, neuropatia obwodowa, łysienie czy zmniejszenie liczby neutrofilii, natomiast wyższe było ryzyko świądu, które odnotowano u 20% pacjentów (Tabela 22). Zdarzenie to na ogół miało charakter łagodny i umiarkowany (zaraportowano tylko jeden przypadek o stopniu nasilenia ≥3).

W kategorii zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥3 w grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu kontrolnym był odsetek pacjentów doświadczających: zmęczenia, astenii, neutropenii, anemii, zaparć oraz neuropatii czuciowej.

W przypadku analizy poszczególnych AESI, w grupie pembrolizumabu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko reakcji związanych z infuzją oraz większe ryzyko wystąpienia nadczynności i niedoczynności tarczycy oraz zapalenia płuc. Zdarzenia te na ogół miały charakter łagodny i tylko w nielicznych przypadkach stopień ich nasilenia był ≥3. Wyjątek pod tym względem stanowiło zapalenie płuc ≥3 stopnia, które odnotowano u 6 pacjentów z grupy pembrolizumabu, natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono takich przypadków.

Zestawienie danych odnośnie szczegółowego profilu bezpieczeństwa szczegółowe przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

Tabela 22.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ocenie badacza, niezależnie od stopnia zdarzenia oraz ≥3 stopnia dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Bez względu na stopień</b>					
<b>Świąd</b>	52/266 (20)	7/255 (3)	<b>7,12 [3,30; 15,38]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	bd
<b>Zmęczenie</b>	37/266 (14)	71/255 (28)	<b>0,50 [0,35; 0,71]</b>	<b>NNT = 8 [5; 15]</b>	bd
<b>Nudności</b>	29/266 (11)	62/255 (24)	<b>0,45 [0,30; 0,67]</b>	<b>NNT = 8 [6; 15]</b>	bd
<b>Biegunka</b>	24/266 (9)	33/255 (13)	0,70 [0,42; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	23/266 (9)	43/255 (17)	<b>0,51 [0,32; 0,83]</b>	<b>NNT = 13 [8; 40]</b>	bd
<b>Astenia</b>	15/266 (6)	36/255 (14)	<b>0,40 [0,22; 0,71]</b>	<b>NNT = 12 [8; 30]</b>	bd

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Anemia</b>	9/266 (3)	63/255 (25)	<b>0,14 [0,07; 0,27]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
<b>Zaparcia</b>	8/266 (3)	52/255 (20)	<b>0,15 [0,07; 0,30]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	bd
<b>Neuropatia czuciowa obwodowa</b>	2/266 (1)	28/255 (11)	<b>0,07 [0,02; 0,28]</b>	<b>NNT = 10 [8; 16]</b>	bd
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilii</b>	1/266 (<1)	38/255 (15)	<b>0,03 [0,003; 0,18]</b>	<b>NNT = 7 [6; 10]</b>	bd
<b>Neuropatia obwodowa</b>	1/266 (<1)	27/255 (11)	<b>0,04 [0,005; 0,26]</b>	<b>NNT = 10 [8; 16]</b>	bd
<b>Neutropenia</b>	0/266 (0)	41/255 (16)	<b>0,01 [0,001; 0,19]</b>	<b>NNT = 7 [5; 9]</b>	bd
<b>Łysienie</b>	0/266 (0)	96/255 (38)	<b>0,005 [0,0003; 0,08]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
<b>≥3 stopnia</b>					
<b>Świąd</b>	1/266 (<1)	1/255 (<1)	0,96 [0,06; 15,24]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Zmęczenie</b>	3/266 (1)	13/255 (5)	<b>0,22 [0,06; 0,77]</b>	<b>NNT = 26 [15; 102]</b>	bd
<b>Nudności</b>	1/266 (<1)	4/255 (2)	0,24 [0,03; 2,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>Biegunka</b>	3/266 (1)	2/255 (1)	1,44 [0,24; 8,53]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	0/266 (0)	3/255 (1)	0,14 [0,01; 2,64]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
<b>Astenia</b>	1/266 (<1)	7/255 (3)	<b>0,14 [0,02; 1,11]</b>	<b>NNT = 43 [23; 429]</b>	bd
<b>Anemia</b>	2/266 (1)	26/255 (10)	<b>0,07 [0,02; 0,31]</b>	<b>NNT = 11 [8; 18]</b>	bd
<b>Zaparcia</b>	0/266 (0)	8/255 (3)	<b>0,06 [0,003; 0,97]</b>	<b>NNT = 32 [19; 114]</b>	bd
<b>Neuropatia czuciowa obwodowa</b>	0/266 (0)	5/255 (2)	<b>0,09 [0,005; 1,57]</b>	<b>NNT = 51 [27; 905]</b>	bd
<b>Spadek liczby neutrofilii</b>	1/266 (<1)	34/255 (13)	<b>0,03 [0,004; 0,20]</b>	<b>NNT = 8 [6; 12]</b>	bd
<b>Neuropatia obwodowa</b>	1/266 (<1)	2/255 (1)	0,48 [0,04; 5,25]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
<b>Neutropenia</b>	0/266 (0)	36/255 (14)	<b>0,01 [0,001; 0,21]</b>	<b>NNT = 8 [6; 11]</b>	bd
<b>Łysienie</b>	0/266 (0)	2/255 (1)	0,19 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza IV: mediana 27,7 mies.

a) Raportowano AE występujące u ≥10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

## 7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu, docetakselu oraz paklitakselu. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

### 7.1. Alerty bezpieczeństwa

#### Pembrolizumab (Keytruda®)

Na stronie agencji URPL odnaleziono 2 komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda®. Dodano informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz odrzucenie przeszczepu narządu łitego [41, 42].

Na stronie FDA znaleziono łącznie 5 dokumentów dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu. W 2017 r. w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku występowania zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu toksycznej nekrolizy naskórka, utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki wskutek toksycznego działania produktu na oczy oraz powikłań po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych podczas leczenia pembrolizumabem [43, 44]. W tym samym roku na stronie FDA opublikowano komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia i badaczy-onkologów dotyczący stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z deksametazonem i środkiem immunomodulującym w leczeniu szpiczaka mnogiego. Na podstawie danych z dwóch badań klinicznych, ze względu na zwiększone ryzyko śmierci, FDA zarekomendowała wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Keytruda® w terapii skojarzonej ze środkami immunomodulującymi oraz w chorobach nowotworowych hematologicznych w skojarzeniu z innymi lekami [45]. W czerwcu 2018 r. FDA wydała komunikat do pracowników służby zdrowia, badaczy i opinii publicznej, dotyczący zwiększonego ryzyka śmiertelności u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami i niską ekspresją białka PD-L1 stosujących pembrolizumab w porównaniu z pacjentami

leczonymi chemioterapią opartą o związki platyny. W związku z powyższym, jedno ze wskazań do stosowania pembrolizumabu, zawarte w ulotce produktu leczniczego Keytruda®, zostało ograniczone do pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, dla których leczenie terapią opartą o cisplatynę jest nieodpowiednie, i u których w komórkach guza zachodzi ekspresja PD-L1 (*Combined Positive Score*  $\geq 10$ ) lub dla których terapia oparta o związki platyny jest nieodpowiednia, niezależnie od statusu PD-L1. FDA zwróciła uwagę, iż dokonywany przez lekarzy wybór odpowiedniego leczenia dla ww. pacjentów powinien odbywać się zgodnie z kryteriami opisanymi w sekcji 14. ulotki produktu leczniczego Keytruda® [46, 47]. Ponadto na stronie FDA w okresie od czerwca 2015 r. do czerwca 2018 r. systematycznie dokonywano aktualizacji ulotki produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) m.in. w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych. Najważniejsze zmiany dotyczyły uzupełniania ulotki o informacje dotyczące ryzyka występowania m.in. endokrynopatii (zapalenie przysadki, zaburzenia tarczycy, cukrzyca typu I) i innych zaburzeń pochodzenia immunologicznego (ciężkie zapalenie skóry, w tym pemfigoid pęcherzowy, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego, rabdomioliza), reakcji alergicznych [48].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2009–2018 zgłoszono łącznie 8 756 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pembrolizumabu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (Tabela 23). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych pembrolizumabu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 10, Wykres 11).

Na stronie agencji EMA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania pembrolizumab (Keytruda®).

Na stronie producenta Merck Sharp & Dohme Corp. znaleziono broszurę skierowaną do fachowego personelu medycznego zawierającą opis produktu leczniczego Keytruda® oraz najważniejsze i najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (w tym pochodzenia immunologicznego oraz związane z reakcjami podczas infuzji dożylnych). W broszurze przedstawiono również zalecenia monitorowania zdarzeń niepożądanych jeśli wystąpią u pacjentów oraz sposobu ich leczenia [49].

## **Docetaksel**

Na stronie FDA odnaleziono łącznie 7 dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania docetakselu. W ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych AERS (*Adverse Event Reporting System*). W 2012 r. FDA zamieściła informacje o interakcji docetakselu z chlorowodorkiem dronedaronu skutkującej zgonem, natomiast w 2017 r. o występowaniu neutropenicznego zapalenia jelita [43, 50]. W 2014 r. na stronie FDA pojawił się komunikat dotyczący potencjalnych objawów zatrucia alkoholem w wyniku leczenia docetakselem. FDA zaleca, aby pracownicy służby zdrowia przepisując i podając docetaksel pacjentom, brali pod uwagę zawartość alkoholu w produktach leczniczych zawierających docetaksel, zwłaszcza u pacjentów, u których dawka alkoholu powinna być

zminimalizowana, włączając pacjentów z niewydolnością wątroby. Pacjenci doświadczający działań niepożądanych, powinni otrzymywać formulację docetakselu z najmniejszą możliwą zawartością alkoholu, natomiast w razie wystąpienia objawów intoksykacji, powinno się spowolnić szybkość wlewu. Ponadto personel medyczny powinien poinformować pacjentów stosujących docetaksel o istnieniu ryzyka odczucia upojenia alkoholowego, interakcji alkoholu z innymi zażywanymi lekami oraz o unikaniu prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie maszyn i wykonywania czynności niebezpiecznych przez okres 1–2 godzin po podaniu leku [51]. Ponadto pomiędzy 2010 r. a 2016 r. zaktualizowano ulotki produktów leczniczych: Taxotere®, Docefrez® i innych zawierających docetaksel w sekcji ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych. Ulotki ww. preparatów uzupełniono o dodatkowe informacje dotyczące ryzyka występowania m.in.: zmian podobnych do sklerodermii poprzedzonych obwodowym obrzękiem limfatycznym, niewydolności nerek, chorób układu oddechowego (takich jak duszność, ostry obrzęk płuc, śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, ostra niewydolność oddechowa), torbielowatego obrzęku płamki żółtej, hiponatremii, potencjalnego zatrucia alkoholem, trwałego łysienia, hiponatremii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji neutropenicznej, reakcji neurologicznych i skórnych, astenii oraz ostrej białaczki szpikowej [52–55].

Na stronie agencji EMA znaleziono 1 komunikat PRAC z 2017 r., dotyczący braku dowodów na zwiększenie ryzyka występowania neutropenicznego zapalenia jelita podczas stosowania docetakselu. Zgodnie z wnioskami Komitetu, niedawny obserwowany wzrost zgłoszeń ww. schorzenia we Francji, spowodowany był wzrostem świadomości wśród fachowego personelu medycznego i nie istnieją żadne przesłanki przemawiające za zwiększeniem zapadalności na tę chorobę u pacjentów stosujących docetaksel. Ryzyko występowania neutropenicznego zapalenia jelit u pacjentów z nowotworami poddawanych terapii docetaksem jest szacowane na 1/1000 przypadków. EMA zaleciła, aby lekarze przestrzegali aktualnych zaleceń znajdujących się w informacjach o produktach leczniczych zawierających docetaksel, związanych z zapobieganiem i leczeniem neutropenii [56].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1995–2018 zgłoszono łącznie 81 493 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia uogólnione, stany w miejscu podania oraz choroby skóry i tkanki podskórnej (Tabela 23). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych docetakselu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 10, Wykres 11).

Na stronie agencji URPL nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania docetakselu.

## **Paklitaksel**

Na stronie agencji FDA odnaleziono jeden dokument dotyczący aktualizacji ulotki produktu leczniczego Taxol® (paklitaksel) w sekcjach środków ostrożności oraz działań niepożądanych. Zmiany dotyczyły uzupełniania ulotki o informacje dotyczące ryzyka interakcji paklitakselu z innymi lekami oddziałującymi

na izoenzymy CYP3A4 i CYP2C8, występowania nieprawidłowości w elektrokardiogramie oraz zwiększonego ryzyka toksyczności hematologicznej, infekcji (w tym oportunistycznych) oraz gorączki neutropenicznej u pacjentów z AIDS i mięśniakiem [57].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1992–2018 zgłoszono łącznie 77 516 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem paklitakselu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały: zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 23). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych paklitakselu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 10, Wykres 11).

