

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



### **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W POOPERACYJNEJ, UZUPEŁNIAJĄCEJ TERAPII CZERNIAKA SKÓRY**



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: luty 2019 roku

W dniu 26 czerwca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.32.2019.DG.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**MSD Polska Sp. z o.o.**

Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>9</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	9
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	9
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>10</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	10
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	10
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	11
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	11
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	12
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	12
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych .....	13
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	13
2.5. Analiza wyników .....	13
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>15</b>
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej .....	15
3.2. Charakterystyka badania KEYNOTE-054.....	16
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>18</b>
4.1. Nawrót choroby .....	18
4.1.1. Przeżycie wolne od nawrotu choroby.....	18
4.1.2. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby .....	20
4.1.3. Rodzaj nawrotu choroby .....	21
4.1.4. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby .....	22
4.2. Zaprzestanie terapii.....	25
4.3. Zdarzenia niepożądane.....	25
4.4. Jakość życia .....	30
4.5. Podsumowanie wyników analizy klinicznej.....	30
<b>5. DODATKOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>33</b>
5.1. Nawrót choroby .....	33
5.1.1. Przeżycie wolne od nawrotu lub progresji choroby .....	33

5.1.2.	Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu lub progresji choroby .....	35
5.2.	Zastosowanie kolejnej terapii .....	36
5.2.1.	Czas do zastosowania kolejnej terapii .....	36
5.2.2.	Odsetek pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię .....	36
5.3.	Podsumowanie wyników analizy dodatkowej .....	37
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>42</b>
<b>9.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>43</b>
<b>10.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....</b>	<b>45</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>46</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA.....</b>	<b>51</b>
A.1.	Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	51
A.2.	Przeszukania innych stron .....	56
A.3.	Badania wykluczone z analizy .....	56
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA BADANIA KEYNOTE-054 .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEKS C.</b>	<b>WYNIKI BADANIA KEYNOTE-054 .....</b>	<b>62</b>
C.1.	Ekspozycja na leczenie.....	62
C.2.	Przeżycie całkowite .....	62
C.3.	Przeżycie wolne od przerzutów odległych .....	62
<b>ANEKS D.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>63</b>
D.1.	VigiBase .....	63
<b>ANEKS E.</b>	<b>FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE) 64</b>	

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>irAE</b>	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym ( <i>Immune-related adverse event(s)</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-to-treat analysis</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean difference</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>Nb</b>	Liczebność populacji grupy badanej
<b>Nk</b>	Liczebność populacji grupy kontrolnej
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji

<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu) ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PD-1</b>	Receptor śmierci programowanej 1 ( <i>Programmed cell death receptor-1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora śmierci programowanej 1 ( <i>Programmed death-ligand 1</i> )
<b>PEMBR</b>	Pembrolizumab
<b>PLC</b>	Placebo
<b>Q3W</b>	Schemat leczenia obejmujący stosowanie terapii co 3 tygodnie
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk difference</i> )
<b>RFS</b>	Przeżycie wolne od nawrotu choroby ( <i>Recurrence-free survival</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry.

## ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych, badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądów systematycznych porównujących PEMBR z komparatorem.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1524 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1364 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 19 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (KEYNOTE-054) porównujące PEMBR z PLC, opisane w 9 publikacjach. W toku przeszukań nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej ani przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W badaniu KEYNOTE 054 (KN-054) uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem czerniaka skóry w III stadium zaawansowania, u których wykonano całkowitą resekcję zmian nowotworowych. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR (N = 514 pacjentów) w porównaniu z PLC (N = 509 pacjentów) stosowanych w ramach terapii adjuwantowej (po resekcji czerniaka). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS). Badanie KN-054 jest w toku, a w jego ramach przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 mies. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC w terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby (HR = 0,57 [0,43; 0,74]). Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby wynosił 71% w grupie leczonej PEMBR i 53% wśród leczonych PLC, natomiast mediana RFS w grupie PEMBR nie została osiągnięta, a w grupie PLC wyniosła 20,4 mies. [16,2; -].

Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się także ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wyłącznie przerzutów odległych (15% vs 25%; HR = 0,58 [0,39; 0,86]) oraz wystąpienia przerzutów miejscowych i regionalnych wraz z współistniejącymi przerzutami odległymi (17% vs 30%; HR = 0,53 [0,37; 0,76]).

Skuteczność PEMBR w porównaniu z PLC została wykazana wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania, niezależnie od obecności lub braku obecności ekspresji PD-L1.

Wyniki analizy dodatkowej opublikowane przez EMA w 2019 roku potwierdziły wysoką skuteczność leczenia adjuwantowego PEMBR odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów po resekcji zmian nowotworowych.

### ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR i PLC odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, a także zgonów ogółem oraz zgonów uznanych za związane z leczeniem. Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka m.in. AE stopnia 3–5., SAE ogółem, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem i zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym.

### ■ Jakość życia

Wyniki porównania pomiędzy PEMBR i PLC nie przekroczyły minimalnej istotnej różnicy (MID, ang. *Minimal Important Differences*) wynoszącej 5 pkt., co oznacza, że stosowanie PEMBR w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja pacjenta) nie ma istotnego klinicznie wpływu na pogorszenie jakości życia pacjentów.

### ■ Wnioski końcowe

PEMBR stosowany w leczeniu adjuwantowym czerniaka w III stadium zaawansowania jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym, który przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, znamienne statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby

Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie leczonych PEMBR było aż o 43% niższe niż w grupie stosującej PLC. Ponadto przewaga PEMBR nad PLC widoczna była w całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku ekspresji PD-L1, a także innych cech pacjentów takich jak stadium zaawansowania (IIIA, IIIB i IIIC).



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry.

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

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

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

Obszar	Opis
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IIIA z przynajmniej 1 przerzutem &gt;1 mm lub w stadiach IIIB–IIIC wg klasyfikacji AJCC wersja 7., u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III nie później niż w ciągu ostatnich 16 tygodni przed włączeniem do leczenia PEMBR.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monoterapia PEMBR w ramach terapii adjuwantowej w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obserwacja pacjenta.</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>nawrót choroby i czas do jego wystąpienia,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane,</li> <li>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej): prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

**Tabela 2.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania III, u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III</li> </ul>	• x
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia PEMBR w ramach terapii adjuwantowej w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia.</li> </ul>	• x
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja pacjenta.</li> </ul>	• x
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite,</li> <li>• nawrót choroby i czas do jego wystąpienia,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>	• x
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane,</li> <li>• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prospektywne,</li> <li>○ retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,</li> </ul> </li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych,</li> <li>• doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych</li> </ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

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

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [2] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed, w tym MEDLINE,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką czerniaka (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono we wrześniu 2018 roku. W przeszukaniu aktualizacyjnym przeprowadzonym 3 grudnia 2018 roku oraz 18 stycznia 2019 roku nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy, natomiast w ramach przeszukania z 3 grudnia 2018 roku zidentyfikowano dodatkowe źródło do badania KEYNOTE-054 – raport opublikowany przez NICE. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

### 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu losowego przydziału w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowanie wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks E).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), przerzuty do węzłów chłonnych),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

## 2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

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.

Prezentowano także raportowane przez autorów badania estymowane prawdopodobieństwo wystąpienia / braku zdarzenia odczytane z krzywej Kaplana-Meiera (KM) tj. estymowane odsetki pacjentów.

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

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD/95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

We wszystkich przypadkach wyniki pochodzące z obliczeń własnych przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI). CI raportowane przez autorów badania przedstawiano zgodnie z publikacją.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

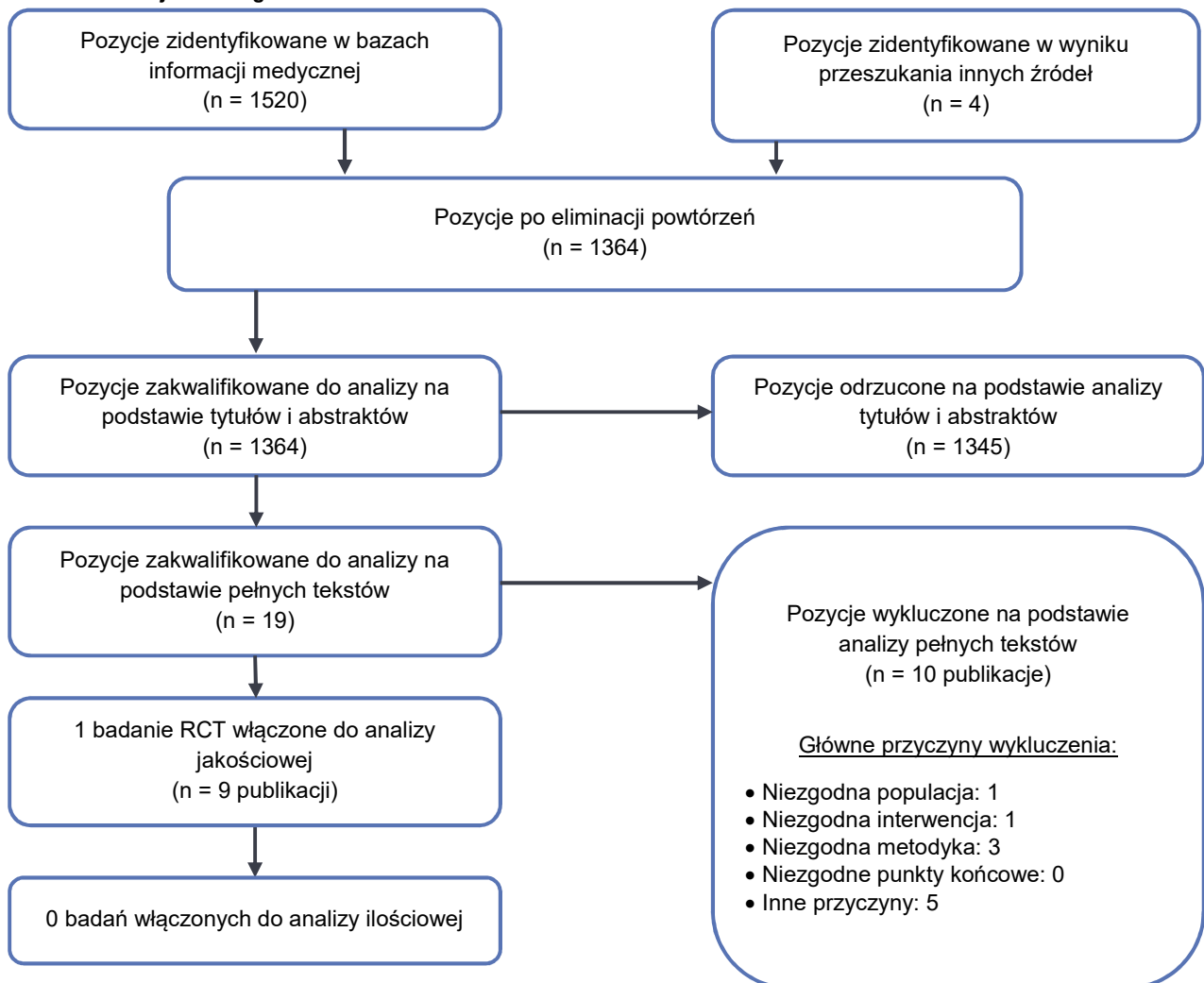
### 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

#### 3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej (w tym ich aktualizacji) i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1524 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1364 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 19 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia (Rozdz. 2.2, Tabela 2) do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (KEYNOTE-054) porównujące PEMBR z PLC, opisane w 9 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 3).

W toku przeszukań nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej ani przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

**Rysunek 1.**  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



**Tabela 3.**  
**Publikacje dla PEMBR włączone do analizy klinicznej**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie KEYNOTE-054 dla porównania PEMBR vs PLC</b>			
1.	Eggermont 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[4]
2.	Eggermont 2018b	Abstrakt konferencyjny	[5]
3.	Eggermont 2018c	List autora badania KEYNOTE-054	[6]
4.	Khattak 2018	Abstrakt konferencyjny	[7]
5.	Coens 2018	Abstrakt konferencyjny	[8]
6.	Coens 2018	Poster konferencyjny	[8]
7.	NCT02362594	Raport do badania z clinicaltrials.gov	[9]
8.	NICE 2018	Raport NICE dotyczący oceny stosowania PEMBR w leczeniu adjuwantowym czerniaka	[10]
9.	Metodyka badania KEYNOTE-054 udostępniona na stronie producenta leku		[12]

### 3.2. Charakterystyka badania KEYNOTE-054

W badaniu KEYNOTE-054 (KN-054) uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem czerniaka skóry w III stadium zaawansowania, u których wykonano całkowitą resekcję zmian nowotworowych. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR w porównaniu z PLC stosowanych w ramach w terapii adjuwantowej (po resekcji czerniaka).

Badanie stanowiło wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby (IIIA / IIIB / IIIC z 1–3 zajęтыми węzłami chłonnymi / IIIC z  $\geq 4$  zajęтыми węzłami chłonnymi) oraz region geograficzny (Ameryka Północna / Europa / Australia / inne kraje).

W ramach badania zrandomizowano 1019 pacjentów, w tym 514 pacjentów do grupy badanej, leczonej PEMBR i 505 pacjentów do grupy kontrolnej, która otrzymywała PLC. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali PEMBR w stałej dawce 200 mg podawanej dożylnie co 3 tygodnie, natomiast w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali PLC podawane dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie w ramach grupy badanej i kontrolnej kontynuowano do momentu otrzymania 18 dawek (co odpowiada leczeniu trwającemu około 1 roku) lub wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, poważnego naruszenia protokołu lub wycofania zgody pacjenta.