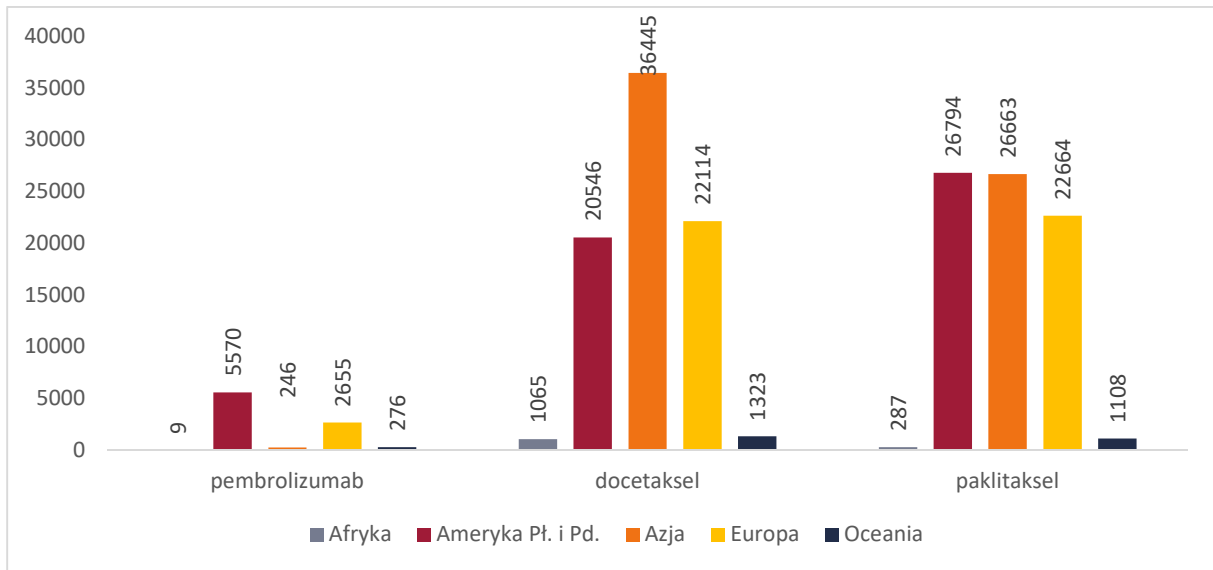
Na stronie agencji URPL oraz agencji EMA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania paklitakselu.

**Tabela 23.**

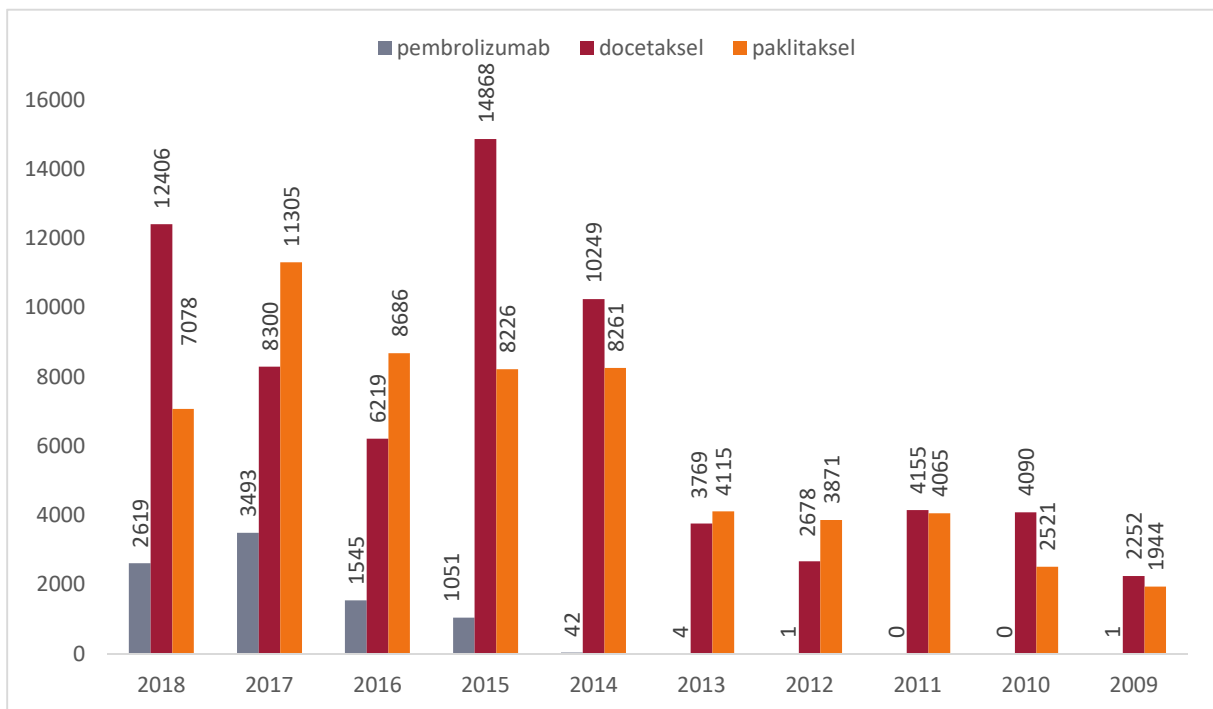
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 13.07.2018)

Kategoria	pembrolizumab (2009-2018)	docetaksel (1995-2018)	paklitaksel (1992-2018)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	380	23105	15823
Zaburzenia sercowe	317	3085	5521
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	127	167
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	36	319	527
Choroby endokrynologiczne	454	99	128
Choroby oczu	223	1146	1176
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1287	17008	15410
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	3297	21175	20983
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	348	803	1255
Zaburzenia układu immunologicznego	155	2318	5276
Zakażenia i zarażenia	695	6426	6403
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	1822	2624	2989
Badania laboratoryjne	906	7551	8319
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	618	4679	4940
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	736	6365	6801
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1864	1754	3509
Zaburzenia układu nerwowego	901	7350	12016
Ciąża, połóg i okołoporodowe	5	43	176
Zaburzenia psychiczne	313	4917	1999
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	341	1323	1931
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	39	486	347
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1190	10571	13446
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1019	20096	11738
Procedury chirurgiczne i medyczne	170	172	316
Choroby naczyniowe	265	6570	9319

**Wykres 10.**  
**Raportowane działania niepożądanych poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 13.07.2018)**



**Wykres 11.**  
**Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2009-2018 (stan na dzień 13.07.2018)**



## 7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).



**Tabela 24.**  
**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji**

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>Keytruda®</b> <b>[58]</b>	<p style="text-align: center;"><b>Pembrolizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej: w celu zminimalizowania błędów w ocenie ekspresji PD-L1 należy wybrać dobrze zwalidowaną i wiarygodną metodę oznaczeń.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (w tym zakończonych zgonem): zwykle działania niepożądane ustępują po przerwaniu leczenia, podaniu kortykosteroidów i/lub zastosowaniu leczenia objawowego; należy zaprzestać podawania pembrolizumabu w przypadku wystąpienia działań nawracających stopnia 3. lub jakichkolwiek stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych kontrolowanych terapią hormonalną.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonów): należy monitorować pacjentów celem wykrycia chorób płuc oraz w zależności od stopnia nasilenia reakcji, podać kortykosteroidy, wstrzymać lub zaprzestać leczenia pembrolizumabem w razie wystąpienia ww. chorób.</li> <li>• Ryzyko zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia jelita oraz w zależności od stopnia nasilenia reakcji, podać kortykosteroidy lub wstrzymać, lub zaprzestać leczenia pembrolizumabem w razie ww. chorób, należy uwzględnić ryzyko pojawienia się perforacji przewodu pokarmowego.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów zaburzeń czynności wątroby, w razie ww. zaburzeń należy podać kortykosteroidy, wstrzymać lub zaprzestać stosowanie pembrolizumabu.</li> <li>• Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów zaburzeń czynności nerek, w zależności od stopnia nasilenia reakcji, należy podać kortykosteroidy, wstrzymać lub zaprzestać stosowanie pembrolizumabu.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonową, niedoczynności i nadczynności tarczycy): należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów zaburzeń endokrynologicznych należy wstrzymać lub zaprzestać stosowania pembrolizumabu oraz wdrożyć odpowiednie leczenie hormonalne.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego (w tym zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, w tym również przypadki zakończone zgonem), należy obserwować pacjentów w celu wykrycia ciężkich reakcji skórnych; w zależności od stopnia nasilenia działania należy wstrzymać lub zaprzestać stosowania pembrolizumabu oraz zastosować leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia innych istotnych klinicznie (w tym prowadzących do zgonu) działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia stawów, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia trzustki, zespołu Guillain-Barrégo, zespołu miastenicznego, niedokrwistości hemolitycznej, sarkoidozy oraz zapalenia mózgu: w zależności od stopnia nasilenia należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu oraz rozpocząć leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym reakcji nadwrażliwości i anafilaksji: w zależności od stopnia reakcji można wdrożyć podawanie odpowiedniej premedykacji przed wlewem z wykorzystaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych, kontynuować podawanie pembrolizumabu pod ścisłą kontrolą lub zaprzestać stosowania pembrolizumabu.</li> <li>• <b>Ryzyko opóźnionego rozpoczęcia działania pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, z gorszym rokowaniem i/lub agresywną postacią choroby, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Odnotowano większą liczbę zgonów u pacjentów z rakiem urotelialnym w grupie otrzymującej PEMB w ciągu 2 mies. w porównaniu do grupy otrzymującej CT. Do czynników związanych z wczesnymi zgonami należą: szybko postępująca choroba w trakcie leczenia pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.</b></li> <li>• Pacjenci stosujący leczenie pembrolizumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta, którą powinni nosić przy sobie.</li> </ul>
	<b>8.1Camitotic®</b> <b>Docetaxel</b> <b>Accord®</b>

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>Docetaxel Amring®</b> <b>Docetaxel AqVida®</b> <b>Docetaxel Ebewe®</b> <b>Docetaxel Kabi®</b> <b>Docetaxel Lek®</b> <b>Docetaxel Teva®</b> <b>Docetaxel Winthrop®</b> <b>Taxespira®</b> <b>Taxotere®</b> <b>Tolnexa®</b> <b>Docetaxel Hospira®</b> <b>[59–71]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko wystąpienia reakcji żołądkowo-jelitowych (w tym prowadzące do zgonu): należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanych z infuzją dożylną: w zależności od stopnia reakcji można wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe i kontynuować podawanie docetakselu pod ścisłą kontrolą lub zaprzestać stosowania docetakselu. W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości nie należy podawać ponownie docetakselu.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, w tym miejscowego rumienia dłoni i podeszw stóp z obrzękiem i złuszczeniem</li> <li>• Ryzyko zatrzymania płynów (w tym wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze): należy obserwować pacjentów pod kątem zatrzymania płynów.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, w tym zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknień płuc oraz niewydolności oddechowej (w tym prowadzących do zgonu): należy dokładnie obserwować pacjenta w przypadku wystąpienia ww. zaburzeń układu oddechowego, przerwać leczenie docetakselem oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia posocznicy, zagrażających życiu krwawień z przewodu pokarmowego, gorączki neutropenicznej, zakażeń, trombocytopenii, zapaleń jamy ustnej i osłabienia u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego: w razie wystąpienia ww. zaburzeń należy zmniejszyć dawkowanie docetakselu.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności, w tym niewydolności serca, arytmii komorowej oraz częstoskurczu komorowego (w tym prowadzących do zgonu) podczas leczenia docetakselem w skojarzeniu z innymi lekami (dokсорubicyna, epirubicyna 5-fluorouracyl, cyklofamid, transtuzumab): zaleca się systematyczną ocenę kardiologiczną</li> <li>• Ryzyko występowania torbielowatego obrzęku płamki żółtej: w przypadku zaburzeń widzenia należy wykonać badanie okulistyczne, w przypadku postawienia diagnozy torbielowatego obrzęku płamki żółtej należy zaprzestać stosowanie docetakselu i wdrożyć odpowiednie leczenie.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia interakcji podczas jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4.</li> <li>• W trakcie terapii docetakselem należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, mężczyźni także przez ≥6 mies. po zakończeniu leczenia.</li> <li>• Ryzyko niekorzystnego działania na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na zawartość alkoholu w produkcie leczniczym zawierającym docetaksel, zwłaszcza podczas stosowania u osób z chorobą alkoholową, kobiet w ciąży i karmiących piersią, dzieci i osób z grupy wysokiego ryzyka ze schorzeniami wątroby i padaczką.</li> </ul>
<b>Paclimedac®</b> <b>Paclitaxel Ebewe®</b> <b>Paclitaxel Kabi®</b> <b>Paclitaxelum Accord®</b> <b>Sindaxel®</b> <b>[73–77]</b>	<p style="text-align: center;"><b>Paklitaxel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości w tym duszności, niedociśnienia tętniczego wymagającego leczenia, obrzęku naczynioruchowego oraz uogólnionej pokrzywki: w razie wystąpienia reakcji należy zaprzestać stosowania paklitakselu oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.</li> <li>• Ryzyko zahamowania czynności krwiotwórczej szp ku: należy systematycznie wykonywać badania morfologii krwi.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej</li> <li>• Ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń układu przewodzenia serca: należy wprowadzić obserwację czynności serca podczas cykli leczenia paklitakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelit.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia ciężkiego zapalenia błon śluzowych: w przypadku wystąpienia należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o ¼.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania paklitakselu w skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości: paklitaxel należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu z dostępem do odpowiedniego sprzętu podtrzymującego czynności życiowe i leków.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia wynaczynienia podczas podawania paklitakselu: należy ściśle kontrolować miejsce infuzji pod kątem możliwego wydostania się leku poza naczynie.</li> <li>• Konieczność premedykacji składającej się z glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H<sub>2</sub> przed podaniem paklitakselu.</li> <li>• W przypadku leczenia w skojarzeniu z cisplatyną, paklitaxel należy podawać przed cisplatyną.</li> <li>• U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby nie należy stosować leczenia paklitakselem.</li> <li>• Kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas leczenia paklitakselem i przez ≥6 mies. po zakończeniu leczenia powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.</li> <li>• Ryzyko ciężkich odczynów tkankowych po podaniu dotętnicznym: należy unikać podawania paklitakselu dotętniczno.</li> </ul>

Preparat

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ryzyko mielosupresji: nie należy podawać paklitakselu dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego) a płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). Ryzyko mielosupresji jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

## 8. Ocena znaczenia klinicznego pembrolizumabu

Poza wykazaniem istotnych statystycznie korzyści ze stosowania danej interwencji, w ramach oceny technologii medycznej niezwykle istotna, choć często pomijana, jest również ocena jej istotności klinicznej [40]. W przypadku chorób onkologicznych, ocena korzyści klinicznej możliwa jest dzięki zastosowaniu opracowanej przez ESMO skali – ESMO-MBCS, *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*. Skala ta jest zwalidowanym i powszechnie stosowanym narzędziem, które jest wykorzystywane do oceny znaczenia klinicznego interwencji również przez uznane agencje HTA. W najbardziej aktualnej wersji skali (v. 1.1) dostępnych jest 5 formularzy do oceny istotności klinicznej, dostosowanych do rodzaju terapii oraz ocenianego w badaniu pierwszorzędowego punktu końcowego. W przypadku badania KEYNOTE-045 wybrano formularz 2a ESMO-MBCS, dedykowanego terapiom, których zastosowanie nie prowadzi do wyleczenia (terapię wydłużające przeżycie), a zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS. W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (analiza IV z datą odcięcia przypadającą na październik 2017 r., mediana OB. 27,7 mies.).

Pembrolizumab w skali ESMO-MBCS uzyskał maksymalną liczbę punktów (5/5), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jego stosowania. Powodem tak wysokiej oceny jest wzrost odsetka pacjentów z 2-letnim przeżyciem leczonych pembrolizumabem o 12,7%, poprawa jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie toksyczności stopnia 3–4 względem pacjentów leczonych chemioterapią (Tabela 25). Za istotnym znaczeniem klinicznym pembrolizumabu przemawia również wartość parametru NNT dla odsetka pacjentów przeżywających odpowiednio 12- i 24- miesiące, która wynosi 7–8 dla ostatniej analizy cząstkowej. Zgodnie z aktualną wiedzą z zakresu EBM powyższy wynik świadczy o dużej sile interwencji [40].

Istotność kliniczną pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego w skali ESMO-MBCS przy użyciu analogicznego narzędzia oceniono w 2017 roku w raporcie opracowanym przez agencję - *Ludwig Boltzman Institut* [78]. Autorzy raportu uzyskali wówczas niższy wynik w skali (3/5), który świadczył o braku istotnych klinicznie korzyści wynikających z zastosowania pembrolizumabu, przy czym uwzględnione wówczas dane kliniczne pochodziły z pierwszych analiz cząstkowych (data odcięcia wrzesień 2016, mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.).

**Uzyskany wynik ESMO-MBCS wskazuje, iż pembrolizumab stanowi opcję terapeutyczną nie tylko istotnie statystycznie przewyższającą stosowaną w praktyce klinicznej chemioterapię, ale jest również terapią, dzięki której pacjenci z rakiem urotelialnym mogą odnieść istotne korzyści klinicznie. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, pembrolizumab to najbardziej efektywna terapia przeciwnowotworowa, dostosowana do potrzeb terapeutycznych pacjentów we wnioskowanej populacji.**

**Tabela 25.**  
Ocena korzyści klinicznej z pembrolizumabu w populacji docelowej (*ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1) – formularz 2a

Kryterium	Analiza IV	
	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>GRADE 4</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥3 mies.	✓	OB (mediana 27,7 mies.); HR = 0,70 [0,57; 0,85]; zysk = 3 mies. (PEMB: 10,3 mies.; CT: 7,3 mies.)
Wzrost w 2-letnim przeżyciu ≥10%	✓	OB (mediana 27,7 mies.); wzrost w 2-letnim przeżyciu = 12,7% (PEMB: 27,0%; CT: 14,3%)
<b>GRADE 3</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥2, <3 mies.	-	-
<b>GRADE 2</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥1,5, <2 mies.	-	-
HR > 0,65-0,70 <u>ORAZ</u> zysk ≥1,5 mies.	-	-
<b>GRADE 1</b>		
HR > 0,70 <u>LUB</u> zysk <1,5 mies.	-	-
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej<sup>a</sup></b>	<b>4</b>	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4<sup>b</sup></b>		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	IS poprawa wyników w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS w 15 tyg. obserwacji. IS wydłużenie czasu do wystąpienia pogorszenia jakości życia.
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie? <sup>b</sup>	✓	IS zmniejszenie częstości AE ≥3 stopnia
<b>Dodatkowe punkty<sup>c</sup></b>	<b>+1</b>	
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>d</sup></b>	<b>5/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)</b>	

FORMULARZ 2a jest stosowany do oceny terapii, których celem nie jest wyleczenie pacjenta i dla której pierwszym punktem końcowym w badaniu jest OS, a mediana OS w przypadku standardowego leczenia wynosi ≤12 mies.

Przy ocenie HR uwzględnia się dolny przedział ufności a nie wartość estymowaną parametru

a) Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE.

b) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

c) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

d) Należy przyznać jeszcze jeden dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia oraz korzystny wpływ na OS w ciągu 5 lat.

## 9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej w ramach, których dokonano również oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda®.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.  
Charakterystyka opracowań wtórnych

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Gwynn 2018 [34]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1 oraz jego ligandowi PD-L1 w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rakiem urotelialnym z przerzutami.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT i nRCT fazy I-III (wyłącznie w języku angielskim)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (via PubMed) (2012 – czerwiec 2017), abstrakty Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO <i>American Society of Clinical Oncology</i>) oraz abstrakty konferencyjne Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem (<i>American Association for Cancer Research</i>) (2012 – czerwiec 2017), Rejestr Badan Klinicznych Cochrane (CENTRAL <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>), rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov, referencje odnalezionych badań, referencje prac poglądowych i wytycznych.</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab</li> <li>• awelumab</li> <li>• durwalumab</li> <li>• niwolumab</li> <li>• pembrolizumab</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 7 / (2 046)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Rozpoczęcie terapii przeciwciałami anti-PD-1 i anti-PD-L1 (w tym pembrolizumabem) powinno być rozważone zamiast chemioterapii u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia lub progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej o pochodne platyny. Pembrolizumab jest obecnie jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w badaniu klinicznym fazy III, wyrażonej poprawą przeżycia całkowitego pacjentów przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią.</p>	Krytycznie niska
Narayan 2018 [35]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności monoterapii pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z progresją choroby w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii opartej o związki platyny	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z potwierdzonym rozpoznaniem w badaniu obrazowym lub biopsją, z progresją choroby w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii opartej o związki platyny.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT za wyjątkiem RCT w układzie naprzemianległym oraz randomizacją klastrów (wyłącznie język angielski)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), MEDLINE (via Pubmed) (do czerwca 2018 r.), ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP (<i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>) (do czerwca 2018 r.), referencje zidentyfikowanych badań oraz istotnych prac poglądowych, a także aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (EAU 2017, <i>Leitlinienprogramm Onkologie</i>).</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel</li> <li>• paklitaksel</li> <li>• pembrolizumab</li> <li>• winflunina</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 1 / (542)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Stosowanie monoterapii pembrolizumabem w analizowanej populacji w porównaniu z chemioterapią, prawdopodobnie poprawia przeżycie całkowite pacjentów w niewielkim stopniu oraz może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów, przy czym wniosek odnośnie jakości życia zdaniem autorów obarczony jest niepewnością. Ponadto, leczenie pembrolizumabem może być korzystniejsze w odniesieniu do częstości odpowiedzi na leczenie oraz występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ze względu na ograniczoną liczbę alternatywnych opcji terapeutycznych, pembrolizumab odgrywa istotną rolę w leczeniu analizowanej populacji.</p>	Wysoka

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Rassy 2018 [37]	Przegląd systematyczny i metaanaliza przeprowadzona w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych o inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego z przerzutami.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rakiem urotelialnym z przerzutami.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT fazy III (wyłącznie w języku angielskim)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (via Pubmed), Cochrane, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych.</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab</li> <li>• pembrolizumab</li> <li>• winflunina</li> <li>• chemioterapia</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 3 / (1 125)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Zebrane wyniki wskazują, że pembrolizumab wykazuje przewagę w zakresie przeżycia całkowitego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym.</p>	Krytycznie niska
Rijnders 2018 [38]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego w leczeniu nowotworów urologicznych w stadium zaawansowanym lub z przerzutami.	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, rakiem nerkowokomórkowym lub rakiem gruczołu krokowego w stadium zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT fazy I-III</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, Embase, Cochrane, Web of Science, Google Scholar (do 16 marzec 2017), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych.</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab</li> <li>• awelumab</li> <li>• chemioterapia</li> <li>• durwalumab</li> <li>• ewerolimus</li> <li>• ipilimumab</li> <li>• niwolumab</li> <li>• pembrolizumab</li> <li>• placebo</li> <li>• tremelimumab</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 6 / (3 023)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Pembrolizumab cechuje się większą skutecznością w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny niż chemioterapia. Terapia pembrolizumabem wydłużyła przeżycie całkowite pacjentów, zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Leczenie pembrolizumabem poprawia również jakość życia pacjentów w porównaniu z chemioterapią. Terapia ta stanowi preferowaną opcję w leczeniu raka urotelialnego.</p>	Krytycznie niska



Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Wang 2017 [39]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów z nowotworami i leczonymi PD-1/PD-L1.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci onkologiczni leczeni atezolizumabem, awelumabem, BMS-936559, durwalumabem, niwolumabem lub pembrolizumabem.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane (do 1 marca 2017), referencje odnalezionych badań oraz istotnych prac poglądowych</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab</li> <li>• awelumab</li> <li>• BMS-936559</li> <li>• durwalumab</li> <li>• niwolumab</li> <li>• pembrolizumab</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 46 / (12 808)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego była specyficzna dla danego organu i związana z rodzajem leczenia oraz nowotworu. Wyniki pochodzące z ograniczonej liczby badań dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego, wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego niezależnie od stopnia oraz w stopniu poważnym jest niska i wynosi <math>\leq 1-3\%</math>.</p>	Umiarkowana

## 10. Wnioski końcowe

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia pembrolizumabem (Keytruda®) cechuje się potwierdzoną skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny czyli w populacji docelowej.

W porównaniu bezpośrednim na podstawie wiarygodnego badania klinicznego (KEYNOTE-045) wykazano znamiennej statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią, w ramach której podawano paklitaksel, docetaksel albo winfluninę w zależności od decyzji badacza. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS), a także wzrostem o odsetka pacjentów przeżywających 12 mies. i 24 mies. około 13-15% (wartość NNT na poziomie 7-8), co świadczy o dużej sile ocenianej interwencji i ma istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza że dotyczy populacji docelowej o bardzo niekorzystnym rokowaniu oraz braku opcji terapeutycznej o potwierdzonej skuteczności. Zebrane wyniki wskazują także na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi w obu grupach była zbliżona, jednakże czas jej trwania był dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią, niemniej jednak w grupie pembrolizumabu prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji było wyższe zarówno w 12 i 24 miesięcznym okresie obserwacji. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Ponadto czas do pogorszenia jakości życia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii.

Pembrolizumab jest opcją o korzystnym i dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu z chemioterapią w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE ogółem związanych z leczeniem, w tym również stopnia  $\geq 3$ , a także ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE oraz ryzyko utraty z badania z powodu AE związanych z leczeniem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości raportowania SAE ogółem, natomiast ryzyko wystąpienia SAE związanych z leczeniem było istotnie statystycznie niższe w grupie pembrolizumabu. Stosowanie pembrolizumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE specjalnego zainteresowania, które są charakterystyczne dla terapii pochodzenia immunologicznego, przy czym bezwzględne ryzyko tych zdarzeń było niskie i w przypadku zdarzeń o stopniu  $\geq 3$  nie przekraczało 5%. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie AE prowadzących do zgonu. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zmieniają dotychczas poznanego profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii pembrolizumabem.

Dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem oraz docetakselem pochodzące z analiz warstwowych prezentowano dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (OS, PFS, ORR, AE ogółem związane z leczeniem niezależnie od stopnia nasilenia i w stopniu  $\geq 3$ ). Wyniki uzyskane dla ww. punktów końcowych dla obu porównań są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach głównej analizy, tj. dla porównania pembrolizumab vs chemioterapia i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Analiza znaczenia klinicznego ocenianej interwencji przeprowadzona w oparciu o dedykowaną do tego celu skalę opracowaną przez ESMO w sposób jednoznaczny wskazała, że pembrolizumab jest opcją, której zastosowanie w populacji docelowej wiąże się z istotnymi klinicznie korzyściami.