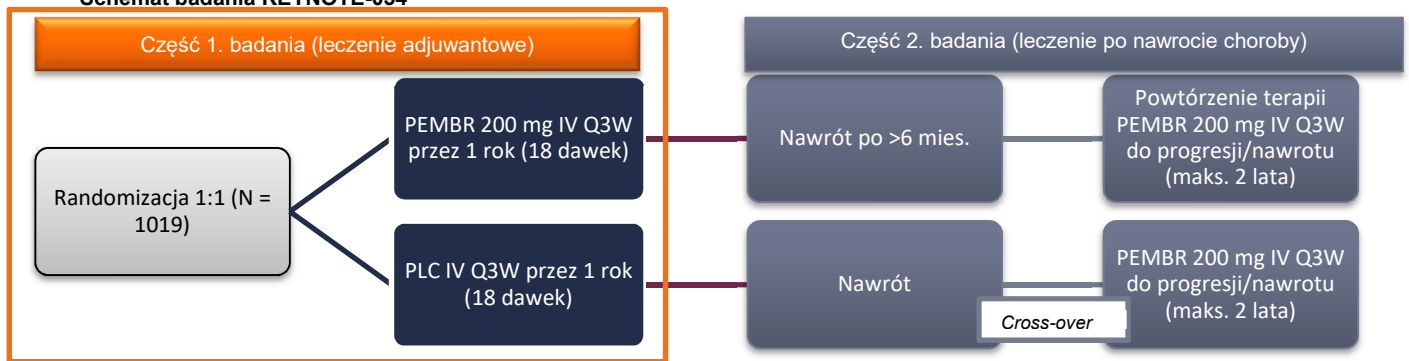
W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 19 do 88 lat (mediana wieku w grupie badanej i grupie kontrolnej wynosiła 54 lata), z nieznaczną przewagą mężczyzn (62%). Charakterystyka populacji była porównywalna w grupie badanej i kontrolnej w większości analizowanych obszarów. U wszystkich pacjentów zdiagnozowano czerniaka w III stadium zaawansowania choroby, najwięcej pacjentów miało diagnozę czerniaka w stadium IIIB (46% w grupie badanej i kontrolnej). Wśród 84% pacjentów odnotowano obecność ekspresji PD-L1 (wynik  $\geq 2$  w skali 0–5 wskazujący na obecność ekspresji PD-L1), natomiast wśród 43% pacjentów stwierdzono obecność mutacji genu BRAF (mutacja V600E/K).



Badanie składa się z dwóch części (Rysunek 2):

- będącej przedmiotem niniejszej analizy 1. części obejmującej 1 rok leczenia adjuwantowego PEMBR vs PLC,
- oraz będącej w toku 2. części badania obejmującej pacjentów z nawrotem choroby, w ramach których stosowano PEMBR przez maksymalnie dwa lata.

**Rysunek 2.**  
**Schemat badania KEYNOTE-054**



Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1. W badaniu analizowano również przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), a także bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Badanie KN-054 jest w toku. W jego ramach przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią (IA1, ang. *interim analysis*), obejmującą dane zebrane do dnia 2 października 2017 roku (*cut-off*), tj. w momencie, gdy mediana okresu obserwacji w grupie badanej wynosiła 14,7 mies., a w grupie kontrolnej 15,4 mies. (ogółem dla badania mediana wyniosła 15,1 mies.). W ramach przeprowadzonej IA1 raportowano wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego (RFS), jakości życia pacjentów oraz bezpieczeństwa terapii. Na podstawie pozytywnych wyników uzyskanych dla RFS IA1 dla tego punktu końcowego została uznana za analizę finalną. Dalsza ocena skuteczności prowadzona w badaniu obejmuje OS oraz DMFS. Analizę skuteczności terapii obejmującą ocenę RFS przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach. Sponsorem badania była firma Merck.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

## 4. Wyniki analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia w ramach randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE 054. W ramach badania zrandomizowano 514 pacjentów do grupy badanej leczonej PEMBR i 505 pacjentów do grupy kontrolnej, która otrzymywała PLC, a leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu otrzymania 18 dawek (co odpowiada leczeniu trwającemu około 1 roku) lub wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, poważnego naruszenia protokołu lub wycofania zgody pacjenta. Mediana okresu obserwacji w grupie badanej wynosiła 14,7 mies., a w grupie kontrolnej 15,4 mies. (ogółem dla badania mediana okresu obserwacji wyniosła 15,1 mies.). W ramach badania analizowano następujące punkty końcowe:

- w ramach oceny skuteczności:
  - przeżycie wolne od nawrotu choroby,
  - odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby, w tym w podziale na rodzaj nawrotu choroby,
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
  - zdarzenia niepożądane,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane,
  - zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE),
  - zdarzenia niepożądane związane układem immunologicznym (irAE),
  - zgony,
- w ramach oceny jakości życia oceniano natomiast zmianę wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia.

Dane przedstawione poniżej pochodzą z publikacji głównej badania KEYNOTE-054 i suplementu do niej (Eggermont 2018a [4]), chyba, że zaznaczono inaczej.

### 4.1. Nawrót choroby

#### 4.1.1. Przeżycie wolne od nawrotu choroby

W badaniu KEYNOTE-054 stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC w terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby (Tabela 4, Rysunek 3). Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie PEMBR było o 43% niższe niż w grupie PLC. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie PEMBR, natomiast w grupie PLC wyniosła 20,4 mies. (Tabela 4). Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie przewagę PEMBR nad PLC zarówno wśród pacjentów z obecną ekspresją PD-L1 jak i bez obecności ekspresji PD-L1 (Tabela 4, Rysunek 4).

Tabela 4.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Status PD-L1	PEMBR		PLC		PEMBR vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]*	N	Mediana [95% CI]*	HR [98,4%CI]*	Wartość p*
Ogółem	514	NR [-; -]**	505	20,4 mies. [16,2; -]**	<b>0,57 [0,43; 0,74]</b>	<0,0001**
Pozytywny <sup>a</sup>	102	NR [-; -]**	176	NR [17,1; -]**	<b>0,54 [0,42; 0,69]</b>	<0,001
Negatywny <sup>b</sup>	20	bd	27	bd	<b>0,47 [0,26; 0,85]</b>	0,01

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Dane opublikowane w raporcie NICE 2018.

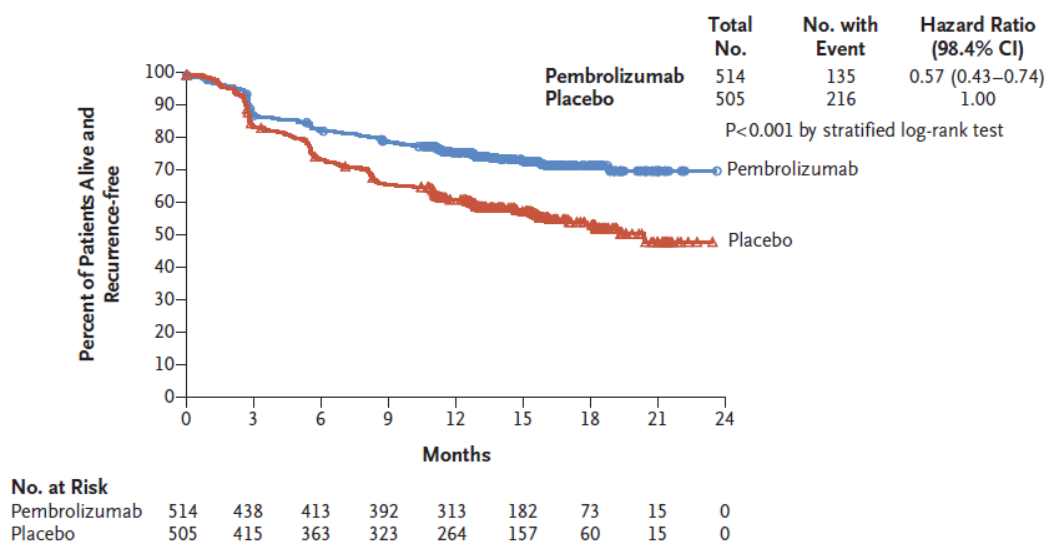
Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a) ≥2 w skali 0–5.

b) 0 lub 1 w skali 0–5.

Rysunek 3.

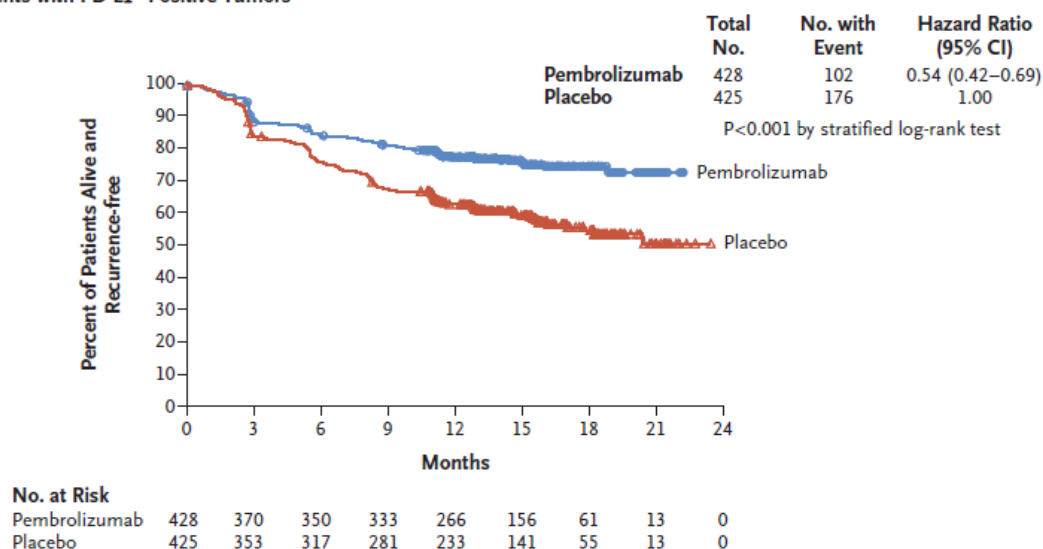
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054



Rysunek 4.

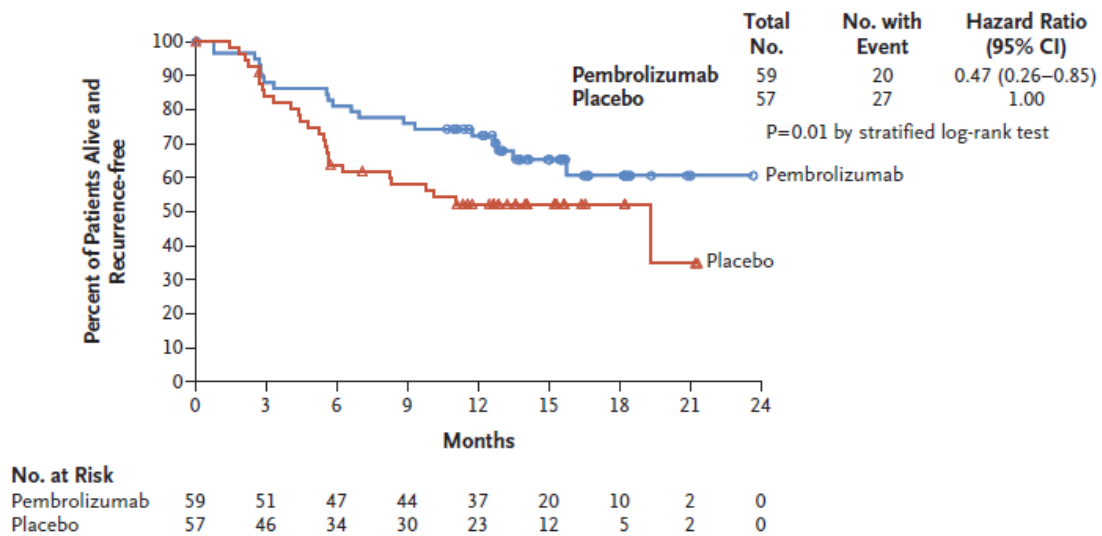
Analiza dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania w zależności od statusu PD-L1 (pozytywny) – badanie KEYNOTE-054

Patients with PD-L1–Positive Tumors



**Rysunek 5.**

Analiza dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania w zależności od statusu PD-L1 (negatywny) – badanie KEYNOTE-054

**Patients with PD-L1–Negative Tumors****4.1.2. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby**

W badaniu KEYNOTE-054 w momencie analizy danych (cut-off 2 października 2017 roku) zdarzenie RFS tj. nawrót choroby (przerzuty lub zgon pacjenta) wystąpiło u 26% chorych z grupy PEMBR i 43% chorych z grupy PLC. Ryzyko wystąpienia zdarzenia RFS było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu z PLC (Tabela 5).

W grupie PEMBR po 12 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby był o 14% wyższy niż w grupie PLC (Tabela 6). Różnica na korzyść PEMBR zwiększa się w czasie. Po 18 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby był o 18% wyższy niż w ramieniu PLC (Tabela 6). Efekty uzyskane w badaniu były zbliżone zarówno wśród pacjentów z obecną ekspresją PD-L1 jak i bez obecności ekspresji PD-L1 (Tabela 6).

**Tabela 5.**

Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Status PD-L1	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	n/N (%) <sup>a</sup>	n/N (%) <sup>a</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	NNT/RD [95% CI] <sup>**</sup>
<b>Ogółem</b>	135/514 (26%)	216/505 (43%)	<b>0,61 [0,51; 0,73]</b>	<b>7 [5; 10]</b>
<b>Pozytywny<sup>a</sup></b>	102/428 (24%)	176/425 (41%)	<b>0,58 [0,47; 0,71]</b>	<b>6 [5; 9]</b>
<b>Negatywny<sup>b</sup></b>	20/59 (34%)	27/57 (47%)	0,72 [0,46; 1,12]	RD = -0,13 [-0,31; 0,04]

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne.  
Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a)  $\geq 2$  w skali 0–5.

b) 0 lub 1 w skali 0–5.

Tabela 6.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Czas od randomizacji	Status PD-L1	PEMBR		PLC	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]*	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]*
6 mies.	Ogółem	514	82% [79; 85]	505	73% [69; 77]
	Ogółem	514	75% [71; 79]	505	61% [57; 65]
12 mies.	Pozytywny <sup>a</sup>	102	77% [73; 81]	176	63% [58; 67]
	Negatywny <sup>b</sup>	20	72% [59; 82]	27	52% [38; 65]
18 mies.	Ogółem	514	71% [67; 75]	505	53% [48; 58]

\*Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Dane opublikowane w raporcie NICE 2018.

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a)  $\geq 2$  w skali 0–5.

b) 0 lub 1 w skali 0–5.

#### 4.1.3. Rodzaj nawrotu choroby

W badaniu KEYNOTE-054 w momencie analizy danych (cut-off 2 października 2017 roku) ryzyko wystąpienia nawrotu choroby pod postacią przerzutu miejscowego lub regionalnego lub wystąpienia przerzutu odległego było istotnie statystycznie niższe wśród leczonych PEMBR w porównaniu z leczonymi PLC (Tabela 7).