**Podsumowując w świetle zebranych dowodów naukowych pembrolizumab (Keytruda®) w porównaniu ze standardową chemioterapią u pacjentów z rakiem urotelialnym po nieskuteczności schematów zawierających związki platyny wydłuża przeżycie całkowite, przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych oraz korzystniejszym wpływie na jakość życia, a zaobserwowana różnica względem chemioterapii ma znaczenie kliniczne.**

## 11. Ograniczenia

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

1. W głównym badaniu klinicznym (KEYNOTE-045) w ramach chemioterapii oprócz paklitakselu i docetakselu podawano winfluninę w zależności od decyzji badacza. W badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji odnośnie rodzaju leczenia stosowanego w ramach chemioterapii, badanie także nie posiada odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic dla porównania pembrolizumabu względem paklitakselu lub docetakselu. Pomimo tego, wyniki uzyskane dla poszczególnych podgrup dla najważniejszych punktów końcowych są spójne z wynikami głównej analizy klinicznej tj. dla porównania pembrolizumab vs chemioterapia i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.
2. Główne badanie kliniczne (KEYNOTE-045) przeprowadzono metodą otwartej próby, co jednak jest typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu związane jest wprawdzie z rzadko występującymi, ale specyficznymi dla terapii immunologicznych zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak nadczynność czy niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc i inne. Z kolei u pacjentów otrzymujących chemioterapię standardową z wykorzystaniem taksanów (paklitaksel, docetaksel) stosunkowo często pojawiają się objawy uszkodzenia szpiku tj. anemia (25%), neutropenia (16%), czy neuropatia czuciowa (11%) które z kolei u pacjentów leczonych pembrolizumabem występowały sporadycznie. Biorąc pod uwagę powyższe różnice nie byłoby możliwe skuteczne zaślepienie, gdyż pacjenci i lekarze w oparciu o doznawane dolegliwości byłiby w stanie określić rodzaj przypisanej terapii, czyli złamać zaślepienie. Jednocześnie warto zwrócić uwagę, że punkty końcowe, przy ocenie których odgrywają rolę czynniki subiektywne (np. odpowiedź na leczenie, PFS) przeprowadzono z wykorzystaniem niezależnego zaślepionego komitetu radiologicznego. Ponadto w badaniu oceniano także obiektywne punkty końcowe takie jak OS – w przypadku których nie jest wymagana obecność zaślepienia.
3. W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, PFS nie stanowi adekwatnego miernika skuteczności immunoterapii, a także nie jest właściwym surogatem dla OS w przypadku opcji terapeutycznych zaliczanych do grupy immunoterapeutyków (do tej grupy należy także pembrolizumab), co wynika z mechanizmu działania tej grupy leków, w tym tzw. zjawiska pseudoprogresji. Warto jednak podkreślić, że odsetek pacjentów przeżywających bez progresji 12 i 24 mies. był istotnie wyższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii.
4. W badaniu KEYNOTE-045 nie zastosowano zaślepienia przy ocenie jakości życia, aczkolwiek uzyskany wynik można uznać za wiarygodny i prawidłowo odzwierciedlający rzeczywistość, gdyż znajduje potwierdzenie w pozostałych punktach końcowych istotnych dla pacjenta. Terapia wydłużająca przeżycie całkowite, zwiększająca prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na

leczenie oraz zmniejszająca ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych z dużym prawdopodobieństwem przyczynia się do poprawy jakości życia

5. W trakcie ekstrakcji wyników badania KEYNOTE 045 napotkano na rozbieżności pomiędzy poszczególnymi dokumentami źródłowymi (poster Bellmunt 2018 i poster Fradet 2018), a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (poster Fradet 2018). Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych i opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

## 12. Dyskusja

Rak urotelialny, obejmujący pęcherz moczowy, moczowód, miedniczkę nerkową i cewkę moczową (ICD-10: C65-68), to jeden z najczęściej występujących nowotworów w Europie (w tym także w Polsce) oraz w krajach Ameryki Północnej [79]. Oszacowano, iż około 90% wszystkich nowotworów pęcherza jest pochodzenia urotelialnego [80]. Choć większość chorych diagnozowana jest na etapie wczesnego rozwoju choroby to nadal spora grupa o chorobie dowiaduje się, gdy jest ona już w stadium zaawansowanym, gdzie możliwości terapeutyczne ograniczają się do radykalnego leczenia chirurgicznego, uzupełnianego na ogół przez chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, opierającą się na związkach platyny [81]. U części pacjentów pomimo zastosowanej terapii dochodzi do nawrotu choroby lub progresji [82–84]. Dalsze możliwości leczenia w Polsce są znacząco ograniczone i zwykle polegają na powtórzeniu zastosowanej chemioterapii lub podaniu innych opcji terapeutycznych, które nie wykazują istotnego wpływu na przeżycie całkowite. Stąd też pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny to grupa chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, dla której istnieje uzasadniona potrzeba wdrażania do terapii nowych i skutecznych opcji terapeutycznych (*therapeutic unmet need*). W sierpniu 2017 roku EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pembrolizumabu pod nazwą handlową (Keytruda®) we wskazaniu obejmującym powyższą grupę pacjentów [85]. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Pembrolizumab jest pierwszym lekiem o potwierdzonym wpływie na przeżycie całkowite, co wykazano w ramach dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności (najwyższej możliwej dla tego problemu zdrowotnego) przez co jest opcją terapeutyczną zalecaną i preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej w populacji docelowej [9, 86].

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® stosowanego w populacji obejmującej dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą opcje terapeutyczne aktualnie stosowane w Polsce w populacji docelowej, a więc docetaksel oraz paklitaksel [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-045) zawierające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji, tj. pembrolizumab z chemioterapią, obejmującą docetaksel, paklitaksel lub winfluninę – w zależności od decyzji badacza. W badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na rodzaj stosowanej terapii w ramach chemioterapii, gdyż jej wybór był uzależniony od charakterystyki pacjenta i/lub dostępności poszczególnych opcji w ośrodkach, w których prowadzono badanie, co jednak w kontekście spójnych wyników analizy w podgrupach nie stanowi istotnego ograniczenia.

Wyniki analizy skuteczności wskazały, że pembrolizumab (Keytruda®) jest opcją terapeutyczną cechującą się wyższą skutecznością kliniczną niż chemioterapia zarówno w zakresie przeżycia całkowitego jak również prawdopodobieństwa przeżycia mierzonego odsetkiem pacjentów po 12 i 24 miesiącach okresu obserwacji oraz prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Ponadto zaobserwowano, że stosowanie pembrolizumabu nie pogarsza jakości życia w przeciwieństwie do chemioterapii. Szczegółowa analiza wyników oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D wskazuje na istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią w zakresie domen funkcjonalnych takich jak: ogólna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz pamięć i koncentracja oraz w zakresie domen związanych z objawami, w tym komponenty odnoszącej się do zmęczenia, bólu, duszności, zaparców oraz biegunki. Istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu w zakresie ogólnej oceny jakości życia obserwowano także w ramach kwestionariusza EQ-5D VAS, którego zastosowanie w warunkach otwartej próby co do zasady stanowi pewne ograniczenie metodyczne. Tym niemniej uzyskany wynik jest spójny z pozostałymi wskaźnikami efektywności klinicznej, gdyż terapia zwiększająca odsetek odpowiedzi na leczenie, wydłużająca przeżycie całkowite oraz powodująca mniej zdarzeń niepożądanych z pewnością korzystnie wpływa również na jakość życia. Wobec powyższego uzyskany wynik w kwestionariuszu EQ-5D można uznać za wiarygodny i dobrze odzwierciedlający rzeczywistość.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), natomiast analiza odsetka pacjentów przeżywających bez progresji choroby w trakcie 12 i 24 miesięcznego okresu obserwacji wskazywała na przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią. W tym miejscu warto zaznaczyć, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, PFS nie stanowi adekwatnego miernika skuteczności terapii, a także nie jest właściwym surogatem dla OS w przypadku opcji terapeutycznych zaliczanych do grupy immunoterapeutyków (do tej grupy należy także pembrolizumab), co wynika z mechanizmu działania tej grupy leków, w tym tzw. zjawiska pseudoprogresji oraz powszechnie stosowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie wg RECIST. Zagadnienie to szczegółowo omówiono w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (Rozdz. 2.7.2).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pembrolizumab cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa aniżeli chemioterapia. W przypadku terapii pembrolizumabem obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE ogółem związanych z leczeniem, w tym także w stopniu  $\geq 3$ , istotnie niższe było także ryzyko wystąpienia SAE związanych z leczeniem. Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazuje, że u pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zdarzenia takie jak: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, astenia, anemia, zaparcia, neuropatia czuciowa obwodowa, neuropatia obwodowa, łysienie czy zmniejszenie liczby neutrofilii, natomiast większe ryzyko wystąpienia świądu. Analizując poszczególne AESI, w przypadku pembrolizumabu obserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka reakcji związanych z infuzją oraz zwiększone ryzyko wystąpienia nadczynności i niedoczynności tarczycy, zapalenia płuc zdarzenia te na ogół miały charakter łagodny i tylko w nielicznych przypadkach stopień ich nasilenia był  $\geq 3$ .

Wyjątek pod tym względem stanowiło zapalenie płuc  $\geq 3$  stopnia, które znamienne statystycznie częściej raportowano w grupie pembrolizumabu.

Pembrolizumab jest lekiem dostępnym w praktyce klinicznej od 2009 roku także w innych wskazaniach aniżeli populacja docelowa i charakteryzuje się dość dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa. W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach produktów leczniczych i na stronach agencji monitorujących i zbierających dane nt. bezpieczeństwa produktów leczniczych, w tym EMA, FDA, URPL oraz WHO. Łącznie odnaleziono 7 dokumentów dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które opisywały pojedyncze przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. zapalenie przysadki, zaburzenia tarczycy, cukrzyca typu I, ciężkie zapalenie skóry, zapalenie nerwu wzrokowego, reakcje alergiczne) lub wytyczne dla fachowego personelu medycznego odnośnie kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem (w populacji innej niż docelowa) i nie zmieniają dotychczas poznanego profilu bezpieczeństwa.

Dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem i docetakselem były dostępne dla wybranych punktów końcowych, przy czym były to najważniejsze punkty końcowe takie OS, PFS, ORR, AE ogółem związane z leczeniem niezależnie od stopnia nasilenia i w stopniu  $\geq 3$ , wystarczające do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem. Uzyskane w ramach analizy warstwowej wyniki wskazują na analogiczny wniosek dla poszczególnych porównań pembrolizumabu z paklitakselem i docetakselem jak dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią. W przypadku przeżycia całkowitego, głównego miernika skuteczności, wartości parametru HR dla porównania pembrolizumabu z poszczególnymi chemioterapeutykami, w tym z docetakselem i paklitakselem, były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie ITT (HR = 0,76 i HR = 0,76 vs HR = 0,73). Potwierdzono to również metodami statystycznymi, wykazując brak interakcji pomiędzy poszczególnymi podgrupami (wartość p dla interakcji > 0,05).

Ocena wartości terapeutycznej leku wymaga również określenia czy zaobserwowaną różnicę można uznać za istotną klinicznie, a efekt terapeutyczny za odczuwalny przez pacjentów. Najprostszą i uznaną metodą jest ocena wartości NNT. Dane pochodzące z ostatniej analizy cząstkowej wskazują, że w grupie pembrolizumabu 2-letnie przeżycie całkowite było wyższe o około 13% niż w ramieniu kontrolnym, co odpowiada wartości NNT około 8, a zatem zgodnie z aktualną wiedzą z zakresu EBM świadczy o dużej sile interwencji [40]. Nie bez znaczenia pozostaje tu także wpływ ocenianej interwencji na poprawę jakości życia a także istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Potwierdzenie wysokiej korzyści klinicznej z zastosowania pembrolizumabu uzyskano również w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem wystandaryzowanego i zwalidowanego narzędzia opracowanego przez ESMO (*ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS*), w którym na podstawie najbardziej aktualnych danych klinicznych przyznano maksymalną ocenę (5 punktów). Skala *ESMO-MCBS* stosowana jest powszechnie zarówno przez instytucje zajmujące się opracowywaniem zaleceń klinicznych, jak również przez renomowane agencje HTA. W 2017 roku *Ludwig Boltzman Institut* (Austria) przeprowadził ocenę istotności klinicznej pembrolizumabu na podstawie wyników pochodzących z I analizy cząstkowej (wrzesień 2016), uzyskując wartość (3 punkty) świadczącą o braku



istotności klinicznej, co jednak należy tłumaczyć zbyt krótkim okresem obserwacji skutkującym niedojrzałością danych. Uwzględnienie najbardziej aktualnych wyników z badania KEYNOTE-045 pozwoliło na jednoznacznie potwierdzenie, że zastosowanie pembrolizumabu przynosi korzyści kliniczne pacjentom.

Odnaleziono 5 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Zakres większości z nich był szerszy aniżeli niniejszej analizy klinicznej – na ogół uwzględniano one poza pembrolizumabem nowe opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym. Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczące pembrolizumabu w populacji docelowej są zasadniczo spójne z wnioskami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na skuteczność kliniczną odnoszącą się do wydłużenia przeżycia całkowitego, a także na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią lub innymi opcjami.

**W świetle zebranych dowodów naukowych pembrolizumab (Keytruda®) należy uznać za terapię o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa w populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Zaobserwowana różnica względem chemioterapii jest istotna klinicznie, co związane jest z wydłużeniem wyraźnym przeżycia całkowitego, mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych oraz poprawą jakości życia.**

## 13. Bibliografia

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2012/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf).
3. [REDACTED]
4. Haggins J, Green S. (2001) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Library. Dostęp: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm) (2.8.2018).
5. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
6. Bajorin DF, Wit R de, Vaughn D. (2017) Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J. Clin. Oncol.* 35(suppl):abstr 4501.
7. Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D. (2018) Two year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J. Clin. Oncol.* 36(suppl 6S):abstr 410.
8. Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D. Two year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). 2018; 36:poster 410.
9. Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D, Fradet Y, Lee J-L. (2017) Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376:1015–1026.
10. Bellmunt J. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376(23):2304.
11. Bellmunt J, Sonpavde G, Wit R de. (2015) KEYNOTE-045: Randomized phase 3 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 33(suppl):abstr TPS4571.
12. Bellmunt J, Sonpavde G, Wit R de. KEYNOTE-045: Randomized phase 3 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated metastatic urothelial cancer. 2015poster TPS4571.
13. Wit R de, Bajorin DF, Bellmunt J. (2017) Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. *J. Clin. Oncol.* 35(suppl):abstr 4530.
14. Wit R de, Bajorin DF, Bellmunt J. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. 2017poster 4530.
15. Wit R de, Fradet Y, Lee J-L. (2017) Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *Ann. Oncol.* 28(Supplement 5):623.
16. Wit R de, Fradet Y, Lee J-L. Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. 2017poster LBA37.
17. EMA. (2017) Assessment report. Keytruda. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500236601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf) (2.8.2018).
18. Fradet Y, Bellmunt J, Wit R de. (2018) Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 2-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *J. Clin. Oncol.* 36(suppl):abstr 4521.
19. Fradet Y, Bellmunt J, Wit R de. Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 2-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. 2018; 36:poster 4521.
20. Guo F. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376(23):2303.
21. Liang F, Zhu J. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376(23):2302.
22. Mitchell F. (2017) Pembrolizumab as second-line treatment for urothelial cancer. *Lancet Oncol.* 18(4):e197.

23. Clinicaltrials.gov. (2017) A study of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436> (3.8.2018).
24. Necchi A, Bellmunt J, Wit R de. (2017) Pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer: phase 3 KEYNOTE-045 study. *Eur. J. Cancer* 72:S2.
25. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y. Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab (pembro) versus individual investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (uc). *Ann. Oncol.* 28(Supplement 5):298.
26. Quinn DI, Vaughn D, Bellmunt J. (2017) Health-related quality of life (HRQOL) of pembrolizumab vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 13(Suppl S1):56.
27. Quinn D, Bellmunt J, Wit R de. KEYNOTE-045: open-label phase 3 study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 13(Suppl S1):35.
28. Sarfaty M, Hall P, Chan K. (2018) Cost-effectiveness of pembrolizumab in second-line advanced bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 36(suppl 6s):abstr 472.
29. Sarfaty M, Hall P, Chan K. Cost-effectiveness of pembrolizumab in second-line advanced bladder cancer. 2018poster 472.
30. Venniyoor A. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376(23):2302–2303.
31. Vaughn D, Bellmunt J, Wit R de. (2017) Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-045 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 35(suppl 6S):abstract 282.
32. Vaughn D, Bellmunt J, Wit R de, Fradet Y, Lee J. Health-related quality of life of pembrolizumab vs chemotherapy previously treated advanced urothelial cancer in KEYNOTE-045. 2017poster 282.
33. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, i in. (2018) Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36(16):1579–1587.
34. Gwynn ME, DeRemer DL. (2017) The emerging role of PD-1/PD-L1– targeting immunotherapy in the treatment of metastatic urothelial carcinoma. *Ann. Pharmacother.* 52(1):60–68.
35. Narayan V, Kahlmeyer A, Dahm P, Skoetz N, Risk MC, Bongiorno C, Patel N, Hwang EC, Jung JH, Gartlehner G, Kunath F. (2018) Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review. *Cochrane Database Syst. Rev.*
36. Narayan V, Dahm P, Skoetz N, Risk MC, Bongiorno C, Patel N, Jung JH, Gartlehner G, Kunath F. (2017) Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review. *Cochrane Database Syst. Rev.*
37. Rassy EE, Bakouny Z, Aoun F, Haddad FG, Sleilaty G. A network meta-analysis of the PD(L)-1 inhibitors in the salvage treatment of urothelial bladder cancer. *Future Med.*
38. Rijnders M, Wit R de, Boormans JL, Lolkema MPJ, Veldt AAM van der. (2017) Systematic review of immune checkpoint inhibition in urological cancers. *Eur. Urol.* 72:411–423.
39. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J. (2017) Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Frontiers Pharmacol.* 8(730):1–11.
40. Citrome L, Ketter TA. (2013) When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int. J. Clin. Pract.* 67(5):407–411.
41. (2017) Alert URPL Nowa treść informacji o produkcie-fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Other/2017/04/WC500225202.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2017/04/WC500225202.pdf) (13.7.2018).
42. (2018) Alert URPL Nowa treść informacji o produkcie-fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Other/2018/06/WC500250488.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2018/06/WC500250488.pdf) (13.7.2018).
43. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2017. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm> (13.7.2018).
44. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm> (13.7.2018).
45. Alert FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm574305.htm> (13.7.2018).

46. Alert FDA Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab): FDA Alerts Health Care Professionals and Investigators: FDA Statement - Decreased Survival in Some Patients in Clinical Trials Associated with Monotherapy. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm> (13.7.2018).
47. Alert FDA Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm> (23.7.2018).
48. Alert FDA Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112172531/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm454354.htm> (13.7.2018).
49. Merck Keytruda Broszura do fachowego personelu medycznego. Dostęp: [http://msddlalekarzy.pl/upload/file/broszura\\_dla\\_fachowego\\_personelu\\_medycznego.pdf](http://msddlalekarzy.pl/upload/file/broszura_dla_fachowego_personelu_medycznego.pdf) (4.9.2018).
50. Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2012. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm324020.htm> (13.7.2018).
51. Alert FDA FDA Drug Safety Communication: FDA warns that cancer drug docetaxel may cause symptoms of alcohol intoxication after treatment. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401752.htm> (13.7.2018).
52. Alert FDA Taxotere (docetaxel) injection concentrate. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406125309/https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm212079.htm> (13.7.2018).
53. Alert FDA Docefrez (docetaxel) injection. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112173326/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm422805.htm> (13.7.2018).
54. Alert FDA Docetaxel injection concentrate. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112173246/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm418721.htm> (13.7.2018).
55. Alert FDA Docetaxel injection solution for intravenous infusion. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112172233/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm396551.htm> (13.7.2018).
56. Alert EMA PRAC concludes there is no evidence of a change in known risk of neutropenic enterocolitis with docetaxel. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/06/WC500229321.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/06/WC500229321.pdf) (23.7.2018).
57. Alert FDA Taxol (paclitaxel) for injection. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112175532/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225965.htm> (13.7.2018).
58. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (10.7.2018).
59. ChPL Camitotic (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25477> (10.7.2018).
60. ChPL Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf) (10.7.2018).
61. ChPL Docetaxel Amring (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33377> (10.7.2018).
62. ChPL Docetaxel AqVida (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33637> (10.7.2018).
63. ChPL Docetaxel-Ebewe (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3266> (10.7.2018).
64. ChPL Docetaxel Kabi (docetaxelum). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) (10.7.2018).
65. ChPL Docetaxel Lek (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3266> (10.7.2018).
66. ChPL Docetaxel Teva (docetaksel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001107/WC500073419.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf) (10.7.2018).
67. ChPL Docetaxel Winthrop (docetaksel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000808/WC500036788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000808/WC500036788.pdf) (10.7.2018).
68. ChPL Taxespira (docetaksel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003925/WC500193691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf) (10.7.218)n.e.
69. ChPL Taxotere (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf) (10.7.218)n.e.

70. ChPL Tolnexa (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29911> (10.7.2018).
71. ChPL Docetaxel Hospira (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22850> (20.7.2018).
72. ChPL Torisel (INN-temsylolimus). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000799/WC500039912.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf) (22.5.2018).
73. ChPL Paclimedac (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21252> (10.7.2018)n.e.
74. ChPL Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17364> (10.7.2018).
75. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24962> (10.7.2018).
76. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24022> (10.7.2018).
77. ChPL Sindaxel (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11189> (10.7.2018).
78. Grossman H. (2017) Horizon Scanning in Oncology Pembrolizumab (Keytruda®) as second-line treatment for patients with advanced urothelial carcinoma (UC). Ludwig Boltzman Institut Dostęp: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1124/1/DSD\\_HSO\\_Nr.70.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1124/1/DSD_HSO_Nr.70.pdf).
79. Aragon-Ching JB. (2017) Challenges and advances in the diagnosis, biology, and treatment of urothelial upper tract and bladder carcinomas. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 35(7):462–464.
80. Chłosta P, Wysocki P, Fijuth J. Wytyczne PTOK. Rak pęcherza moczowego *Zalec. Postępowania Diagn.-Ter. W Nowotworach Złośli.* 2013 Rok Tom I. 2013.
81. Sridhar SS. (2017) Evolving treatment of advanced urothelial cancer. *J. Oncol. Pract.* 13(5):309–315.
82. Frantzi M, Latosinska A, Flöhe L, Hupe MC, Critselis E, Kramer MW, Merseburger AS, Mischak H, Vlahou A. (2015) Developing proteomic biomarkers for bladder cancer: towards clinical application. *Nat. Rev. Urol.* 12(6):317–330.
83. Sylvester RJ, Meijden APM van der, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffloux C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. (2006) Predicting Rrcurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer Using EORTC Risk Tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC Trials. *Eur. Urol.* 49(3):466–477.
84. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL. (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J. Clin. Oncol.* 32(34):3801–3809.
85. EMA. (2017) Keytruda (pembrolizumab). Summary of opinion (post authorisation). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003820/WC500231699.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003820/WC500231699.pdf) (17.8.2018).
86. (2017) Wytyczne NCCN Bladder Cancer, Version 5.2017.



## 14. Spis tabel, wykresów i rysunków

### 14.1. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej .....	12
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	21
Tabela 3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu KEYNOTE-045 .....	24
Tabela 4.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-045 .....	25
Tabela 5.	Przeżycie całkowite w ocenie badacza w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	27
Tabela 6.	Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045 .....	27
Tabela 7.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6, 12, 18 i 24 mies. w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	28
Tabela 8.	Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	30
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-45 .....	30
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w 6, 12, 18 i 24 mies. w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	30
Tabela 11.	Odpowiedź na leczenie oceniane przez niezależną komisję (IRRC) w badaniu KEYNOTE-045 .....	32
Tabela 12.	Odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem komparatorów (Analiza I) .....	33
Tabela 13.	Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu KEYNOTE-045 .....	33
Tabela 14.	Czas trwania odpowiedzi (DR) w badaniu KEYNOTE-045 .....	33
Tabela 15.	Liczba pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie trwającą przynajmniej 6 i 12 miesięcy w badaniu KEYNOTE-045 .....	33
Tabela 16.	Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	35
Tabela 17.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> w badaniu KEYNOTE-045 (OB. 15 tyg.) .....	37
Tabela 18.	Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 (OB.: 15 tyg.) .....	38
Tabela 19.	Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	39
Tabela 20.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045 .....	40
Tabela 21.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania PEMB vs CT w podziale na poszczególne terapie w badaniu KEYNOTE-045 .....	41
Tabela 22.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ocenie badacza, niezależnie od stopnia zdarzenia oraz $\geq 3$ stopnia dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045 .....	42
Tabela 23.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 13.07.2018) .....	47
Tabela 24.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji .....	49
Tabela 25.	Ocena korzyści klinicznej z pembrolizumabu w populacji docelowej ( <i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> , v. 1.1) – formularz 2a .....	53
Tabela 26.	Charakterystyka opracowań wtórnych .....	55
Tabela 27.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) .....	73
Tabela 28.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase .....	73
Tabela 29.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library .....	74
Tabela 30.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych .....	75

Tabela 31. Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	75
Tabela 32. Ocena Cochrane .....	79
Tabela 33. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych .....	80
Tabela 34. Szczegółowe AESI <sup>a</sup> niezależnie od związku z leczeniem w ocenie badacza dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045 .....	82
Tabela 35. Szczegółowe zdarzenia niepożądane bez względu na związek z leczeniem w ocenie badacza, niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045 .....	82
Tabela 36. Szczegółowe zdarzenia niepożądane bez względu na związek z leczeniem w ocenie badacza stopnia $\geq 3$ dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE- 045 .....	85
Tabela 37. Definicje punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-045 .....	88
Tabela 38. Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego ( <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	93
Tabela 39. Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane .....	94
Tabela 40. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....	97
Tabela 41. Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań .....	100
Tabela 42. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	101
Tabela 43. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	102
Tabela 44. Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne.....	103

## 14.2. Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie całkowite pacjentów w ocenie badacza w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT (Analiza IV) .....	29
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji w badaniu w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT (Analiza IV).....	31
Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera w skali EORTC QLQ-C30 dla czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	35
Wykres 4. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT.....	36
Wykres 5. Zmiana względem <i>baseline</i> w domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 .....	36
Wykres 6. Zmiana względem <i>baseline</i> w domenach związanych z objawami kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 .....	37
Wykres 7. Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla domen funkcyjnych.....	38
Wykres 8. Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla domen związanych z objawami. ....	39
Wykres 9. Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEMB względem CT .....	39
Wykres 10. Raportowane działania niepożądanych poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 13.07.2018) .....	48
Wykres 11. Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2009-2018 (stan na dzień 13.07.2018).....	48

## 14.3. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań w zakresie RCT zgodnie z PRISMA .....	21
Rysunek 2. Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045 .....	27
Rysunek 3. Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045 .....	28

Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC)  
poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-45 .....30







■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████	■
■	████████	■
████████████████████		

Tabela 30.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych

Towarzystwo naukowe	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
<b>ASCO</b> ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )	pembrolizumab OR Keytruda	792 (4)
<b>ESMO</b> ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )	<i>Annals of Oncology</i> "pembrolizumab", "Keytruda"	568 (2)
	<i>Oncology Meeting Resources</i> Pembrolizumab OR Keytruda   ✓genitourinary	14 (0)
<b>PTOK</b> ( <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> )	"pembrolizumab", "Keytruda"	45 (0)
<b>PUO</b> ( <i>Polska Unia Onkologii</i> )	"pembrolizumab", "Keytruda"	0 (0)
<b>Data wyszukiwania: 20 lipca 2018 r.</b>		

Tabela 31.  
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
<b>FDA</b> ( <a href="https://www.fda.gov">https://www.fda.gov</a> )	przeszukanie ręczne	0 (0)
<b>EMA</b> ( <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> )	przeszukanie ręczne	1 (1)
<b>Clinical Trials</b> ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> )	pembrolizumab OR Keytruda   trials with results	18 (1)
<b>Clinical Trials Register EU</b> ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a> )	pembrolizumab OR Keytruda   trials with results	2 (0)
<b>Strona firmy Merck</b> ( <a href="https://www.merck.com">https://www.merck.com</a> )	"Keytruda", "pembrolizumab", przeszukanie ręczne	113 (0)
Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji	-	nd (0)
Materiały dostarczone przez zamawiającego	-	nd (1)
<b>Data wyszukiwania: 20 lipca 2018 r.</b>		

## Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

### B.1. Charakterystyka badania randomizowanego

#### KEYNOTE-045

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie pembrolizumabu z chemioterapią obejmującą docetaksel, paklitaksel lub winfluninę (do wyboru przez badacza) stosowanymi w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią (CT) opartą na związkach platyny.

#### NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek  $\geq 18$  lat; 2) potwierdzony cytologicznie lub histologicznie rak urotelialny miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej; 3) rak przejściowokomórkowy lub przeważający rak przejściowokomórkowy; 4) progresja choroby po leczeniu CT opartym o związek platyny w stadium zaawansowanym choroby lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po leczeniu CT adjuwantową lub neoadjuwantową opartą o związki platyny; 5) po  $\leq 2$  liniach CT stosowanych w stadium zaawansowanym (przerzutowym) choroby; 6) choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v. 1.1; 7) wynik w skali ECOG 0,1 lub 2; 8) dostępność próbki tkanki zmiany nowotworowej uprzednio nienapromieniowanej do analizy biomarkerów; 8) prawidłowe funkcjonowanie organów

#### NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) łącznie: wynik w skali ECOG 2 oraz jeden lub więcej niekorzystnych czynników prognostycznych dla II linii terapii, m.in. poziom Hb  $< 10$  g/dl, obecność przerzutów w wątrobie, otrzymanie ostatniej dawki chemioterapii  $< 3$  mies. przed rozpoczęciem badania; 2) wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty PD-1, anty-PDL-1) lub przeciwciał skierowanych przeciwko anty-CTLA-4; 3) aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania leczenia systematycznego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub ciężka choroba autoimmunologicznej/zespół wymagające leczenia systemowego lub immunosupresantów; 4) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub/i nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 5) aktywna choroba serca; 6) infekcja HIV 7) aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; 8) udokumentowana śródmiąższowa choroba płuc lub aktywne niezakaźne zapalenie płuc; 9) aktywna infekcja wymagająca terapii systemowej

	POPULACJA	PEMBROLIZUMAB	CHEMIOTERAPIA
			272
	Liczebność grupy	270	Paklitaksel: 84 Docetaksel: 84 Winflunina: 87
	Odsetek mężczyzn (%)	74	74
	Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	67 (29–88)	65 (26–84)
Histologiczny podtyp nowotworu (%)	Rak przejściowokomórkowy	69	72
	Przeważający rak przejściowokomórkowy	30	27
	Inny	0	1
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	11	14
	W przeszłości	50	54
	Nigdy	39	31
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	44	39
	1	53	58
	$\geq 2$	1	2
Umiejscowienie guza pierwotnego (%)	Górny obszar (miedniczka nerkowa lub moczowód)	14	14

KEYNOTE-045			
	Dolny obszar (pęcherz moczowy lub cewka moczowa)	86	86
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	34	35
Stadium przerzutów (%)	MX	1	0
	M0	4	4
	M1	96	96
Stadium zaawansowania raka (%) <sup>a</sup>	II	<1	0
	IV	100	100
Ekspresja PD-L1 w guzie (%)	<10%	69	65
	≥10%	27	33
Wcześniej terapia (%)	Neoadjuwantowa	7	8
	Adjuwantowa	4	11
	I linia	68	58
	II linia	20	22
Czas od ostatniej chemioterapii (%)	<3 mies.	38	38
	≥3 mies.	62	61
Wcześniej leczenie związkami platyny (%)	Cisplatyna	73	78
	Karboplatyna	26	21
	Oksaliplatyna lub nedplatyna	<1	1
Wcześniej cystektomia lub nefrektomia wraz z moczowodem (%)		23	19
Wcześniej terapia szczepionką BCG (%)		12	8
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	pembrolizumab	200 mg/3 tyg. podawany <i>iv</i> przez 30 min. w 1 dniu każdego 3-tyg. cyklu.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup> p.c./3 tyg podawany <i>iv</i> przez 3 godz. w 1 dniu każdego 3-tyg cyklu Protokół dopuszczał zmianę dawkowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	
	docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> p.c./3 tyg. podawany <i>iv</i> w 1 dniu każdego 3-tyg. cyklu Protokół dopuszczał zmianę dawkowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	
	winflunina	320 mg/m <sup>2</sup> p.c./3 tyg podawana <i>iv</i> przez 20 min. w 1 dniu każdego 3-tyg. cyklu Protokół dopuszczał zmianę dawkowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	
Cross-over w przypadku progresji choroby		Niedopuszczony	
Premedykacja przed podaniem paklitakselu, docetakselu i winfluniny (profilaktyka reakcji alergicznych): glikokortykoidy.			

## KEYNOTE-045

<b>Okres leczenia: mediana (zakres)</b>	<p><b>Analiza I:</b>  <b>Pembrolizumab:</b> 3,5 (&lt;1–20,0) mies.  <b>Chemioterapia:</b> 1,5 (&lt;1–14,2) mies.</p> <p>Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, do decyzji badacza o przerwaniu leczenia lub – dotyczy wyłącznie ramienia PEMB – do momentu zakończenia 2-letniej terapii pembrolizumabem.</p> <p>Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby, ale byli w stanie klinicznie stabilnym, zgodnie z oceną wyników radiologicznych przez badacza, mogli nadal otrzymywać leczenie wg uznania badacza.</p> <p>Pacjenci z ramienia PEMB, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź, mogli przerwać leczenie, jeśli stosowali terapię pembrolizumabem przez co najmniej 24 tygodnie oraz otrzymali co najmniej dwie dawki PEMB po czasie uzyskania początkowej całkowitej odpowiedzi.</p>
<b>Okres obserwacji: mediana (zakres)</b>	<p>W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie:          Analiza I: 14,1 (9,9–22,1) mies. (cut-off: 07.09.2016) po 334 zdarzeniach dla OS/437 zdarzeniach dla PFS          Analiza II: 18,5 (14,2–26,5) mies. (cut-off: 18.01.2017) po 366 zdarzeniach dla OS/446 zdarzeniach dla PFS          Analiza III: 22,5 (18,5–30,5) mies. (cut-off: 19.05.2017) po 400 zdarzeniach dla OS/bd zdarzeniach dla PFS          Analiza IV: 27,7 (bd) mies. (cut-off: 26.10.2017) po 417 zdarzeniach dla OS/468 zdarzeniach dla PFS</p>
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, metoda prawidłowa (ze stratyfikacją ze względu na wynik w skali ECOG (0 lub 1 vs 2), obecność przerzutów do wątroby (brak vs obecność), poziom Hb (<10 g/dl vs ≥10 g/dl) oraz czas od ostatniej chemioterapii (<3 mies. vs ≥3 mies.))
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Analiza wyników</b>	SK: ITT: BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata z badania (n (%))</b>	<p><b>Analiza I:</b>  <u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 4 (1) vs 17 (6)  <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 217 (80) vs 252 (93)</p>
<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz.XX)
<b>Lokalizacja badania</b>	Ameryka Pł. i Pd. Europa, Azja, Australia, Nowa Zelandia
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy PK: OS, PFS Pozostałe PK: odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EQ-5D VAS. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.

## KOMENTARZ

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*, RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*  
 a) Wartości przybliżone.

## B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 32.  
Ocena Cochrane

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	N	
<b>KEYNOTE-045</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na wynik w skali ECOG, obecność przerzutów do wątroby, poziom Hb oraz czas od ostatniej chemioterapii	Centralne, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia	W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na który nie wpływa obecność zaślepienia. PFS oraz ORR oceniała niezależna komisja radiologiczna.	Jakość życia i bezpieczeństwo oceniane przez badacza	Analiza ITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-

IVRS (ang. *interactive voice response system*) – system w telekomunikacji, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej, IWRS (ang. *interactive web response system*) – interaktywny system internetowy

### B.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 33.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych

Domena	Gwynn 2018	Narayan 2018	Rassy 2018	Rijnders 2018	Wang 2017
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	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	TAK	NIE	NIE	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	RCT: Częściowo TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
	NSRI: NIE				
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Meta-analiza nie została przeprowadz ona	Meta-analiza nie została przeprowadz ona	NIE	Meta-analiza nie została przeprowadz ona	TAK
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?	Meta-analiza nie została przeprowadz ona	Meta-analiza nie została przeprowadz ona	NIE	Meta-analiza nie została przeprowadz ona	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK



Domena	Gwynn 2018	Narayan 2018	Rassy 2018	Rijnders 2018	Wang 2017
interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?					
<b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
<b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b>	Meta-analiza nie została przeprowadzona	Meta-analiza nie została przeprowadzona	NIE	Meta-analiza nie została przeprowadzona	TAK
<b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>	>1 x NIE	0 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	0 x NIE
<b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>	>1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
<b>JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Wysoka</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Umiarkowana</b>

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.

## Aneks C. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

Tabela 34.

Szczegółowe AESI<sup>a</sup> niezależnie od związku z leczeniem w ocenie badacza dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>					
Niedoczynność tarczycy	17/266 (6)	3/255 (1)	<b>5,43 [1,61; 18,31]</b>	<b>NNH = 19 [11; 50]</b>	bd
Nadczynność tarczycy	10/266 (4)	1/255 (<1)	<b>9,59 [1,24; 74,35]</b>	<b>NNH = 29 [17; 104]</b>	bd
Zapalenie płuc	11/266 (4)	1/255 (<1)	<b>10,55 [1,37; 81,09]</b>	<b>NNH = 26 [15; 81]</b>	bd
Zapalenie jelita	6/266 (2)	1/255 (<1)	5,75 [0,70; 47,44]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd
Reakcje związane z infuzją	2/266 (1)	10/255 (4)	<b>0,19 [0,04; 0,87]</b>	<b>NNT = 32 [18; 175]</b>	bd
Zapalenie nerek	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,23; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Ciężkie reakcje skórne	2/266 (1)	3/255 (1)	0,64 [0,11; 3,79]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Zapalenie tarczycy	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,13; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Niedoczynność kory nadnerczy	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie mięśni	0/266 (0)	1/255 (<1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
<b>≥3 stopnia</b>					
Niedoczynność tarczycy	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Nadczynność tarczycy	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Zapalenie płuc	6/266 (2)	0/255 (0)	12,46 [0,71; 220,13]	<b>NNH = 44 [23; 303]</b>	bd
Zapalenie jelita	3/266 (1)	0/255 (0)	6,71 [0,35; 129,29]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Zapalenie nerek	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,23; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Ciężkie reakcje skórne	1/266 (<1)	3/255 (1)	0,32 [0,03; 3,05]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Zapalenie tarczycy	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: mediana 14,1 mies.

a) Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Tabela 35.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane bez względu na związek z leczeniem w ocenie badacza, niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	53/266 (20)	130/255 (51)	<b>0,38 [0,29; 0,50]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd
Anemia	46/266 (17)	91/255 (36)	<b>0,48 [0,36; 0,66]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>	bd
Gorączka neutropeniczna	0/266 (0)	19/255 (7)	<b>0,02 [0,001; 0,41]</b>	<b>NNT = 14 [10; 25]</b>	bd
Neutropenia	0/266 (0)	43/255 (17)	<b>0,01 [0,001; 0,18]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	bd