Różnicę na korzyść PEMBR odnotowano także w przypadku estymowanego odsetka pacjentów z różnymi rodzajami nawrotu obejmującymi przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe. Pacjenci z przerzutami odległymi lub przerzutami miejscowymi i regionalnymi ze współwystępującymi przerzutami odległymi istotnie statystycznie mieli wydłużony czas do nawrotu choroby (Tabela 8, Rysunek 6). Ponadto estymowany odsetek pacjentów z nawrotem obejmującym:

- przerzut miejscowy i regionalny był prawie 1,5-krotnie większy w grupie PLC niż PEMBR,
- przerzut miejscowy i regionalny ze współwystępującym przerzutem odległym był 2,5-krotnie częściej obserwowany w grupie PLC niż w ramieniu PEMBR (Tabela 8).

Tabela 7.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon – w podziale na rodzaj nawrotu – dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Rodzaj zdarzenia RFS***	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]**	NNT/RD [95% CI]**
Pierwsze zdarzenie: nawrót miejscowy /regionalny	55/514 (11%)	77/505 (15%)	<b>0,70 [0,51; 0,97]</b>	<b>22 [12; 234]</b>
Pierwsze zdarzenie: przerzuty odległe	69/514 (13%)	114/505 (23%)	<b>0,59 [0,45; 0,78]</b>	<b>11 [8; 23]</b>
Pierwsze zdarzenie: nawrót miejscowy/regionalny i przerzuty odległe (diagnoza obu w przeciągu 30 dni)	9/514 (2%)	24/505 (5%)	<b>0,37 [0,17; 0,78]</b>	<b>34 [20; 121]</b>
Pierwsze zdarzenie: zgon	2/514 (<1%)	1/505 (<1%)	1,96 [0,18; 21,60]	RD = 0,002 [-0,005; 0,01]

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne. \*\*\* Dane opublikowane w raporcie NICE 2018

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

Tabela 8.

Estymowane odsetki pacjentów z różnymi rodzajami przerzutów dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Rodzaj przerzutu	Czas od randomizacji	PEMBR		PLC		PEMBR vs PLC
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]*	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]**	HR [99%CI]*
Miejscowe i regionalne	18 mies.	514	12% [bd]	505	17% [bd]	0,69 [0,44; 1,09]
Ogółem <sup>a</sup>	12 mies.	514	14% [11; 17] <sup>#</sup>	505	24% [21; 28] <sup>#</sup>	bd
	18 mies.	514	17% [13; 20]	505	30% [25; 34]	<b>0,53 [0,37; 0,76]</b>
Odległe	18 mies.	514	15% [bd]	505	25% [bd]	<b>0,58 [0,39; 0,86]</b>
Miejscowe i regionalne ze współwystępującym przerzutem odległym	18 mies.	514	2% [bd]	505	5% [bd]	0,37 [0,13; 1,00]

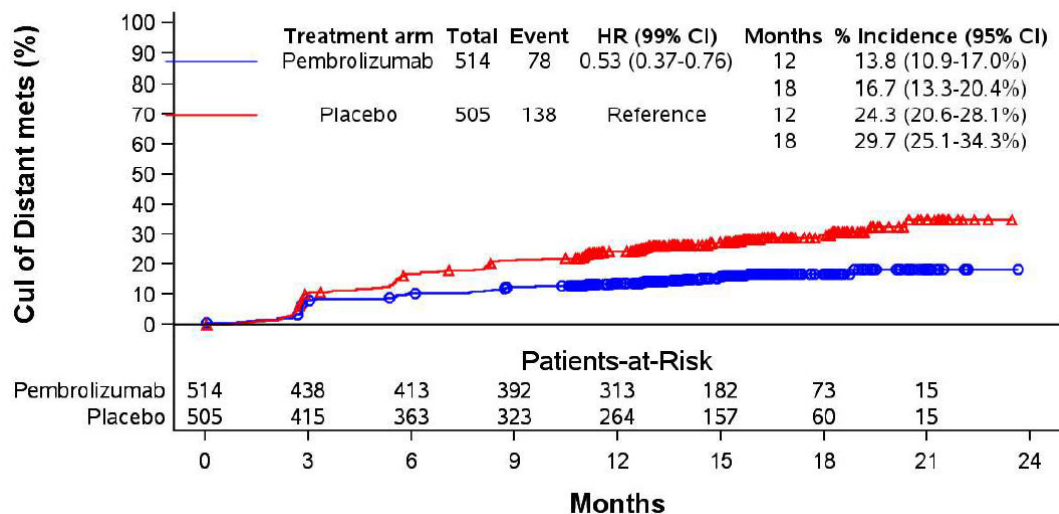
\* Wartości raportowane przez autorów badania. Dane oprócz oznaczonych # pochodzą z publikacji Eggermont 2018c. Dane zaznaczone # pochodzą z publikacji głównej badania.

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a) Dotyczy pacjentów z obecnym tylko przerzutem odległym oraz pacjentów z przerzutem miejscowym i regionalnym ze współwystępującym przerzutem odległym (przerzut odległy ogółem inaczej określane jako wystąpienie pierwszego nawrotu o charakterze odległym).

Rysunek 6.

Estymowane odsetki pacjentów z przerzutami odległymi ogółem<sup>a</sup> dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054



a) Dotyczy pacjentów z obecnym tylko przerzutem odległym oraz pacjentów z przerzutem miejscowym i regionalnym ze współwystępującym przerzutem odległym (przerzut odległy ogółem inaczej określane jako wystąpienie pierwszego nawrotu o charakterze odległym).

#### 4.1.4. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby

W ramach badania KN-054 dla głównego punktu końcowego (RFS) przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od statusu ekspresji PD-L1 oraz innych cech pacjentów (Tabela 9, Rysunek 7):

- płci,
- wieku,
- stadium zaawansowania wg klasyfikacji AJCC 2009 dla czerniaka,

- liczby zajętych węzłów chłonnych,
- typu zajętych węzłów chłonnych,
- obecności wrzodzenia,
- statusu węzłów chłonnych i owrzodzenia,
- statusu mutacji BRAF.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami (wartości p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga PEMBR nad PLC dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk, w tym także obecności lub braku ekspresji PD-L1 (Tabela 9, Rysunek 7).

Tabela 9.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Podgrupa	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	Liczba zdarzeń/N (%)	Liczba zdarzeń/N (%)	HR [99% lub 98,4% CI] <sup>a,b</sup>	Wartość p dla interakcji
Ogółem	135/514 (26%)	216/505 (43%)	<b>0,57 [0,43; 0,74]</b>	ND
Status PD-L1	Pozytywny	102/428 (24%)	<b>0,54 [0,39; 0,74]</b>	0,60
	Negatywny	20/59 (34%)	0,60 [0,28; 1,28]	
	Pośredni	13/27 (48%)	0,80 [0,29; 2,19]	
Płeć	Męska	86/324 (27%)	<b>0,53 [0,37; 0,76]</b>	0,49
	Żeńska	49/190 (26%)	<b>0,62 [0,39; 1,00]</b>	
Wiek	18–65 lat	96/389 (25%)	<b>0,57 [0,41; 0,80]</b>	0,86
	≥65 lat	39/125 (31%)	<b>0,55 [0,32; 0,93]</b>	
Stadium zaawansowania wg klasyfikacji AJCC 2009 dla czerniaka	IIIA	6/77 (8%)	0,38 [0,11; 1,31]	0,69
	IIIB	62/240 (26%)	<b>0,58 [0,38; 0,88]</b>	
	IIIC	67/197 (34%)	<b>0,58 [0,38; 0,86]</b>	
Liczba zajętych węzłów chłonnych	1	44/227 (19%)	<b>0,53 [0,33; 0,86]</b>	0,78
	2 lub 3	46/177 (26%)	<b>0,52 [0,32; 0,85]</b>	
	≥4	45/110 (41%)	0,62 [0,37; 1,03]	
Typy zajętych węzłów chłonnych	Mikroskopijne	35/187 (19%)	<b>0,56 [0,32; 0,99]</b>	0,86
	Makroskopijne	100/327 (31%)	<b>0,59 [0,42; 0,81]</b>	
Owrzodzenie	Nie	62/230 (27%)	0,69 [0,45; 1,05]	0,12
	Tak	64/208 (31%)	<b>0,52 [0,35; 0,79]</b>	
	Nie raportowano	9/76 (11%)	<b>0,30 [0,11; 0,84]</b>	
Status węzłów chłonnych i owrzodzenia	Mikroskopijne, obecne owrzodzenia	25/94 (27%)	0,58 [0,29; 1,15]	0,35
	Mikroskopijne, brak owrzodzeń	10/89 (11%)	0,48 [0,17; 1,30]	



Podgrupa	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	Liczba zdarzeń/N (%)	Liczba zdarzeń/N (%)	HR [99% lub 98,4% CI] <sup>a,b</sup>	Wartość p dla interakcji
<b>Makroskopijne, obecne owrzodzenia</b>	39/114 (34%)	70/122 (57%)	<b>0,51 [0,31; 0,86]</b>	
<b>Makroskopijne, brak owrzodzeń</b>	52/141 (37%)	75/166 (45%)	0,79 [0,50; 1,26]	
<b>Status mutacji BRAF</b>				0,89
<b>Typ dziki</b>	69/233 (30%)	97/214 (45%)	<b>0,61 [0,41; 0,92]</b>	
<b>Mutacja V600E</b>	54/186 (29%)	94/209 (45%)	<b>0,57 [0,43; 0,74]</b>	

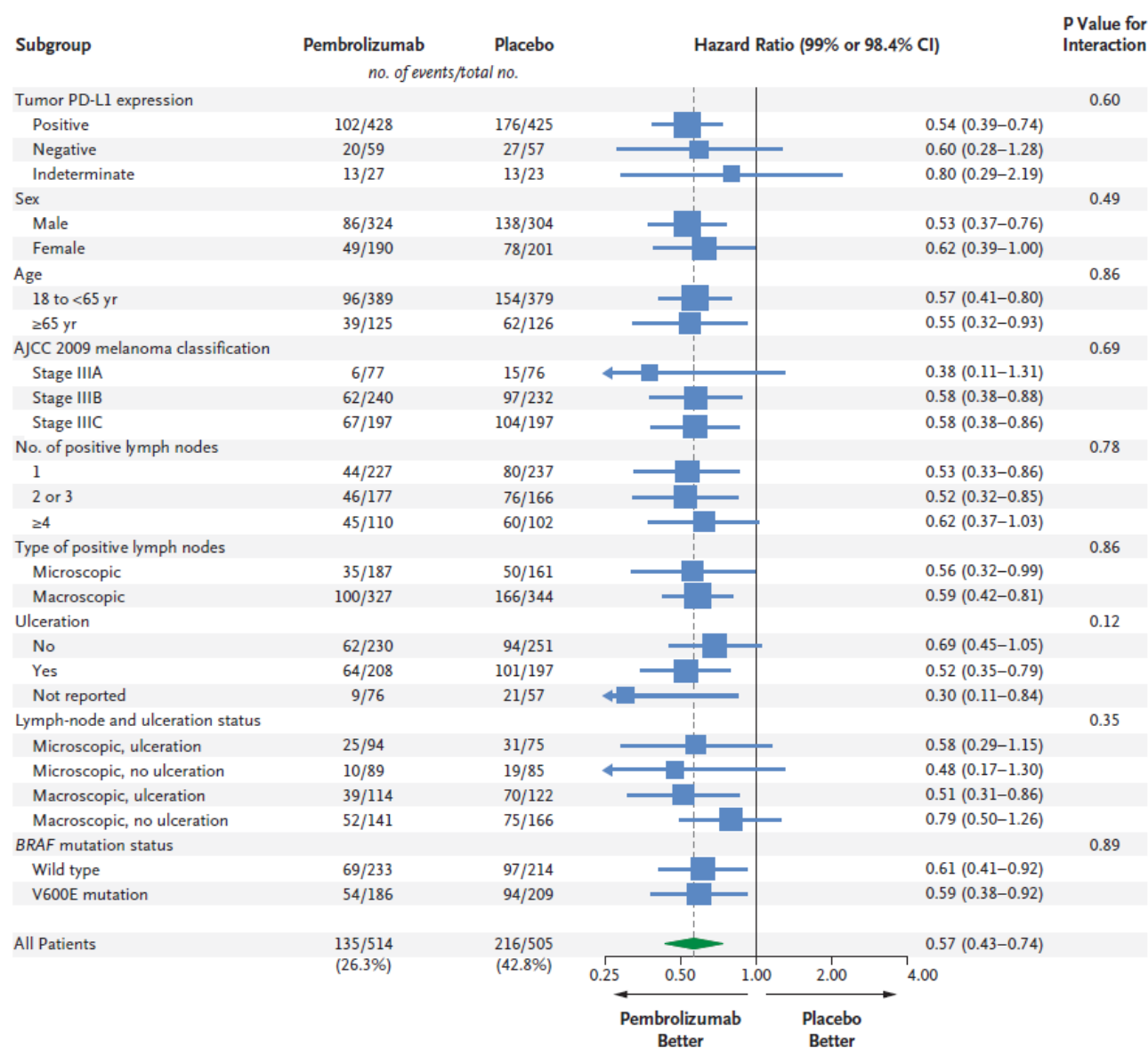
Wszystkie wartości raportowane przez autorów badania. Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a) Dla wynik ogółem HR [98,4%CI].

b) Dla wyników w podgrupach HR [99%CI].

**Rysunek 7.**

**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania<sup>a,b</sup> – badanie KEYNOTE-054**



Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a) Dla wynik ogółem HR [98,4%CI].

b) Dla wyników w podgrupach HR [99%CI].



## 4.2. Zaprzestanie terapii

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zaprzestania terapii bez względu na przyczynę (Tabela 10). W grupie PEMBR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii z powodu nawrotu choroby (Tabela 10). Natomiast pacjenci z grupy PEMBR znamienne statystycznie częściej zaprzestawali leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą leczoną PLC (Tabela 10).

Tabela 10.

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Przyczyna zaprzestania terapii	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]**	RD/NNT/NNH [95% CI]**
<b>Ogółem</b>	208/509 (41%)	202/502 (40%)	1,02 [0,87; 1,18]	0,01 [-0,05; 0,07]
<b>Nawrót choroby</b>	109/509 (21%)	179/502 (36%)	<b>0,60 [0,49; 0,74]</b>	<b>NNT = 8 [6; 12]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	70/509 (14%)	11/502 (2%)	<b>6,28 [3,36; 11,71]</b>	<b>NNH = 8 [6; 12]</b>

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne.

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

## 4.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu KEYNOTE 054 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR i PLC odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, a także zgonów ogółem oraz zgonów uznanych za związane z leczeniem (Tabela 11). Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE 3–5. stopnia ogółem (Tabela 11), a także:

- zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz 3–5. stopnia (Tabela 11),
- TRAE pod postacią reakcji skórnych, wysypki, świądu i duszności (Tabela 12),
- zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAE) ogółem oraz 3–4. stopnia (Tabela 11),
- SAE ogółem (Tabela 11),
- irAE pod postacią:
  - zaburzeń endokrynologicznych ogółem, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zapalenia tarczycy, zapalenia przysadki mózgowej z uwzględnieniem niedoczynności przysadki mózgowej,
  - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, w tym ogólnego zapalenie płuc (*pneumonitis*) lub śródmiąższowej choroby płuc,
  - bielactwa nabytego lub ciężkich reakcji skórnych ogółem, w tym bielactwa nabytego,
  - zaburzeń w obrębie żołądka i jelit ogółem, w tym zapalenia okrężnicy,
  - zaburzeń w obrębie wątroby i dróg żółciowych ogółem, w tym zapalenia wątroby,
  - innych irAE ogółem (Tabela 13),

- irAE 3–4. stopnia pod postacią:
  - zaburzeń endokrynologicznych ogółem,
  - zaburzeń w obrębie żołądka i jelit ogółem, w tym zapalenia okrężnicy (Tabela 13).

Należy jednak podkreślić, że częstość występowania:

- irAE ogółem oraz poszczególnych irAE w grupie PEMBR nie przekraczała 10%, z wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych ogółem, w tym niedoczynności tarczycy oraz nadczynności tarczycy (Tabela 13),
- irAE 3–4. stopnia ogółem oraz poszczególnych irAE 3–4. stopnia w grupie PEMBR nie przekraczała 2% (Tabela 13).

Tabela 11.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Punkt końcowy	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]**	RD/NNH [95% CI]**
<b>AE ogółem</b>	475/509 (93%)	453/502 (90%)	1,03 [0,997; 1,07]	0,03 [-0,003; 0,06]
<b>AE 3–5. stopnia</b>	161/509 (32%)	93/502 (19%)	<b>1,71 [1,37; 2,14]</b>	<b>NNH = 7 [5; 12]</b>
<b>TRAE ogółem</b>	396/509 (78%)	332/502 (66%)	<b>1,18 [1,09; 1,27]</b>	<b>NNH = 8 [5; 16]</b>
<b>TRAE 3–5. stopnia</b>	75/509 (15%)	17/502 (3%)	<b>4,35 [2,61; 7,26]</b>	<b>NNH = 8 [6; 12]</b>
<b>irAE ogółem</b>	190/509 (37%)	45/502 (9%)	<b>4,16 [3,08; 5,62]</b>	<b>NNH = 3 [3; 4]</b>
<b>irAE 3–4. stopnia</b>	36/509 (7%) <sup>a</sup>	3/502 (1%)	<b>11,83 [3,67; 38,18]</b>	<b>NNH = 15 [11; 24]</b>
<b>SAE ogółem*</b>	128/509 (25%)	82/502 (16%)	<b>1,54 [1,20; 1,97]</b>	<b>NNH = 11 [7; 26]</b>
<b>Zgon ogółem*</b>	25/514 (5%)	35/505 (7%)	0,70 [0,43; 1,16]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Zgon uznany za związany z leczeniem</b>	1/509 (<1%) <sup>b</sup>	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne.

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

irAE – zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

\* Dane pochodzą z clinicaltrials.gov.

a) W ramieniu PEMBR wystąpiło 43 przypadków irAE 3–4. stopnia wśród 36 pacjentów. Wśród raportowanych irAE 3–4. stopnia, 34 zdarzenia ustąpiły, a 21 zdarzeń ustąpiło w ciągu 2 mies. od ostatniej przyjętej dawki PEMBR.

b) Z powodu zapalenia mięśni.

Tabela 12.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*) raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD [95% CI] <sup>**</sup>
<b>Zmęczenie lub astenia</b>	189/509 (37%)	167/502 (33%)	1,12 [0,94; 1,32]	0,04 [-0,02; 0,10]	4/509 (1%)	2/502 (<1%)	1,97 [0,36; 10,72]	0,004 [-0,01; 0,01]
<b>Reakcje skórne</b>	144/509 (28%)	92/502 (18%)	<b>1,54 [1,23; 1,94]</b>	<b>NNH = 10 [6; 20]</b>	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Wysypka</b>	82/509 (16%)	54/502 (11%)	<b>1,50 [1,09; 2,06]</b>	<b>NNH = 18 [10; 85]</b>	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Świąd</b>	90/509 (18%)	51/502 (10%)	<b>1,74 [1,26; 2,40]</b>	<b>NNH = 13 [8; 30]</b>	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
<b>Biegunka</b>	97/509 (19%)	84/502 (17%)	1,14 [0,87; 1,48]	0,02 [-0,02; 0,07]	4/509 (1%)	3/502 (1%)	1,31 [0,30; 5,85]	0,002 [-0,01; 0,01]
<b>Ból stawów</b>	61/509 (12%)	55/502 (11%)	1,09 [0,78; 1,54]	0,01 [-0,03; 0,05]	3/509 (1%)	0/502 (0%)	6,90 [0,36; 133,32]	0,01 [-0,002; 0,01]
<b>Nudności</b>	58/509 (11%)	43/502 (9%)	1,33 [0,91; 1,93]	0,03 [-0,01; 0,07]	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
<b>Duszność</b>	30/509 (6%)	15/502 (3%)	<b>1,97 [1,07; 3,62]</b>	<b>NNH = 34 [18; 266]</b>	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne.

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

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

Tabela 13.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE, ang. *immune-related adverse events*) raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania<sup>a</sup> – badanie KEYNOTE-054

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>								
<b>Zaburzenia endokrynologiczne ogółem</b>	119/509 (23%)	25/502 (5%)	<b>4,69 [3,11; 7,10]</b>	<b>NNH = 5 [4; 7]</b>	9/509 (2%)	0/502 (0%)	<b>18,74 [1,09; 321,10]</b>	<b>NNH = 56 [33; 177]</b>
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	73/509 (14%)	14/502 (3%)	<b>5,14 [2,94; 8,99]</b>	<b>NNH = 8 [6; 12]</b>	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
<b>Nadczynność tarczycy</b>	52/509 (10%)	6/502 (1%)	<b>8,55 [3,70; 19,72]</b>	<b>NNH = 11 [8; 16]</b>	1/509 (<1%) <sup>b</sup>	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>
Zapalenie tarczycy	16/509 (3%)	1/502 (<1%)	<b>15,78 [2,10; 118,54]</b>	<b>NNH = 33 [22; 72]</b>	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
Zapalenie przysadki mózgowej z uwzględnieniem niedoczynności przysadki mózgowej	11/509 (2%)	1/502 (<1%)	<b>10,85 [1,41; 83,72]</b>	<b>NNH = 50 [30; 156]</b>	3/509 (1%)	0/502 (0%)	6,90 [0,36; 133,32]	0,01 [-0,002; 0,01]
Cukrzyca typu 1.	5/509 (1%)	0/502 (0%)	10,85 [0,60; 195,69]	<b>NNH = 101 [52; 2243]</b>	5/509 (1%)	0/502 (0%)	10,85 [0,60; 195,69]	<b>NNH = 101 [52; 2243]</b>
Niewydolność nadnerczy	5/509 (1%)	4/502 (1%)	1,23 [0,33; 4,56]	0,002 [-0,01; 0,01]	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>								
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	24/509 (5%)	3/502 (1%)	<b>7,89 [2,39; 26,04]</b>	<b>NNH = 24 [16; 46]</b>	4/509 (1%)	0/502 (0%)	8,88 [0,48; 164,44]	0,01 [-0,001; 0,02]
Ogólne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> ) lub śródmiąższowa choroba płuc	17/509 (3%)	3/502 (1%)	<b>5,59 [1,65; 18,95]</b>	<b>NNH = 36 [22; 95]</b>	4/509 (1%)	0/502 (0%)	8,88 [0,48; 164,44]	0,01 [-0,001; 0,02]
Sarkoidoza	7/509 (1%)	0/502 (0%)	14,79 [0,85; 258,34]	<b>NNH = 72 [40; 339]</b>	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
<b>Bielactwo nabyte lub ciężkie reakcje skórne</b>								
Bielactwo nabyte lub ciężkie reakcje skórne ogółem	27/509 (5%)	8/502 (2%)	<b>3,33 [1,53; 7,26]</b>	<b>NNH = 26 [16; 67]</b>	3/509 (1%)	0/502 (0%)	6,90 [0,36; 133,32]	0,01 [-0,002; 0,01]
Bielactwo nabyte	24/509 (5%)	8/502 (2%)	<b>2,96 [1,34; 6,52]</b>	<b>NNH = 32 [19; 102]</b>	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
Ciężkie reakcje skórne	3/509 (1%)	0/502 (0%)	6,90 [0,36; 133,32]	0,01 [-0,002; 0,01]	3/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
<b>Stany / zaburzenia żołądka i jelit</b>								
Stany / zaburzenia żołądka i jelit ogółem	20/509 (4%)	4/502 (1%)	<b>4,93 [1,70; 14,32]</b>	<b>NNH = 31 [20; 78]</b>	10/509 (2%)	2/502 (<1%)	<b>4,93 [1,09; 22,39]</b>	<b>NNH = 63 [34; 415]</b>
Zapalenie okrężnicy	19/509 (4%)	3/502 (1%)	<b>6,25 [1,86; 20,98]</b>	<b>NNH = 31 [20; 73]</b>	10/509 (2%)	1/502 (<1%)	<b>9,86 [1,27; 76,76]</b>	<b>NNH = 56 [32; 200]</b>

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>	PEMBR, n/N (%) <sup>*</sup>	PLC, n/N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI] <sup>**</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>**</sup>
<b>Zapalenie trzustki</b>	2/509 (<1%)	1/502 (<1%)	1,97 [0,18; 21,68]	0,002 [-0,005; 0,01]	1/509 (<1%)	1/502 (<1%)	0,99 [0,06; 15,72]	-0,00003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>								
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem</b>	9/509 (2%)	1/502 (<1%)	<b>8,88 [1,13; 69,80]</b>	<b>NNH = 63 [35; 278]</b>	7/509 (1%)	1/502 (<1%)	6,90 [0,85; 55,91]	<b>NNH = 85 [44; 1090]</b>
<b>Zapalenie wątroby</b>	9/509 (2%)	1/502 (<1%)	<b>8,88 [1,13; 69,80]</b>	<b>NNH = 63 [35; 278]</b>	7/509 (1%)	1/502 (<1%)	6,90 [0,85; 55,91]	<b>NNH = 85 [44; 1090]</b>
<b>Inne irAE</b>								
<b>Inne irAE ogółem</b>	15/509 (3%)	5/502 (1%)	<b>2,96 [1,08; 8,08]</b>	<b>NNH = 51 [27; 409]</b>	5/509 (1%)	0/502 (0%)	10,85 [0,60; 195,69]	<b>NNH = 101 [52; 2243]</b>
<b>Zapalenie nerek</b>	2/509 (<1%)	1/502 (<1%)	1,97 [0,18; 21,68]	0,002 [-0,005; 0,01]	2/509 (<1%)	0/502 (0%)	4,93 [0,24; 102,46]	0,004 [-0,003; 0,01]
<b>Zapalenie błony naczyniowej oka</b>	2/509 (<1%)	0/502 (0%)	4,93 [0,24; 102,46]	0,004 [-0,003; 0,01]	0/509 (0%)	0/502 (0%)	ND	ND
<b>Zapalenie mięśni</b>	1/509 (<1%)	1/502 (<1%)	0,99 [0,06; 15,72]	-0,00003 [-0,01; 0,01]	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Zapalenie mięśnia sercowego</b>	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]	1/509 (<1%)	0/502 (0%)	2,96 [0,12; 72,46]	0,002 [-0,003; 0,01]

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne.

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

irAE – zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*);

a) Wyniki dla 1. roku leczenia.

b) 3 stopnia.

## 4.4. Jakość życia

W trakcie terapii, jak również po zakończeniu terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia w grupie stosujących PEMBR w porównaniu z PLC. Ogółem wśród pacjentów stosujących PEMBR w terapii adjuwantowej czerniaka w III stadium po resekcji w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC wykazano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia (Tabela 14). Niemniej jednak nie wykazano istotnych klinicznie różnic odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia między PEMBR i PLC, ponieważ wartości średniej różnicy między grupami (MD) nie przekroczyły minimalnej istotnej różnicy (MID, ang. *Minimal Important Differences*), której wartość wynosiła 5 pkt (Tabela 14). Oznacza to, że stosowanie PEMBR w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja pacjenta) nie ma istotnego klinicznie wpływu na jakość życia pacjentów.

**Tabela 14.** Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia względem wartości początkowej dla PEMBR vs PLC u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania<sup>a,b</sup> – badanie KEYNOTE-054

Czas pomiaru	Zmiana względem wartości początkowej LS mean [95%CI]				PEMBR vs PLC MD [95%CI] <sup>b</sup>	Wartość p
	N	PEMBR	N	PLC		
<b>Ogółem</b>	514	75,1 [73,6; 76,6]	505	77,3 [76,0; 78,7]	<b>-2,2 [-4,3; -0,2]</b>	0,042
<b>W trakcie terapii</b>	514	76,9 [75,4; 78,4]	505	78,0 [76,6; 79,5]	-1,1 [-3,2; 0,9]	0,263
<b>Po zakończeniu terapii (1 rok)</b>	514	75,0 [73,1; 77,0]	505	77,2 [75,4; 78,9]	-2,2 [-4,8; 0,4]	0,160

Wszystkie wartości raportowane przez autorów badania. Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Coens 2018. Podana wartość MID w publikacji wynosiła 5.

b) Wyjściowe wyniki dla globalnej oceny stanu zdrowia (*baseline*) były takie same dla ramienia PEMBR i PLC, ich wartość wynosiła 77 i pozostawała stabilna w czasie.