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
Zaburzenia sercowe	15/266 (6)	16/255 (6)	0,90 [0,45; 1,78]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Choroby endokrynologiczne	28/266 (11)	4/255 (2)	<b>6,71 [2,39; 18,86]</b>	<b>NNH = 11 [7; 20]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	17/266 (6)	3/255 (1)	<b>5,43 [1,61; 18,31]</b>	<b>NNH = 19 [11; 50]</b>	bd
Choroby oczu	20/266 (8)	17/255 (7)	1,13 [0,60; 2,10]	-0,01 [-0,04; 0,05]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	150/266 (57)	174/255 (68)	<b>0,83 [0,72; 0,95]</b>	<b>NNT = 9 [5; 28]</b>	bd
Ból brzucha	34/266 (13)	34/255 (13)	0,96 [0,62; 1,49]	-0,01 [-0,06; 0,05]	bd
Ból w górnej części brzucha	9/266 (3)	14/255 (5)	0,62 [0,27; 1,40]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
Zaparcia	50/266 (19)	81/255 (32)	<b>0,59 [0,43; 0,81]</b>	<b>NNT = 8 [5; 18]</b>	bd
Biegunka	43/266 (16)	48/255 (19)	0,86 [0,59; 1,25]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
Nudności	55/266 (21)	73/255 (29)	<b>0,72 [0,53; 0,98]</b>	<b>NNT = 13 [7; 176]</b>	bd
Zapalenie jamy ustnej	6/266 (2)	22/255 (9)	<b>0,26 [0,11; 0,63]</b>	<b>NNT = 16 [10; 41]</b>	bd
Wymioty	39/266 (15)	34/255 (13)	1,10 [0,72; 1,68]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	153/266 (58)	184/255 (72)	<b>0,80 [0,70; 0,91]</b>	<b>NNT = 7 [5; 16]</b>	bd
Astenia	30/266 (11)	53/255 (21)	<b>0,54 [0,36; 0,82]</b>	<b>NNT = 11 [7; 31]</b>	bd
Zmęczenie	69/266 (26)	86/255 (34)	0,77 [0,59; 1,00]	-0,08 [-0,16; 0,001]	bd
Zapalenie śluzówki	5/266 (2)	20/255 (8)	<b>0,24 [0,09; 0,63]</b>	<b>NNT = 17 [11; 44]</b>	bd
Obrzęk obwodowy	26/266 (10)	40/255 (16)	<b>0,62 [0,39; 0,99]</b>	<b>NNT = 17 [9; 508]</b>	bd
Gorączka	36/266 (14)	33/255 (13)	1,05 [0,67; 1,62]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Zakażenia i zarażenia	105/266 (39)	94/255 (37)	1,07 [0,86; 1,33]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd
Zapalenie nosogardzieli	14/266 (5)	4/255 (2)	<b>3,36 [1,12; 10,06]</b>	<b>NNH = 27 [14; 164]</b>	bd
Infekcja dróg moczowych	39/266 (15)	34/255 (13)	1,10 [0,72; 1,68]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Urazy, zatrucia, powikłania związane z procedurami	25/266 (10)	24/255 (9)	1,00 [0,59; 1,70]	-0,0001 [-0,05; 0,05]	bd
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	77/266 (29)	89/255 (35)	0,83 [0,64; 1,07]	-0,06 [-0,14; 0,02]	bd
Wzrost stężenia ALT	14/266 (5)	4/255 (2)	<b>3,36 [1,12; 10,06]</b>	<b>NNH = 27 [14; 164]</b>	bd
Wzrost stężenia AST	14/266 (5)	3/255 (1)	<b>4,47 [1,30; 15,38]</b>	<b>NNH = 24 [14; 91]</b>	bd
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	13/266 (5)	15/255 (6)	0,83 [0,40; 1,71]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Spadek liczby neutrofilii	1/266 (<1)	38/255 (15)	<b>0,03 [0,003; 0,18]</b>	<b>NNT = 7 [6; 10]</b>	bd
Spadek masy ciała	24/266 (9)	21/266 (8)	1,10 [0,63; 1,92]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Spadek liczby białych krwinek	1/266 (<1)	20/255 (8)	<b>0,05 [0,01; 0,35]</b>	<b>NNT = 14 [10; 25]</b>	bd
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	101/266 (38)	97/255 (38)	1,00 [0,80; 1,24]	-0,001 [-0,08; 0,08]	bd
Zmniejszenie apetytu	56/266 (21)	53/255 (21)	1,01 [0,73; 1,41]	0,003 [-0,07; 0,07]	bd
Hiponatremia	15/266 (6)	18/255 (7)	0,80 [0,41; 1,55]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	113/266 (43)	95/255 (37)	1,14 [0,92; 1,41]	0,05 [-0,03; 0,14]	bd

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
Ból stawów	24/266 (9)	30/255 (12)	0,77 [0,46; 1,28]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd
Ból pleców	37/266 (14)	21/255 (8)	<b>1,69 [1,02; 2,80]</b>	<b>NNH = 17 [9; 313]</b>	bd
Ból mięśni	14/266 (5)	17/255 (7)	0,79 [0,40; 1,57]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Ból kończyn	21/266 (8)	28/255 (11)	0,72 [0,42; 1,23]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	18/266 (7)	12/255 (5)	1,44 [0,71; 2,92]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Zaburzenia układu nerwowego	58/266 (22)	105/255 (41)	<b>0,53 [0,40; 0,69]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	bd
Zawroty głowy	15/266 (6)	19/255 (7)	0,76 [0,39; 1,46]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Zaburzenia smaku	7/266 (3)	18/255 (7)	<b>0,37 [0,16; 0,88]</b>	<b>NNT = 23 [13; 135]</b>	bd
Ból głowy	13/266 (5)	13/255 (5)	0,96 [0,45; 2,03]	-0,002 [-0,04; 0,04]	bd
Neuropatia obwodowa	1/266 (<1)	31/255 (12)	<b>0,03 [0,00; 0,22]</b>	<b>NNT = 9 [7; 13]</b>	bd
Neuropatia czuciowa	2/266 (1)	28/255 (11)	<b>0,07 [0,02; 0,28]</b>	<b>NNT = 10 [8; 16]</b>	bd
Zaburzenia psychiczne	38/226 (14)	43/255 (17)	0,85 [0,57; 1,27]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
Bezsenność	16/266 (6)	19/255 (8)	0,81 [0,42; 1,53]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	72/266 (27)	45/255 (18)	<b>1,53 [1,10; 2,13]</b>	<b>NNH = 10 [6; 43]</b>	bd
Ostra niewydolność nerek	15/266 (6)	7/255 (3)	2,05 [0,85; 4,96]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
Krwimocz	30/266 (11)	20/255 (8)	1,44 [0,84; 2,47]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	18/266 (7)	8/255 (3)	2,16 [0,95; 4,87]	0,04 [-0,001; 0,07]	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	91/266 (34)	75/255 (29)	1,16 [0,90; 1,50]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd
Kaszel	38/266 (14)	18/255 (7)	<b>2,02 [1,19; 3,45]</b>	<b>NNH = 13 [8; 50]</b>	bd
Duszność	33/266 (12)	23/255 (9)	1,38 [0,83; 2,28]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd
Choroby skóry i tkanki podskórnej	114/266 (43)	127/255 (50)	0,86 [0,71; 1,04]	-0,07 [-0,15; 0,02]	bd
Łysienie	2/266 (1)	99/255 (39)	<b>0,02 [0,005; 0,08]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
Suchość skóry	14/266 (5)	9/255 (4)	1,49 [0,66; 3,38]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
Świąd	62/266 (23)	14/255 (6)	<b>4,25 [2,44; 7,39]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	bd
Wysypka	29/266 (11)	16/255 (6)	1,74 [0,97; 3,12]	0,05 [-0,002; 0,09]	bd
Choroby naczyniowe	39/266 (15)	32/255 (13)	1,17 [0,76; 1,80]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: mediana 14,1 mies.

a) Raportowano AE występujące u ≥5% pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

Tabela 36. Szczegółowe zdarzenia niepożądane bez względu na związek z leczeniem w ocenie badacza stopnia  $\geq 3$  dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE- 045

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	25/266 (9)	76/255 (30)	<b>0,32 [0,21; 0,48]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	bd
Anemia	22/266 (8)	31/255 (12)	0,68 [0,41; 1,14]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Gorączka neutropeniczna	0/266 (0)	19/255 (7)	<b>0,02 [0,001; 0,41]</b>	<b>NNT = 14 [10; 25]</b>	bd
Neutropenia	0/266 (0)	37/255 (15)	<b>0,01 [0,001; 0,21]</b>	<b>NNT = 7 [6; 10]</b>	bd
Zaburzenia sercowe	3/266 (1)	4/255 (2)	0,72 [0,16; 3,18]	-0,004 [-0,02; 0,02]	bd
Choroby endokrynologiczne	3/266 (1)	0/255 (0)	6,71 [0,35; 129,29]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Niedoczynność tarczycy	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Choroby oczu	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,23; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	20/266 (8)	41/255 (16)	<b>0,47 [0,28; 0,78]</b>	<b>NNT = 12 [8; 33]</b>	bd
Ból brzucha	3/266 (1)	7/255 (3)	0,41 [0,11; 1,57]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Ból w górnej części brzucha	0/266 (0)	1/255 (<1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Zaparcia	3/266 (1)	8/255 (3)	0,36 [0,10; 1,34]	-0,02 [-0,04; 0,005]	bd
Biegunka	4/266 (2)	4/255 (2)	0,96 [0,24; 3,79]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Nudności	3/266 (1)	4/255 (2)	0,72 [0,16; 3,18]	-0,004 [-0,02; 0,02]	bd
Zapalenie jamy ustnej	1/266 (<1)	1/255 (<1)	0,96 [0,06; 15,24]	0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
Wymioty	1/266 (<1)	1/255 (<1)	0,96 [0,06; 15,24]	0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	21/266 (8)	38/255 (15)	<b>0,53 [0,32; 0,88]</b>	<b>NNT = 15 [9; 64]</b>	bd
Astenia	2/266 (1)	13/255 (5)	<b>0,15 [0,03; 0,65]</b>	<b>NNT = 24 [14; 69]</b>	bd
Zmęczenie	10/266 (4)	15/255 (6)	0,64 [0,29; 1,40]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Zapalenie śluzówki	1/266 (<1)	4/255 (2)	0,24 [0,03; 2,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Obrzęk obwodowy	0/266 (0)	2/255 (1)	0,19 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Gorączka	2/266 (1)	3/255 (1)	0,64 [0,11; 3,79]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Zakażenia i zarażenia	36/266 (14)	29/255 (11)	1,19 [0,75; 1,88]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
Zapalenie nosogardzieli	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Infekcja dróg moczowych	13/266 (5)	11/255 (4)	1,13 [0,52; 2,48]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
Urazy, zatrucia, powikłania związane z procedurami	6/266 (2)	4/255 (2)	1,44 [0,41; 5,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	22/266 (8)	42/255 (16)	<b>0,50 [0,31; 0,82]</b>	<b>NNT = 13 [8; 39]</b>	bd
Wzrost stężenia ALT	3/266 (1)	0/255 (0)	6,71 [0,35; 129,29]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Wzrost stężenia AST	6/266 (2)	0/255 (0)	<b>12,46 [0,71; 220,13]</b>	<b>NNH = 44 [23; 303]</b>	bd
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	2/266 (1)	1/255 (<1)	1,92 [0,17; 21,01]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Spadek liczby neutrofilii	1/266 (<1)	32/255 (13)	<b>0,03 [0,004; 0,22]</b>	<b>NNT = 9 [7; 13]</b>	bd

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Spadek masy ciała	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,23; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Spadek liczby białych krwinek	1/266 (<1)	14/255 (6)	<b>0,07 [0,01; 0,52]</b>	<b>NNT = 20 [13; 45]</b>	bd
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	31/266 (12)	28/255 (11)	1,06 [0,66; 1,72]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Zmniejszenie apetytu	10/266 (4)	3/255 (1)	3,20 [0,89; 11,48]	0,03 [-0,001; 0,05]	bd
Hiponatremia	5/266 (2)	8/255 (3)	0,60 [0,20; 1,81]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	14/266 (5)	10/255 (4)	1,34 [0,61; 2,97]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Ból stawów	0/266 (0)	3/255 (1)	0,14 [0,01; 2,64]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Ból pleców	2/266 (1)	1/255 (<1)	1,92 [0,17; 21,01]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Ból mięśni	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Ból kończyn	0/266 (0)	3/255 (1)	0,14 [0,01; 2,64]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11/266 (4)	5/255 (2)	2,11 [0,74; 5,99]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Zaburzenia układu nerwowego	5/266 (2)	17/255 (7)	<b>0,28 [0,11; 0,75]</b>	<b>NNT = 21 [13; 76]</b>	bd
Zawroty głowy	0/266 (0)	1/255 (<1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,004 [0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Ból głowy	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Neuropatia obwodowa	0/266 (0)	2/255 (1)	0,19 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Neuropatia czuciowa	0/266 (0)	5/255 (2)	<b>0,09 [0,005; 1,57]</b>	<b>NNT = 51 [27; 905]</b>	bd
Zaburzenia psychiczne	1/266 (<1)	2/255 (1)	0,48 [0,04; 5,25]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Bezsensowność	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	27/266 (10)	10/255 (4)	<b>2,59 [1,28; 5,24]</b>	<b>NNH = 16 [9; 52]</b>	bd
Ostra niewydolność nerek	1/266 (3)	3/255 (1)	2,24 [0,58; 8,56]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
Krwimocz	6/266 (2)	4/255 (2)	1,44 [0,41; 5,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	2/266 (1)	2/255 (1)	0,96 [0,14; 6,75]	-0,0003 [-0,02; 0,01]	bd
Zaburzenia układu oddechowego, kłatkii piersiowej i śródpiersia	15/266 (6)	9/255 (4)	1,60 [0,71; 3,59]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
Kaszel	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Duszność	5/266 (2)	3/255 (1)	1,60 [0,39; 6,62]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1/266 (<1)	6/255 (2)	0,16 [0,02; 1,32]	-0,02 [-0,04; 0,0002]	bd
Łysienie	0/266 (0)	3/255 (1)	0,14 [0,01; 2,64]	0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Suchość skóry	0/266 (0)	0/255 (0)	nd	nd	bd
Świąd	0/266 (0)	1/255 (<1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Wysypka	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd

Domena	PEMB	CT	PEMB vs CT		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Choroby naczyniowe</b>	11/266 (4)	4/255 (2)	2,64 [0,85; 8,17]	0,03 [-0,003; 0,05]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: mediana 14,1 mies.

a) Raportowano AE występujące u ≥5% pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

## Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 37.  
Definicje punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-045

Punkt końcowy	Definicja
<b>OS</b> <b>Przeżycie całkowite</b> <b>(Overall survival)</b>	Czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu.
<b>PFS</b> <b>Przeżycie wolne od progresji</b> <b>(Progression free survival)</b>	Czas od randomizacji do progresji choroby (zgodnej z definicją RECIST 1.1) lub śmierci z jakiegokolwiek powodu.
<b>ORR</b> <b>Odpowiedź na leczenie</b> <b>(Objective response rate)</b>	Odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1)
<b>CR</b> <b>Całkowita odpowiedź (Complete response)</b>	Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
<b>PR</b> <b>Częściowa odpowiedź</b> <b>(Partial response)</b>	Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
<b>DR</b> <b>Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi</b> <b>(Duration to response)</b>	Czas od pierwszej udokumentowanej pełnej lub częściowej odpowiedzi do progresji choroby lub śmierci (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1).
<b>Czas do pogorszenia jakości życia</b> <b>(Time to deterioration)</b>	Czas do $\geq 10$ -punktowego spadku w domenie ogólnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30
<b>Jakość życia</b>	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w 6 subskalach związanych z objawami oraz w 9 związanych z funkcjonowaniem. Wyniki $< 10$ pkt względem wartości wyjściowych definiowane są jako stabilizacja jakości życia. Dla ogólnej oceny stanu zdrowia oraz dla domen funkcjonalnych poprawa jakości życia definiowana jest jako podniesienie wartości na danej subskali o $\geq 10$ pkt względem wartości wyjściowej, a pogorszenie jakości życia definiowane jako spadek wartości na danej subskali o $\geq 10$ pkt względem wartości wyjściowej. Dla domen związanych z objawami poprawa jakości życia definiowana jako spadek wartości na danej subskali o $\geq 10$ pkt względem wartości wyjściowej, a pogorszenie jakości życia definiowane jako wzrost wartości na danej subskali o $\geq 10$ pkt względem wartości wyjściowej.

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors



## Aneks E.      Badania wykluczone z analizy

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Judd 2016	Populacja	Mieszana populacja (pacjenci z nowotworami innymi niż czerniak, brak wyników dla podgrupy pacjentów z rakiem urotelialnym)	Immune related adverse events as a biomarker in nonmelanoma patients treated with programmed death 1 inhibitors (PD-1Is)	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
2.	Leibowitz 2016	Populacja	Mieszana populacja (pacjenci z różnymi rodzajami nowotworu, brak wyników w podgrupie dla pacjentów z rakiem urotelialnym)	Clinical experience with pembrolizumab in metastatic heavily pre-treated patients with solid cancers in a single center	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
3.	Lomax 2016	Populacja	1 pacjent z rakiem urotelialnym	Outcomes of patients with non-melanoma solid tumours receiving self-funded pembrolizumab at Chris O'Brien Lifehouse	Internal Medicine Journal. 2016;46:1392-1398
4.	Man 2017	Populacja	1 pacjent z rakiem pęcherza leczony pembrolizumabem	Patient reported outcomes during long term treatment with PD-1 inhibitors focusing on chronic toxicity and quality of life	Annals of Oncology. 2017;28:x192
5.	Mant 2016	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu związkami platyny	Therapeutic outcomes, adverse events and costs of privately funded pembrolizumab for the treatment of advanced urothelial cancer in Australia	Asia-pacific journal of clinical oncology. Conference: annual scientific meeting of the Australian and New Zealand urogenital and prostate, GU cancer: expanding our horizons, ANZUP 2016. Australia. 2016;12:45
6.	Plimack 2017	Interwencja	Interwencja w niezgodnej dawce (10 mg/kg, badanie KEYNOTE-012)	Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study	Lancet oncology. 2017;(no pagination):
7.	Zhang 2017	Komparator	Niezgodny komparator (pembrolizumab w skojarzeniu z akalabrutynibem)	Phase 2 study of pembrolizumab alone or combined with acalabrutinib in platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC)	Annals of oncology. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain. 2017;28:v303-v304
8.	Catalot 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Impact of immunotherapy arrival in chemotherapy production units: Retrospective study and projection with anti-PD-1 agents	European Journal of Hospital Pharmacy. 2017;24:A223

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
9.	NCT02500121 2015	Punkty końcowe	Brak wyników	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct02500121">https://clinicaltrials.gov/show/nct02500121</a> . 2015;:
10.	NCT03390504 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct03390504">https://clinicaltrials.gov/show/nct03390504</a> . 2017
11.	Ornstein 2017	Punkty końcowe	Wyniki łączne dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab w I (bez poprzedniego leczenia zw. platyny) i II linii leczenia	Serial measurements of myeloid derived suppressor cells (MDSC) in metastatic urothelial carcinoma (mUC) patients (pts) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI)	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:
12.	Gupta 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania KEYNOTE-012	A phase 1b study of pembrolizumab (pembro; mk-3475) for advanced urothelial cancer	Journal of Urology. 2015;193:e861-e862
13.	Lavoie 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Expanding Immunotherapy Options for Bladder Cancer: Commentary on: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.	Urology. 2017 Aug;106:1-2.
14.	NA 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Immunotherapy Beats Chemo for Bladder Cancer.	Cancer Discov. 2017 May;7(5):OF8.
15.	O'Donnell 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania KEYNOTE-012	Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study	Journal of Clinical Oncology. 2015;33:
16.	Pham 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Upper tract urothelial carcinoma topical issue 2016: treatment of metastatic cancer.	World J Urol. 2017 Mar;35(3):367-378.
17.	Plimack 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania KEYNOTE-012	Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE012	Journal of Clinical Oncology. 2015;33:
18.	Rouanne 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Development of immunotherapy in bladder cancer: present and future on targeting PD(L)1 and CTLA-4 pathways.	World J Urol. 2018 Jun 1. pii: 10.1007/s00345-018-2332-5.
19.	Sidaway 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Bladder cancer: Pembrolizumab is superior to chemotherapy.	Nat Rev Urol. 2017 May;14(5):261.
20.	Sonpavde 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Salvage systemic therapy for advanced urothelial carcinoma: On the cusp of a sea change?	Oncologist. 2015;20:461-463
21.	Sonpavde 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	PD-1 and PD-L1 inhibitors as salvage therapy for urothelial carcinoma	New England Journal of Medicine. 2017;376:1073-1074

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
22.	Yu 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	B7-H1/PD-1 blockade therapy in urological malignancies: Current status and future prospects	Tumori. 2015;101:549-554
23.	Meyer 2017	Język	Język niemiecki	Advanced urothelial carcinoma: PD-1 inh bitor pembrolizumab prolongs lifetime	Deutsches Arzteblatt International. 2017;114:A476
24.	Oing 2017	Język	Język niemiecki	Immune checkpoint inhibition in urothelial carcinoma: Pembrolizumab as a new treatment standard in second-line therapy?	Onkologe. 2017;23:678-680
25.	Rexer 2015	Język	Język niemiecki	[Study on therapy of metastasized or locally advanced urothelial cancer: A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer (Keynote 045) - AP 48/15 der AUQ].	Urologe A. 2015 Sep;54(9):1287-90.
26.	Abdel-Rahman Omar 2018	Inne	Niezgodny zakres przeglądu systematycznego (ocena surogatów dla OS w leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1)	Surrogate end points for overall survival in trials of PD-(L)1 inhibitors for urinary cancers: a systematic review.	Immunotherapy. 2018 Feb;10(2):139-148.
27.	Fahmy 2016	Inne	Przegląd systematyczny nieuwzględniający wyników badania KEYNOTE-045	The current status of checkpoint inhibitors in metastatic bladder cancer.	Clin Exp Metastasis. 2016 Oct;33(7):629-35
28.	Gartrell 2017	Inne	Przegląd systematyczny, w którym przeszukano tylko jedno źródło informacji medycznej	Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma.	Urol Oncol. 2017 Dec;35(12):678-686.
29.	Maughan 2017	Inne	Przegląd systematyczny nieuwzględniający wyników badania KEYNOTE-045	Incidence of immune-related adverse events with program death receptor-1- and program death receptor-1 ligand-directed therapies in genitourinary cancers	Frontiers in Oncology. 2017;7:
30.	Necchi 2017	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	Updated meta-analysis (MA) of salvage therapy for metastatic urothelial cancer (mUC): comparing outcomes of immunotherapy (IT) versus single agent and doublet chemotherapy (CT)	Journal of Clinical Oncology. Conference: 2017 genitourinary cancers symposium. United states. 2017;35
31.	Necchi 2017	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	Updated meta-analysis (MA) of salvage therapy for metastatic urothelial cancer (mUC): Comparing outcomes of immunotherapy (IT) vs. single agent and doublet chemotherapy (CT)	European Urology, Supplements. 2017;16:e287-e288
32.	Oing 2016	Inne	Przegląd systematyczny nieuwzględniający wyników badania KEYNOTE-045	Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and beyond - A Comprehensive Review of the Current Literature	Journal of Urology. 2016;195:254-263

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
33.	Udall 2017	Inne	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	A systematic literature review (SLR) of the predictive value of programmed death ligand 1 (PD-L1) tests on clinical outcomes	Journal for Immunotherapy of Cancer. 2017;5:
34.	Zhou 2017	Inne	Niezgodny zakres przeglądu systematycznego (ocena użyteczności PD-L1 jako biomarkera)	A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: From mediator of immune escape to target for treatment.	Urol Oncol. 2017 Jan;35(1):14-20.

## Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

### F.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 38.  
Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
<b>Proces randomizacji (błąd selekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
<b>Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Niekompletność wyników (błąd utraty)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
<b>Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
<b>Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

**Tabela 39.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

<b>Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB</b>	
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja*.</li> </ul> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
<b>ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU</b>	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.</b>	Którekolwiek z poniższych:

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.**

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.**

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

### RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

#### Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

### INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

#### Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

#### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

#### Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.



## F.2. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 40.

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

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><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></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><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 uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>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?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

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

### F.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 41.  
Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)		
Opis badania (metodyka) + cel		
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1)		
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1)		
POPULACJA	Schemat leczenia 1	Schemat leczenia 2
Liczebność grupy		
Odsetek mężczyzn (%)		
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		
Rak przejściowokomórkowy		
Histologiczny podtyp nowotworu (%)	Przeważający rak przejściowokomórkowy	
	Inny	
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	
	W przeszłości	
	Nigdy	
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	
	1	
	≥2	
Umiejscowienie guza pierwotnego (%)	Górny obszar (miedniczka nerkowa lub moczowód)	
	Dolny obszar (pęcherz moczowy lub cewka moczowa)	
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	
Stadium przerzutów (%)	MX	
	M0	
	M1	
Stadium zaawansowania raka (%) <sup>a</sup>	II	
	IV	
Ekspresja PD-L1 w guzie (%)	<10%	
	≥10%	
Wcześniejsze terapia (%)	Neoadjuwantowa	
	Adjuwantowa	
I linia		

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)	
II linia	
Czas od ostatniej chemioterapii (%)	<3 mies.
	≥3 mies.
Wcześniejsze leczenie związkami platyny (%)	Cisplatyna
	Karboplatyna
	Oksaliplatyna lub nedplatyna
Wcześniejsza cystektomia lub nefrektomia wraz z moczowodem (%)	
Wcześniejsza terapia szczepionką BCG (%)	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	
Cross-over w przypadku progresji choroby	
Kointerwencje	
Okres leczenia: mediana (zakres)	
Okres obserwacji: mediana (zakres)	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu randomizacji	
Zaślepienie	
Analiza wyników	
Utrata z badania (n (%))	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	
KOMENTARZ	

Tabela 42.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

**Tabela 43.**  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	

## Aneks G. Formularz do oceny korzyści klinicznej

Tabela 44.  
Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1</i> Formularz 2a: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia i dla których pierwszorzędownym punktem końcowym jest OS				
<b>Nazwa badania:</b>				
<b>Lek badany:</b>		<b>Wskazanie:</b>		
<b>Pierwszy autor:</b>		<b>Rok:</b>	<b>Czasopismo:</b>	
<b>Imię oceniającego:</b>				
<b>JEŻELI mediana OS dla standardowego leczenia jest <math>\leq 12</math> mies.</b>				<b>Zaznacz X, jeśli dotyczy</b>
<b>GRADE 4</b>				
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 3$ mies.				
Wzrost w 2-letnim przeżyciu $\geq 10\%$				
<b>GRADE 3</b>				
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 2, <3$ mies.				
<b>GRADE 2</b>				
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 1,5, <2$ mies.				
HR $> 0,65-0,70$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 1,5$ mies.				
<b>GRADE 1</b>				
HR $> 0,70$ <u>LUB</u> zysk $<1,5$ mies.				
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)</b>				
<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4</b>				
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?				
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?				
<b>Dodatkowe punkty:</b>				
1. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.				
2. Należy przyznać jeszcze jeden <u>dodatkowy</u> punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie ( <i>plateau</i> ) krzywej przeżycia oraz korzystny wpływ na OS w ciągu 5 lat.				
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej</b>				
<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.