## 4.5. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR vs PLC z badania KEYNOTE-54, włączonego do analizy klinicznej (Tabela 15).

**Tabela 15.** Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia z badania KEYNOTE-54

Punkt końcowy	Wynik
<b>Ocena skuteczności (nawrót choroby)</b>	
<b>Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC w terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie PEMBR było o 43% niższe niż w grupie PLC (HR = 0,57 [0,43; 0,74], wartość p &lt;0,0001),</li> <li>○ mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie PEMBR, natomiast w grupie PLC wyniosła 20,4 mies.</li> </ul> </li> </ul>

Punkt końcowy	Wynik
<b>Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W momencie cut-off (2 październik 2017 roku) zdarzenie RFS tj. nawrót choroby (przerzuty lub zgon pacjenta) wystąpiło u 26% chorych z grupy PEMBR i 43% chorych z grupy PLC.</li> <li>Ryzyko wystąpienia zdarzenia RFS było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu z PLC (RR = 0,61 [0,51; 0,7] NNT = 7 [5; 10]).</li> </ul>
<b>Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) w 6., 12. i 18. miesiącu od randomizacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Różnica na korzyść PEMBR w porównaniu z PLC odnośnie do RFS zwiększa się w czasie.</li> <li>W grupie PEMBR po 6., 12. oraz 18. mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby był o odpowiednio 9%, 14% i 18% wyższy niż w grupie PLC.</li> </ul>
<b>Rodzaj nawrotu choroby (wystąpienia nawrotu choroby pod postacią przerzutu miejscowego lub regionalnego lub wystąpienia przerzutu odległego lub zgonu)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W momencie cut-off (2 październik 2017 roku) ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe wśród leczonych PEMBR w porównaniu z leczonymi PLC, gdzie nawrót choroby miał postać: <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutu miejscowego lub regionalnego (RR = 0,70 [0,51; 0,97]; NNT = 22 [12; 234]),</li> <li>przerzutu odległego (RR = 0,59 [0,45; 0,78]; NNT = 11 [8; 23]).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Estymowany odsetek pacjentów z przerzutami w 18. miesiącu od randomizacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estymowany odsetek pacjentów z przerzutami odległymi oraz pacjentów z przerzutami miejscowymi i regionalnymi ze współwystępującymi przerzutami odległymi wynosił 17% w grupie PEMBR i 30% w grupie PLC.</li> <li>Pacjenci z przerzutami odległymi oraz pacjenci z przerzutami miejscowymi i regionalnymi ze współwystępującymi przerzutami odległymi istotnie statystycznie wydłużony czas do nawrotu choroby (HR = 0,53 [0,37; 0,76]).</li> </ul>
<b>Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewaga PEMBR nad PLC odnośnie do RFS dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk, tj. niezależnie od: <ul style="list-style-type: none"> <li>obecności lub braku ekspresji PD-L1,</li> <li>płci pacjentów,</li> <li>wieku pacjentów,</li> <li>stadium zaawansowania wg klasyfikacji AJCC 2009 dla czerniaka,</li> <li>liczby zajętych węzłów chłonnych,</li> <li>typu zajętych węzłów chłonnych,</li> <li>obecności wrzodzenia,</li> <li>statusu węzłów chłonnych i owrzodzenia,</li> <li>statusu mutacji BRAF.</li> </ul> </li> <li>W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy ww. podgrupami (wartości p dla interakcji &gt;0,05).</li> </ul>
<b>Zaprzestanie terapii</b>	
<b>Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie PEMBR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii z powodu nawrotu choroby (RR = 0,60 [0,49; 0,74; NNT = 8 [6; 12]).</li> <li>W grupie PEMBR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie większe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 6,28 [3,36; 11,71]; NNH = 8 [6; 12]).</li> </ul>
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem (RR = 1,03 [0,997; 1,07]; RD = 0,03 [-0,003; 0,06]).</li> <li>Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>AE 3–5. stopnia ogółem (RR = 1,71 [1,37; 2,14]; NNH = 7 [5; 12]),</li> <li>zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE): <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem (RR = 1,18 [1,09; 1,27]; NNH = 8 [5; 16])</li> <li>oraz 3–5. stopnia (RR = 4,35 [2,61; 7,26]; NNH = 8 [6; 12]),</li> </ul> </li> <li>zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAE): <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem (RR = 4,16 [3,08; 5,62]; NNH = 3 [3; 4])</li> <li>oraz 3–4. stopnia (RR = 11,83 [3,67; 38,18]; NNH = 15 [11; 24]),</li> </ul> </li> <li>SAE ogółem (RR = 1,54 [1,20; 1,97]; NNH = 11 [7; 26]).</li> </ul> </li> </ul>

Punkt końcowy	Wynik
<b>Ocena jakości życia</b>	
<b>Jakość życia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wśród pacjentów stosujących PEMBR w porównaniu z leczonymi PLC wykazano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia (MD = -2,2 [-4,3; -0,2]).</li> <li>• Brak istotnych klinicznie różnic odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia między PEMBR i PLC: wartości średniej różnicy między grupami (MD) nie przekroczyły minimalnej, istotnej, 5-punktowej różnicy (MID, ang. <i>Minimal Important Differences</i>).</li> <li>• Stosowanie PEMBR w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja pacjenta) nie ma istotnego klinicznie wpływu na jakość życia pacjentów</li> </ul>

Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.



## 5. Dodatkowe wyniki analizy klinicznej

Niniejsza analiza kliniczna została pierwotnie zakończona w styczniu 2019 roku. Po tym czasie zidentyfikowano raport oceniający stosowanie pembrolizumabu w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry [11], w którym przedstawiono dodatkowe wyniki badania KEYNOTE-054. Raport został opublikowany 8 lutego 2019 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA).

W ramach badania KEYNOTE-054 przeprowadzono jedną analizę pośrednią (IA1), dla daty odcięcia (cut-off) 2 października 2017 roku, a wyniki IA1 przedstawiono w Rozdz. 4. Jednak na prośbę Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) podmiot odpowiedzialny przedstawił w raporcie [11] zaktualizowane wyniki odnośnie do skuteczności terapii dla daty odcięcia danych 2 maja 2018 roku, gdzie mediana okresu obserwacji wyniosła 21,6 mies. W raporcie EMA przedstawiono dodatkowe wyniki dla:

- nawrotu choroby:
  - RFS (ang. *recurrence-free survival*), tj. wystąpienie od momentu randomizacji: nawrotu choroby lub zgonu pacjenta,
  - PRFS2 (ang. *progression/recurrence-free survival 2*), tj. wystąpienie od momentu randomizacji pierwszego ze zdarzeń: pierwsza progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. po uprzednim nawrocie choroby nieoperacyjnej; drugi nawrót choroby u pacjentów, u których nie stwierdzono obecności choroby po leczeniu chirurgicznym pierwszego nawrotu choroby; zgon.
- konieczności zastosowania kolejnej terapii:
  - TFST (czas do pierwszej kolejnej terapii, ang *time to first subsequent therapy*), tj. czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu lub zastosowania pierwszej terapii systemowej od momentu wystąpienia nawrotu choroby.

### 5.1. Nawrót choroby

#### 5.1.1. Przeżycie wolne od nawrotu lub progresji choroby

W badaniu KEYNOTE-054 także dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 21,6 mies.) stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC w terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie PEMBR było o 44% niższe niż w grupie PLC. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie PEMBR, natomiast w grupie PLC wyniosła 21,7 mies. (Tabela 16, Rysunek 8). Wartość parametru względnego HR dla czasu do wystąpienia drugiego nawrotu choroby lub progresji choroby (PRFS2) także wskazuje na przewagę PEMBR nad PLC (0,64), jednak autorzy raportu nie przedstawili wyników odnośnie do przedziału ufności dla HR, wartości p oraz median dla PEMBR i PLC (Tabela 16, Rysunek 9).

Tabela 16.

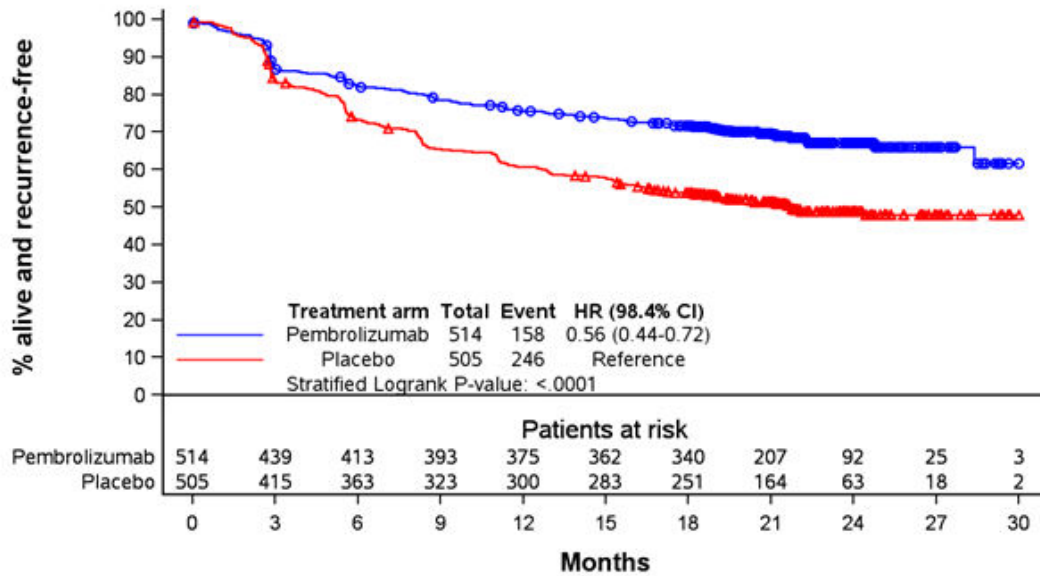
Przeżycia wolne od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycie wolne od progresji/drugiego nawrotu choroby (PRFS2) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]

Punkt końcowy	Status PD-L1	PEMBR		PLC		PEMBR vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]*	N	Mediana [95% CI]*	HR [98,4%CI]*	Wartość p*
RFS	Ogółem	514	NR [-; -]	505	21,7 [17,1; -]	<b>0,56 [0,44; 0,72]</b>	<0,0001
PRFS2	Ogółem	514	NR [-; -]	505	NR [-; -]	0,64 [bd; bd]	bd

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

Rysunek 8.

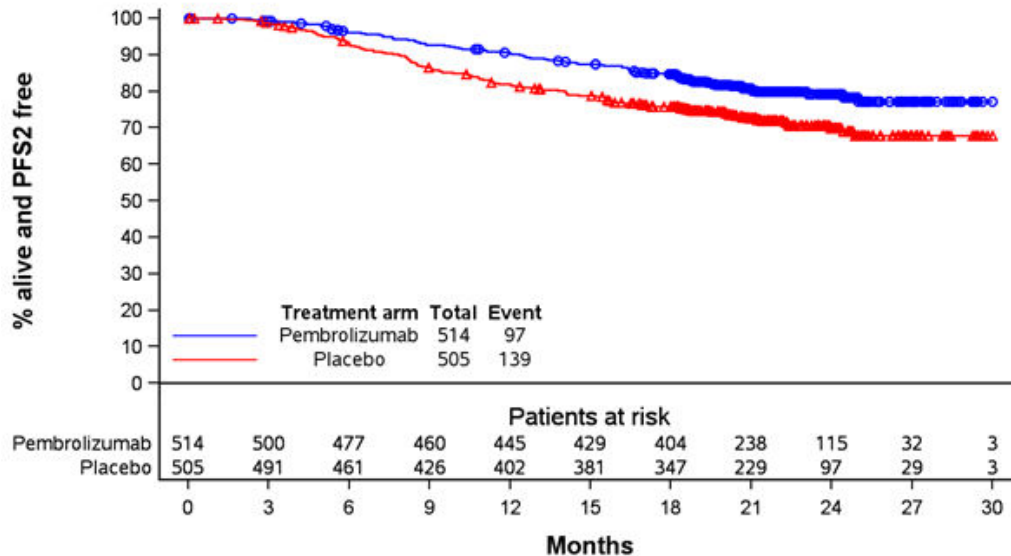
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]



Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

Rysunek 9.

Przeżycie wolne od progresji/drugiego nawrotu (PRFS2) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]



Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

### 5.1.2. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu lub progresji choroby

W badaniu KEYNOTE-054 w momencie analizy danych (cut-off 2 maja 2018 roku) zdarzenie RFS lub PRFS2 wystąpiło u odpowiednio 31% oraz 19% chorych z grupy PEMBR i 49% oraz 28% chorych z grupy PLC. Ryzyko wystąpienia zdarzenia RFS, a także PFRS2 było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu z PLC (Tabela 17).

Różnica na korzyść PEMBR powoli zwiększa się w czasie – od momentu randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby oraz drugiego nawrotu lub progresji choroby był wyższy w grupie PEMBR niż w PLC, a różnica pomiędzy grupami zwiększyła się (Tabela 18).

Tabela 17.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (nawrót, progresja, zgon) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]

Zdarzenie	Status PD-L1	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
		n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]**	NNT [95% CI]**
<b>RFS: Nawrót lub zgon</b>	Ogółem	158/514 (31%)	246/505 (49%)	<b>0,63 [0,54; 0,74]</b>	<b>6 [5; 9]</b>
<b>PRFS2: Progresja, drugi nawrót lub zgon<sup>a</sup></b>	Ogółem	97/514 (19%)	139/505 (28%)	<b>0,69 [0,55; 0,86]</b>	<b>12 [8; 29]</b>

Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies. \* Wartości raportowane przez autorów badania. \*\* Obliczenia własne.

a) Pierwsza progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. po uprzednim nieoperacyjnym nawrocie choroby nie; drugi nawrót choroby u pacjentów, u których nie zaobserwowano choroby po leczeniu chirurgicznym pierwszego nawrotu choroby; zgon.

Tabela 18.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżyciem wolnym od progresji/drugiego nawrotu (PRFS2) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]

Punkt końcowy	Czas od randomizacji	PEMBR		PLC	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]*	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]*
<b>RFS</b>	12 mies.	514	76% [72; 79]	505	61% [56; 65]
	15 mies.	514	74% [70; 77]	505	58% [53; 62]
	18 mies.	514	72% [68; 76]	505	54% [49; 58]
	21 mies.	514	70% [66; 74]	505	52% [47; 56]
	24 mies.	514	67% [63; 71]	505	49% [44; 53]
<b>PRFS2<sup>a</sup></b>	12 mies.	514	90% [87; 93]	505	82% [78; 85]
	15 mies.	514	88% [84; 90]	505	79% [75; 82]
	18 mies.	514	85% [81; 88]	505	76% [72; 79]
	21 mies.	514	81% [77; 84]	505	73% [68; 76]
	24 mies.	514	79% [75; 83]	505	70% [65; 74]

Status PD-L1: ogółem.

Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies. \*Wartości raportowane przez autorów badania.

## 5.2. Zastosowanie kolejnej terapii

### 5.2.1. Czas do zastosowania kolejnej terapii

W badaniu KEYNOTE-054 ryzyko wystąpienia konieczności zastosowania terapii systemowej czerniaka w grupie PEMBR było o 60% niższe niż w grupie PLC (Tabela 19, Rysunek 10).

Tabela 19.

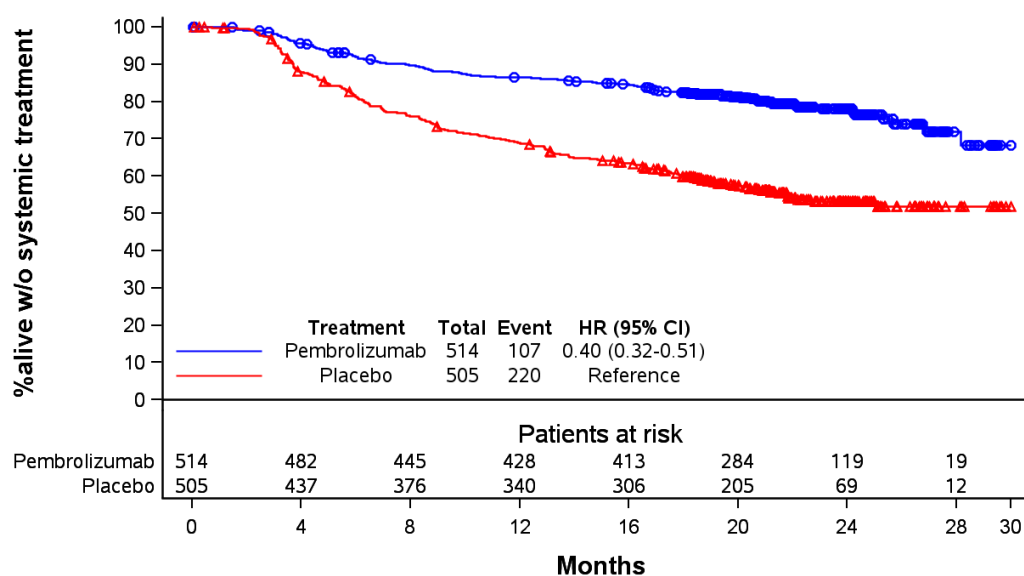
Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST)\* dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]

Status PD-L1	PEMBR		PLC		PEMBR vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]*	N	Mediana [95% CI]*	HR [95%CI]*	Wartość p*
Ogółem	514	NR [-; -]	505	NR [21,8; -]	0,40 [0,32; 0,51]	bd

Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies. \* Wartości raportowane przez autorów badania.

Rysunek 10.

Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]



Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

### 5.2.2. Odsetek pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię

W badaniu KEYNOTE-054 odsetek pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię czerniaka (systemową) był dwukrotnie niższy w grupie PEMBR w porównaniu z PLC. Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności przyjęcia kolejnej terapii czerniaka (Tabela 20).

Różnica na korzyść PEMBR zwiększa się w czasie – od momentu randomizacji estymowany odsetek chorych, u których nie było konieczności zastosowania kolejnej terapii czerniaka był wyższy w grupie PEMBR niż w PLC, a różnica pomiędzy grupami zwiększyła się (Tabela 21).

Tabela 20.

Odsetek pacjentów, którzy przyjęli pierwszą kolejną terapię\* lub u których wystąpił zgon dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]

Status PD-L1	PEMBR	PLC	PEMBR vs PLC	
	n/N (%)**	n/N (%)**	RR [95% CI]***	NNT [95% CI]***
Ogółem	107/514 (21%)	220/505 (44%)	0,48 [0,39; 0,58]	5 [4; 6]

\* Pierwsza terapia systemowa poza protokołem (ang. *post-protocol*) po nawrocie choroby. \*\* Wartości raportowane przez autorów badania.

\*\*\* Obliczenia własne.

Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

Tabela 21.

Estymowane odsetki pacjentów żyjących, którzy nie przyjęli pierwszej kolejnej terapii\* dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]

Czas od randomizacji	PEMBR		PLC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]**	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]**
12 mies.	514	86% [83; 89]	505	69% [65; 73]
15 mies.	514	85% [82; 88]	505	64% [60; 68]
18 mies.	514	83% [79; 86]	505	60% [55; 64]
21 mies.	514	80% [76; 84]	505	56% [52; 61]
24 mies.	514	78% [74; 82]	505	53% [48; 58]

Status PD-L1: ogółem.

Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

\* Pierwsza terapia systemowa poza protokołem (ang. *post-protocol*) po nawrocie choroby. \*\*Wartości raportowane przez autorów badania.

### 5.3. Podsumowanie wyników analizy dodatkowej

Poniżej przedstawiono podsumowanie dodatkowych wyników oceny skuteczności PEMBR vs PLC z badania KEYNOTE-54, opublikowanych w raporcie EMA w lutym 2019 roku (Tabela 22).

Tabela 22.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia z badania KEYNOTE-54 (Raport EMA z dn. 8.02.2019)

Punkt końcowy	Wynik
<b>RFS</b>	
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC w terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby także w dłuższym okresie obserwacji:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie PEMBR było o 43% niższe niż w grupie PLC (HR = 0,56 [0,44; 0,72], wartość p &lt;0,0001),</li> <li>mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie PEMBR, natomiast w grupie PLC wyniosła 21,7 mies.</li> </ul> </li> </ul>
Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W momencie cut-off (2 maja 2018 roku) zdarzenie RFS tj. nawrót choroby (przerzuty lub zgon pacjenta) wystąpiło u 31% chorych z grupy PEMBR i 49% chorych z grupy PLC.</li> <li>Ryzyko wystąpienia zdarzenia RFS było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu z PLC (RR = 0,63 [0,54; 0,74] NNT = 6 [5; 9]).</li> </ul>
Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie PEMBR po 6. oraz 24. mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby był o odpowiednio 15% i 18% wyższy niż w grupie PLC.</li> </ul>

Punkt końcowy	Wynik
<b>PRFS2</b>	
<b>Przeżycie wolne od 2. nawrotu lub progresji choroby (PRFS2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość parametru względnego HR dla czasu do wystąpienia drugiego nawrotu choroby lub progresji choroby (PRFS2) także wskazuje na przewagę PEMBR nad PLC (HR = 0,64), jednak autorzy raportu nie przedstawili wyników odnośnie do przedziału ufności dla HR, wartości p oraz median dla PEMBR i PLC.</li> </ul>
<b>Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od 2. nawrotu lub progresji choroby (PRFS2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W momencie cut-off (2 maja 2018 roku) zdarzenie PRFS2 wystąpiło u 19% chorych z grupy PEMBR i 28% chorych z grupy PLC.</li> <li>Ryzyko wystąpienia zdarzenia RFS było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu z PLC (RR = 0,69 [0,55; 0,86] NNT = 12 [8; 29]).</li> </ul>
<b>Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od 2. nawrotu lub progresji choroby (PRFS2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie PEMBR po 6. oraz 24. mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby był o odpowiednio 8% i 9% wyższy niż w grupie PLC.</li> </ul>
<b>TTST</b>	
<b>Czas do zastosowania kolejnej terapii czerniaka (systemowej)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia konieczności zastosowania terapii systemowej czerniaka w grupie PEMBR było o 60% niższe niż w grupie PLC (HR = 0,40 [0,32; 0,51]).</li> </ul>
<b>Odsetek pacjentów stosujących kolejną terapię czerniaka (systemową)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W momencie cut-off (2 maja 2018 roku) odsetek pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię czerniaka (systemową) był dwukrotnie niższy w grupie PEMBR w porównaniu z PLC (21% vs 44%).</li> <li>Stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności przyjęcia kolejnej terapii czerniaka (RR = 0,48 [0,39; 0,58]; NNT = 5 [4; 6]).</li> </ul>
<b>Estymowany odsetek pacjentów stosujących kolejną terapię czerniaka (systemową)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie PEMBR po 6. oraz 24. mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów, którzy nie musieli rozpocząć kolejnej terapii czerniaka (systemowej) był o odpowiednio 17% i 25% wyższy niż w grupie PLC.</li> </ul>

Mediana okresu obserwacji: 21,6 mies.

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

W Aneksie (D.1) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Na stronie URPL oraz EMA odnaleziono dwa komunikaty dotyczące zmian w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta:

- w maju 2018 roku zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zaburzenia układu nerwowego, częstość „rzadko”) [13, 14],
- w marcu 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą odrzucenia przeszczepu narządu łitego u pacjentów otrzymujących przeszczep oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o odrzucenie przeszczepionego narządu łitego (zaburzenia układu immunologicznego, częstość „nieznana”) [14, 15].

Na stronie FDA opublikowano komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Keytruda (PEMBR) o nowe informacje:

- w sierpniu 2018 roku zaktualizowano / poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia zapalenia nerek oraz dysfunkcji nerek o podłożu immunologicznym, oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla NDRP, [16]
- w czerwcu 2018 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ciężkich, prowadzących do zgonu) w trakcie leczenia i po zaprzestaniu terapii, oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla raka szyjki macicy, [16]
- w listopadzie 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zwiększonej śmiertelności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po podaniu terapii skojarzonej z analogiem talidomidu oraz deksametazonem, [16]
- w lipcu 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą skórnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu oraz dotyczącą odrzucenia przeszczepu narządów ciała u pacjentów otrzymujących przeszczep, jak również zaktualizowano / poszerzono sekcję działań niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy,

wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym), [16]

- w maju 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (ciężkich, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu), [16]
- w październiku 2016 roku zaktualizowano /poszerzono sekcję działań niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym), zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla NDRP [16].

Na stronie FDA odnaleziono powiadomienie upublicznione w czerwcu 2015 roku dotyczące wprowadzenia zmian treści w sekcji środków ostrożności w ulotce produktu leczniczego Keytruda (PEMBR). Dodano informację o możliwości wystąpienia u osób stosujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1 oraz innych niepożądanych zdarzeń o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rabdomiolizy), a także reakcji związanych z wlewem mających postać ciężką i zagrażającą życiu [17].

Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa EMA/URPL oraz FDA znalazły odzwierciedlenie w ulotce / charakterystyce produktu Keytruda z sierpnia 2018 roku [16].

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z dnia 20 lipca 2017 roku dotyczący odrzucenia przeszczepu narządów ciała u pacjentów leczonych pembrolizumabem, niwolumabem lub ipilimumabem. W związku z powyższym zalecane jest rozważenie korzyści ze stosowania wymienionych leków w porównaniu do ryzyka związanego z możliwym odrzuceniem przeszczepionego narządu u danego pacjenta [18].



## 7. Wnioski

Pembrolizumab wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów, u których przeprowadzono całkowitą resekcję czerniaka skóry w stadium III.

W ramach porównania bezpośredniego wykazano, że zastosowanie PEMBR w porównaniu z obserwacją pacjenta (stosowanie PLC) w terapii adjuwantowej czerniaka w III stadium po resekcji istotnie statystycznie wydłuża czas wolny od nawrotu choroby (RFS) zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do momentu nawrotu choroby (wystąpienie przerzutu miejscowego, regionalnego lub odległego lub zgonu z jakiegokolwiek powodu). Ponadto analiza warstwowa wykazała, że przewaga PEMBR nad PLC obecna jest w całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku ekspresji PD-L1, a także innych cech pacjentów takich jak stadium zaawansowania (IIIA, IIIB i IIIC).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR i PLC odnośnie do zaprzestania terapii bez względu na przyczynę. W grupie PEMBR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie niższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu nawrotu choroby, natomiast wyższe z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wśród pacjentów leczonych PEMBR jak i tych otrzymujących PLC porównywalne było ryzyko wystąpienia AE ogółem, a także zgonu ogółem oraz zgonu związanego z leczeniem. W grupie PEMBR częściej raportowano AE 3–5. stopnia ogółem, SAE ogółem, zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz stopnia 3–5., a także TRAE pod postacią reakcji skórnych, wysypki, świądu, duszności. Ponadto częściej w grupie PEMBR raportowano zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE) ogółem stopnia 3–4. stopnia, jak również najczęściej występujące irAE tj. niedoczynność i nadczynność tarczycy. Co istotne, częstość występowania szczegółowych irAE 3–4. stopnia w grupie PEMBR nie przekraczała 2%, a większość raportowanych irAE 3–4. stopnia ustąpiła po 2 miesiącach od zakończenia terapii PEMBR.

Stosowanie aktywnego leczenia PEMBR w porównaniu z obserwacją nie powodowało zmian jakości życia pacjentów, w obu grupach jakość życia pacjentów pozostawała stabilna w czasie, a różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności klinicznej.

Wyniki analizy dodatkowej opublikowane przez EMA potwierdzają wysoką skuteczność leczenia adjuwantowego PEMBR odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów po resekcji zmian nowotworowych.

## 8. Ograniczenia

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

1. Dla badania KEYNOTE-054 dostępne są wyniki obejmujące pierwszorzędowy punkt końcowy (wystąpienie nawrotu choroby), bezpieczeństwo oraz jakość życia pacjentów. Brak wyników dla drugorzędowych punktów końcowych (OS, DMFS), ponieważ analizy dla tych punktów są w toku. Pamiętać jednak trzeba, że analizowana populacja docelowa obejmuje pacjentów w III, operacyjnym stadium czerniaka, gdzie 5-letnie przeżycie wynosi 77% [19]. Zatem czas potrzebny do uzyskania danych obejmujących przeżycie całkowite pacjenta będzie dość długi.
2. Brak opublikowanych badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla PEMBR w analizowanym wskazaniu, czego przyczyną jest niedawna data rejestracji w tym wskazaniu (12.12.2018 r.).

## 9. Dyskusja

Czerniak złośliwy skóry jest nowotworem o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba zachorowań na czerniaka zwiększyła się niemal 3-krotnie. W 2015 roku odnotowano w Polsce 3 600 przypadków zachorowań na czerniaka i 1 446 zgonów z nimi związanych. Spośród wszystkich przypadków czerniaka, w 10% z nich choroba rozpoznawana jest w momencie zaawansowania w stadium III możliwym do leczenia operacyjnego [20]. Standardem postępowania u takich pacjentów jest resekcja zmiany, a następnie obserwacja pacjenta obejmująca m.in. badanie skóry pacjenta, kontrolę blizn po resekcji czy ocenę węzłów chłonnych. Niestety, nawrót choroby po resekcji może wystąpić nawet u połowy pacjentów [21]. Nie stosuje się jednak obecnie żadnej terapii uzupełniającej (adjuwantowej), która mogłaby pomóc w zapobieganiu wystąpieniu nawrotu choroby. Istnieje zatem wysoka potrzeba dostępu do leku o wysokiej skuteczności dla populacji pacjentów po przebytej operacji usunięcia czerniaka narażonych na ryzyko nawrotu choroby. W odpowiedzi na taką potrzebę w grudniu 2018 roku w Unii Europejskiej zarejestrowano do stosowania pembrolizumab [22], przeciwciało monoklonalne, którego mechanizm działania obejmuje zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, przez co wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową [23, 24]

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w ramach terapii dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IIIA z przynajmniej 1 przerzutem >1 mm lub w stadiach IIIB–IIIC wg klasyfikacji AJCC wersja 7. (ang. *American Joint Committee on Cancer*), u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III. Jak wskazano powyżej, aktualnie standardem postępowania w populacji docelowej analiz jest wyłącznie obserwacja zmian. ██████████

██████████ Terapia adjuwantowa (po resekcji zmian) pembrolizumabem porównana zatem została z brakiem aktywnego leczenia (obserwacją pacjenta).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką onkologiczną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 badanie RCT z podwójnym zaślepieniem dla PEMBR porównanego z placebo (KEYNOTE-054). W badaniu wykazano, że stosowanie PEMBR w ramach leczenia adjuwantowego w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka występowania nawrotu choroby (RFS) o 43%. Co istotne, tak dobry wynik uzyskano zarówno wśród pacjentów ze stwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 jak i bez obecności tej ekspresji (wartość p dla interakcji dla analizy w pogrupach wyniosła 0,60). Odsetki pacjentów bez nawrotu choroby w 18. miesiącu od randomizacji były znacznie wyższe w grupie leczonej PEMBR (71%) w porównaniu

z chorymi, którzy otrzymali PLC (53%). Co więcej, to pacjenci leczeni PLC w porównaniu z leczonymi PEMBR istotnie statystycznie częściej doświadczali nawrotu w niekorzystnej postaci tj. występowania przerzutów odległych (odpowiednio 30% i 17%).

W badaniu KEYNOTE-054 zaplanowano analizę przeżycia całkowitego pacjentów (OS), która aktualnie jest w toku. Trzeba pamiętać, że ograniczeniem dla tego punktu końcowego jest fakt, że na uzyskane wyniki wpływają kolejne linie leczenia (stosowane po progresji lub nawrocie), a także konieczny jest odpowiednio długi okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat. Z tego względu znaczenie zyskują surogaty, zastępcze punkty końcowe, które powinny być uzyskiwane wcześniej niż OS oraz powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym, jakim jest OS. W badaniu KEYNOTE-054 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu nawrotu choroby (wystąpienie przerzutu miejscowego, regionalnego lub odległego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. W niedawno opublikowanym przeglądzie systematycznym Suciū 2018 na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że istnieje wysoka korelacja ( $R^2$  0,91) pomiędzy RFS i OS, co wskazuje, że RFS spełnia kryteria zastępczego punktu końcowego dla OS [25]. Co więcej, wyliczono, że w badaniach dla terapii adjuwantowych przeprowadzonych wśród pacjentów z resekcyjnym czerniakiem II lub III stopnia, wartość HR dla RFS wynosząca 0,77 lub mniej będzie wskazywać na wpływ zastosowanej terapii na OS. Trzeba podkreślić, że wynik uzyskany w badaniu KEYNOTE-054 jest jeszcze niższy niż wyznaczona granica (HR dla RFS 0,57) co pozwala przyjąć, że terapia PEMBR jest leczeniem skutecznym o działaniu pozwalającym zmniejszyć ryzyko nawrotu, a także o potencjalnym działaniu wydłużającym przeżycie pacjentów.

PEMBR jest lekiem o typowym dla terapii immunologicznych profilu bezpieczeństwa, dodatkowo forma stosowania leku może generować występowanie reakcji związanych z dożylnym podaniem preparatu. Przy analizie bezpieczeństwa terapii adjuwantowej PEMBR należy też mieć na uwadze, że aktywne leczenie porównano z jego brakiem – w grupie kontrolnej pacjenci stosowali jedynie PLC. Terapia PEMBR nie zwiększa częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonów uznanych za związane z leczeniem. Leczenie PEMBR wiązało się natomiast m.in. ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia AE ogółem stopnia 3–5., jednak liczba pacjentów ze zdarzeniem nie przekroczyła 1/3 wszystkich chorych. Warto też dodać, że większość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z odpowiedzią układu immunologicznego (irAE) ogółem stopnia 3–4. ustąpiła po 2 miesiącach od zakończenia terapii PEMBR.

Wysoka skuteczność leczenia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-054 skutkowała brakiem istotnego klinicznie wpływu PEMBR w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja pacjenta) na pogorszenie jakości życia chorych. Oznacza to, że stosowanie terapii PEMBR nie będzie uciążliwe dla pacjentów.

Podsumowując, pembrolizumab stosowany w leczeniu adjuwantowym czerniaka w III stadium zaawansowania jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, który znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby.

## 10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 23.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	APD 7 Aneks A 4	APD 28–32 51–57 18–32
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	APD 2	APD 7–18
2. opis technologii opcjonalnych	APD 7	APD 28–32
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2	10–14
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	10–11, Tabela 2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	3.1	15
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2, 2.2.	9, 10–11
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2, 2.2. APD 7	9, 10–11 APD 28–32
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2	9
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	15–16
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A	51–57
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	15, Rysunek 1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks B	16–17, 58–61
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks C	18–32, 62
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6, Aneks D	39–40, 63
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

## 11. Bibliografia

1. 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://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=AE8D8CAA8A10C521F1AC2C047FC5CAFC?id=WDU20120000388&type=2> (6.2.2017).
  2. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 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) (30.8.2017).
- 
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 378(19):1789–1801.
  5. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Abstract CT001: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Efficacy and safety results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. *Cancer Res* 78(13 Supplement):CT001–CT001.
  6. Eggermont AMM, Robert C, Suci S. (2018) Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 379(6):593–595.
  7. Khattak A., Robert C., Blank C.U., Mandala M., Long G.V., Atkinson V., Dalle S., Haydon A., Lichinitser M., Carlino M.S., Sandhu S., Larkin J., Puig S., Ascierto P.A., Rutkowski P., i in. Phase 3 randomized eortc 1325-Mg/Keynote-054 study results: Pembrolizumab versus placebo after complete resection in patients with high-risk stage III melanoma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 14:48.
  8. Coens C, Bottomley A, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu SK, Larkin J, Puig Sarda S, Ascierto PA, i in. (2018) 1278PHealth-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 29(suppl\_8):
  9. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). NCT02362594. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594> (30.10.2018).
  10. (2018) Single Technology Appraisal Pembrolizumab for adjuvant treatment of melanoma with high risk of recurrence [ID1266] Committee Papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553/evidence/committee-papers-pdf-6606118909>.
  11. EMA. (2019) Variation assessment report. Assessment report Keytruda International non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0047. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  12. Merck. Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo after Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (30.10.2018).
  13. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Pembrolizumab - Aseptic meningitis. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf).
  14. URPL. (2018) Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pembrolizumab. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (24.1.2019).
  15. EMA. (2017) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Pembrolizumab - Transplant rejection. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf).
  16. FDA. (2018) Drug Safety Labeling Changes (SLC). Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=263#>.
  17. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm>.

18. MHRA. (2017) Nivolumab (Opdivo ▼), pembrolizumab (Keytruda ▼): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection>.
19. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. (2017) Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 67(6):472–492.
20. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
21. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H, Marsch W, Wollina U, Meier F, Garbe C. (2012) Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66(1):37–45.
22. (2018) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143102/anx\\_143102\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143102/anx_143102_pl.pdf).
23. 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) (21.8.2017).
24. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
25. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, Schaezen G de, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 110(1):87–96.
26. WHO. (2019) VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (24.1.2019).



## 12. Spis tabel i rysunków

### Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy ...	9
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	10
Tabela 3.	Publikacje dla PEMBR włączone do analizy klinicznej .....	16
Tabela 4.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	19
Tabela 5.	Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	20
Tabela 6.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	21
Tabela 7.	Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon – w podziale na rodzaj nawrotu – dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054.....	21
Tabela 8.	Estymowane odsetki pacjentów z różnymi rodzajami przerzutów dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	22
Tabela 9.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	23
Tabela 10.	Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	25
Tabela 11.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054.....	26
Tabela 12.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. <i>treatment-related adverse events</i> ) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	27
Tabela 13.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE, ang. <i>immune-related adverse events</i> ) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania <sup>a</sup> – badanie KEYNOTE-054.....	27
Tabela 14.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia względem wartości początkowej dla PEMBR vs PLC u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania <sup>a,b</sup> – badanie KEYNOTE-054 .....	30
Tabela 15.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia z badania KEYNOTE-54 .....	30
Tabela 16.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycie wolne od progresji/drugiego nawrotu choroby (PRFS2) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11].....	34
Tabela 17.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (nawrót, progresja, zgon) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11].....	35
Tabela 18.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżyciem wolnym od progresji/drugiego nawrotu (PRFS2) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11].....	35
Tabela 19.	Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST)* dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11] .....	36



Tabela 20.	Odsetek pacjentów, którzy przyjęli pierwszą kolejną terapię* lub u których wystąpił zgon dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]	37
Tabela 21.	Estymowane odsetki pacjentów żyjących, którzy nie przyjęli pierwszej kolejnej terapii* dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11]	37
Tabela 22.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia z badania KEYNOTE-54 (Raport EMA z dn. 8.02.2019)	37
Tabela 23.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej	45
Tabela 24.	Wynik wyszukiwania dla PEMBR w bazie MEDLINE (przez PubMed)	51
Tabela 25.	Wynik wyszukiwania dla PEMBR w bazie Cochrane	52
Tabela 26.	Wynik wyszukiwania dla PEMBR w bazie Embase	54
Tabela 27.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków dla pembrolizumabu	56
Tabela 28.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla PEMBR)	56
Tabela 29.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT KEYNOTE-054 na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	61
Tabela 30.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania	62
Tabela 31.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania	62
Tabela 32.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2019) [26]	63
Tabela 33.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane	64
Tabela 34.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	65

## Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	15
Rysunek 2. Schemat badania KEYNOTE-054 .....	17
Rysunek 3. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054.....	19
Rysunek 4. Analiza dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania w zależności od statusu PD-L1 (pozytywny) – badanie KEYNOTE-054.....	19
Rysunek 5. Analiza dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania w zależności od statusu PD-L1 (negatywny) – badanie KEYNOTE-054 .....	20
Rysunek 6. Estymowane odsetki pacjentów z przerzutami odległymi ogółem <sup>a</sup> dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 .....	22
Rysunek 7. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania <sup>a,b</sup> – badanie KEYNOTE-054.....	24
Rysunek 8. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11] .....	34
Rysunek 9. Przeżycie wolne od progresji/drugiego nawrotu (PRFS2) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11] .....	34
Rysunek 10. Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania – badanie KEYNOTE-054 (Raport EMA z dn. 8.02.2019) [11] .....	36

## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej

Tabela 24.  
Wynik wyszukiwania dla PEMBR w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	686
#2	pembrolizumab	1 838
#3	lambrolizumab	1 845
#4	MK3475	4
#5	"MK-3475"	43
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1 852
#7	melanoma	121 986
#8	"Melanoma" [MeSH]	87 710
#9	#7 OR #8	121 986
#10	skin	747 541
#11	dermal	48 199
#12	cutaneous	175 879
#13	#10 OR #11 OR #12	835 802
#14	neoplasm	3 148 800
#15	neoplasms	3 106 608
#16	cancer	3 733 870
#17	cancers	3 157 818
#18	tumor	3 633 857
#19	tumors	3 209 742
#20	tumour	3 633 857
#21	tumours	3 209 742
#22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	4 176 147
#23	#13 AND #22	230 732
#24	#9 OR #23	304 954
#25	"Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]	37 027
#26	adjuv*	190 202
#27	„adjuvant drug therapy”	57
#28	#25 OR #26 OR #27	190 202
#29	resect*	317 797
#30	"post-surgery"	7 904
#31	surgery	4 350 669

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#32	postoperative	724 693
#33	"Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	2 901 038
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4 451 370
#35	"stage III"	30 186
#36	"stage 3"	9 350
#37	"stage IIIA"	3 162
#38	"stage 3A"	226
#39	"stage IIIB"	4 084
#40	"stage 3B"	263
#41	"stage IIIC"	1 161
#42	"stage 3C"	33
#43	regional	376 247
#44	"locally advanced"	24 650
#45	"regionally advanced"	337
#46	"regional spread"	356
#47	spreading	43 043
#48	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	482 943
#49	#34 OR #48	4 805 417
#50	#28 OR #49	4 903 378
#51	#6 AND #24	805
#52	#51 AND #50	178
<b>Data przeszukania: 27 września 2018 roku</b>		
<b>Wynik aktualizacji z dnia 3 grudnia 2018 roku: #51 AND #50 Filters: Publication date from 2018/09/27 to 2018/12/31: 15 pozycji</b>		
<b>Wynik aktualizacji z dnia 18 stycznia 2019 roku: #51 AND #50 Filters: Publication date from 2018/12/03: 7 pozycji</b>		

Tabela 25.  
Wynik wyszukiwania dla PEMBR w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	pembrolizumab	652
#2	lambrolizumab	4
#3	MK3475	4
#4	"MK-3475"	98
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	654
#6	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 523
#7	melanoma	4 295
#8	#6 OR #7	4 297

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#9	skin	51 282
#10	dermal	2 010
#11	cutaneous	10 415
#12	#9 OR #10 OR #11	56 712
#13	neoplasm	21 429
#14	neoplasms	56 974
#15	cancer	132 710
#16	cancers	8 966
#17	tumor	48 172
#18	tumors	17 417
#19	tumour	48 140
#20	tumours	17 416
#21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	158 937
#22	#12 AND #21	9 263
#23	#8 OR #22	11 874
#24	MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees	3 514
#25	adjuv*	26 175
#26	„adjuvant drug therapy”	25
#27	#24 OR #25 OR #26	26 175
#28	resect*	19 177
#29	„post-surgery”	1 941
#30	surgery	179 864
#31	postoperative	90 246
#32	MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees	108 671
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	237 181
#34	"stage III"	4 785
#35	"stage 3"	1 802
#36	"stage IIIA"	584
#37	"stage 3A"	21
#38	"stage IIIB"	1 372
#39	"stage 3B"	72
#40	"stage IIIC"	186
#41	"stage 3C"	2
#42	regional	20 432
#43	"locally advanced"	5 978
#44	"regionally advanced"	69
#45	"regional spread"	17

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#46	spreading	809
#47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	34 033
#48	#33 OR #47	258 833
#49	#27 OR #48	271 717
#50	#5 AND #23	217
#51	#50 AND #49	72
<b>Data przeszukania: 27 września 2018 roku</b>		
<b>Wynik aktualizacji z dnia 3 grudnia 2018 roku – Cochrane Library publication date from Sep 2018 to Dec 2018: 10 pozycji</b>		
<b>Wynik aktualizacji z dnia 18 stycznia 2019 roku – Cochrane Library publication date from Dec 2018 to present: 1 pozycja</b>		

Tabela 26.  
Wynik wyszukiwania dla PEMBR w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	6789
#2	lambrolizumab AND [embase]/lim	93
#3	MK3475 AND [embase]/lim	13
#4	'MK-3475' AND [embase]/lim	567
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6806
#6	melanoma AND [embase]/lim	162203
#7	skin AND [embase]/lim	836633
#8	dermal AND [embase]/lim	57092
#9	cutaneous AND [embase]/lim	180505
#10	#7 OR #8 OR #9	914063
#11	neoplasm AND [embase]/lim	632350
#12	neoplasms AND [embase]/lim	141562
#13	cancer AND [embase]/lim	3207783
#14	cancers AND [embase]/lim	308853
#15	tumor AND [embase]/lim	1993356
#16	tumors AND [embase]/lim	636511
#17	tumour AND [embase]/lim	244603
#18	tumours AND [embase]/lim	137956
#19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4130468
#20	#10 AND #19	236527
#21	#6 OR #20	354986
#22	'adjuvant chemotherapy'/exp AND [embase]/lim	37382

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#23	adjuv* AND [embase]/lim	239303
#24	'adjuvant drug therapy' AND [embase]/lim	81
#25	#22 OR #23 OR #24	239303
#26	resect* AND [embase]/lim	460013
#27	'post-surgery' AND [embase]/lim	14203
#28	surgery AND [embase]/lim	3402357
#29	postoperative AND [embase]/lim	737523
#30	'operative surgical procedure'/exp AND [embase]/lim	3727667
#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	4775223
#32	'stage III' AND [embase]/lim	45479
#33	'stage IIIA' AND [embase]/lim	4755
#34	'stage IIIB' AND [embase]/lim	6796
#35	'stage IIIC' AND [embase]/lim	2040
#36	'stage 3' AND [embase]/lim	15891
#37	'stage 3A' AND [embase]/lim	510
#38	'stage 3B' AND [embase]/lim	580
#39	'stage 3C' AND [embase]/lim	85
#40	regional AND [embase]/lim	437958
#41	'locally advanced' AND [embase]/lim	40057
#42	'regionally advanced' AND [embase]/lim	499
#43	'regional spread' AND [embase]/lim	403
#44	spreading AND [embase]/lim	45558
#45	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	583078
#46	#31 OR #45	5170735
#47	#25 OR #46	5267300
#48	#5 AND #21	3091
#49	#48 AND #47	<b>1065</b>
<b>Data przeszukania: 27 września 2018 roku</b>		
<b>Wynik aktualizacji z dnia 3 grudnia 2018 roku: #48 AND #47 AND [27-9-2018]/sd NOT [1-1-2019]/sd: 106 pozycji</b>		
<b>Wynik aktualizacji z dnia 18 stycznia 2019 roku: #48 AND #47 AND [3-12-2018]/sd: 66 pozycji</b>		

## A.2. Przeszukania innych stron

Tabela 27.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków dla pembrolizumabu

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
<b>ASCO – American Society of Clinical Oncology</b> ( <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a> ; <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a> )	Pembrolizumab AND melanoma	571 (0)	18.01.2019
<b>ESMO – The European Society for Medical Oncology</b> ( <a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a> ; <a href="https://oncologypro.esmo.org/">https://oncologypro.esmo.org/</a> )	Pembrolizumab AND melanoma	233 (2)	18.01.2019
<b>Melanoma Research Foundation</b> ( <a href="https://www.melanoma.org/">https://www.melanoma.org/</a> )	Pembrolizumab AND melanoma	8 (0)	18.01.2019
<b>Melanoma Research Alliance</b> ( <a href="http://www.curemelanoma.org/">http://www.curemelanoma.org/</a> )	Pembrolizumab AND melanoma	120 (0)	18.01.2019
<b>Skin Cancer Foundation</b> ( <a href="https://www.skincancer.org/">https://www.skincancer.org/</a> )	Pembrolizumab AND melanoma	17 (0)	18.01.2019
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków</b>			
<b>MSD</b> ( <a href="http://www.merck.com/clinical-trials/index.html">http://www.merck.com/clinical-trials/index.html</a> )	Pembrolizumab AND melanoma	94 (1)	18.01.2019

## A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 28.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla PEMBR)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Barker 2018	Inne	List do autora badania KEYNOTE-054	Barker, Christopher A. Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Aug 9;379(6):593. doi: 10.1056/NEJMc1807505
2.	Caruso 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne	Caruso C. Adjuvant Therapy for Melanoma Prolongs RFS. <i>Cancer Discov.</i> 2018 Jun;8(6):666-667. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-047. Epub 2018 Apr 15
3.	Elias 2017	Metodyka / Populacja / Interwencja	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów dotyczące pacjentów leczonych ICI (ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i> ) w okresie okołozabiegowym / Brak danych o zastosowanej dawce PEMBR	Elias, Alexandra W; Kasi, Pashtoon M; Stauffer, John A; Thiel, David D; Colibaseanu, Dorin T; Mody, Kabir; Joseph, Richard W; Bagaria, Sanjay P. The Feasibility and Safety of Surgery in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Study. <i>Front Oncol.</i> 2017 Jun 12;7:121. doi: 10.3389/fonc.2017.00121. eCollection 2017
4.	Grossmann 2016	Inne	Opis metodyki badania SWOG S1404	Grossmann K.F.; Othus M.; Tarhini A.A.; Patel S.P.; Moon J.; Sondak V.K.; Kirkwood J.M.; Ribas A. SWOG S1404: A phase III randomized trial comparing standard of care adjuvant therapy to pembrolizumab in patients with high risk resected melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2016;34



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
5.	Grossmann 2015	Inne	Opis metodyki badania SWOG S1404	Grossmann KF; Othus M; Tarhini AA; Patel SP; Kirkwood JM; Moon J; Sondak VK; Ribas A. SWOG S1404: a phase III randomized trial comparing high dose interferon to pembrolizumab in patients with high risk resected melanoma. Journal of clinical oncology. 2015;33
6.	Grossmann 2015	Inne	Typ publikacji: wywiad	Grossmann K.F. Adjuvant treatment for patients with surgically resected advanced-stage melanoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2015;13:633-635
7.	Grossmann 2016	Inne	Opis metodyki badania SWOG S1404	Grossmann KF; Sondak VK; Othus M; Tarhini A; Patel S; Kirkwood JM; Ribas A; Moon J. A phase III randomized trial comparing FDA approved standard of care adjuvant therapy to one year of pembrolizumab in patients with high risk resected melanoma. SWOG 1404. Cancer research. Conference: 107th annual meeting of the american association for cancer research, AACR 2016. United states. Conference start: 20160416. Conference end: 20160420. 2016;76
8.	Long 2018	Populacja / Inne	Wywiad dotyczący leczenia pacjentów z obecnością mutacji BRAF	Long G. Targeted therapy for the adjuvant treatment of stage III BRAF-mutated melanoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2018;16:25-27
9.	Shang 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny porównujący inhibitory PD-1 w terapii innej niż terapia adjuwantowa	Shang Y.H.; Zhang Y.; Li J.H.; Li P.; Zhang X. Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2017;9:261-272
10.	Trinh 2017	Metodyka	Praca pogładowa	Trinh V.A.; Zobniw C.; Hwu W. The efficacy and safety of adjuvant interferon-alfa therapy in the evolving treatment landscape for resected high-risk melanoma. Expert Opinion on Drug Safety. 2017;16:933-940

## Aneks B. Charakterystyka badania KEYNOTE-054

### KEYNOTE-054

Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR z PLC w terapii adjuwantowej (po resekcji) pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania.

Badanie w toku, obejmujące 2 części:

- 1. część: 1 rok leczenia PEMBR vs PLC (ujęte w analizie klinicznej),
- 2. część do 2 lat leczenia PEMBR dla pacjentów z nawrotem choroby (w toku, brak wyników).

Do tej pory przeprowadzono jedną analizę pośrednią (IA1) obejmującą 1 część badania, oceniającą 1<sup>o</sup> punkt końcowy oraz bezpieczeństwo terapii: mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (w grupie PEMBR 14,7 mies., w grupie PLC 15,4 mies.), data *cut-off*: 2 październik 2017 roku.

Ze względu na pozytywne wyniki w populacji ITT, IA1 dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego stała się analizą finalną.

#### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Potwierdzony histologicznie czerniak skóry z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych; 3) Stopień zaawansowania choroby IIIA (pacjenci ze stopniem N1a muszą mieć przynajmniej 1 mikroprzerzut mierzący  $>1$  mm w największej średnicy), IIIB lub IIIC bez przerzutów *in-transit* wg klasyfikacji AJCC<sup>a</sup>; 4) Całkowite usunięcie węzłów chłonnych pachowych (ang. *lymphadenectomy*) w ciągu 13 tyg. przed rozpoczęciem leczenia oraz całkowite zagojenie się rany po operacji; 5) Ocena ekspresji PD-L1 na podstawie próbki guza pobranej z węzła chłonnego (test immunohistochemiczny z wykorzystaniem przeciwciała 22C3)<sup>b</sup>; 6) Brak nawrotu choroby, odległych przerzutów lub przerzutów do mózgu; 7) Stan sprawności 0–1 wg ECOG; 8) Prawidłowe funkcjonowanie organów potwierdzone wynkami badań laboratoryjnych; 9) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania w trakcie okresu leczenia oraz przez 120 dni od przyjęcia ostatniej dawki; 10) Zgoda na udział w badaniu.

#### Kryteria wykluczenia

1) Stan sprawności  $>1$  wg ECOG; 2) Czerniak błon śluzowych lub oka; 3) Choroby autoimmunologiczne wymagające leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat; 4) Niekontrolowane infekcje; 5) Stosowanie GKS systemowych; 6) Wcześniejsza terapia systemowa czerniaka (z wyjątkiem stosowania IFN w leczeniu nacieków pierwotnego czerniaka o niewielkiej grubości bez przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych); 7) Zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami lub śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; 8) Inny nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego lub pierwotne guzy lite w ciągu ostatnich 5 lat; 9) Aktywna infekcja wymagająca leczenia; 10) Infekcja HIV, WZW typu B, WZW typu C; 11) Niestabilna nadczynność lub niedoczynność tarczycy; 12) Zdiagnozowany niedobór odporności, terapia systemowymi steroidami lub inna terapia immunosupresyjna w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia; 13) Wcześniejsza terapia żywymi szczepionkami w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku; 14) Wcześniejsze stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CTLA4, anti-PD-1, PD-L1 lub PD-L2; 15) Ciąża i karmienie piersią.

POPULACJA		PEMBR	PLC	
Liczebność grup		514	505	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		54 (19–88)	54 (19–83)	
Płeć (% pacjentów)	Kobiety	37%	40%	
	Mężczyźni	63%	60%	
BMI (n/N (% pacjentów))	<25	155/501 (31%)	184/501 (37%)	
	$\geq 25$ i <30	224/501 (45%)	194/501 (39%)	
	$\geq 30$	122/501 (24%)	123/501 (25%)	
Stopień zaawansowania choroby (% pacjentów)	W momencie randomizacji	IIIA	16%	16%
		IIIB	46%	46%
		IIIC z 1–3 zajętych węzłami chłonnymi	18%	18%
		IIIC z $\geq 4$ zajętych węzłami chłonnymi	20%	20%
Według AJCC 2009 <sup>a,c</sup>	IIIA	15%	15%	
	IIIB	47%	46%	

KEYNOTE-054			
	<b>IIIC z 1–3 zajęтыми węzłami chłonnymi<sup>d</sup></b>	17%	19%
	<b>IIIC z ≥4 zajęтыми węzłami chłonnymi<sup>e</sup></b>	21%	20%
<b>Rodzaj przerzutu do węzłów chłonnych (% pacjentów)<sup>c</sup></b>	<b>Mikroskopowy</b>	36%	32%
	<b>Makroskopowy</b>	64%	68%
<b>Liczba zajętych węzłów chłonnych (% pacjentów)<sup>c</sup></b>	<b>1</b>	44%	47%
	<b>2 lub 3<sup>d</sup></b>	34%	33%
	<b>≥4<sup>e</sup></b>	21%	20%
<b>Owrzodzenie (% pacjentów)<sup>c</sup></b>	<b>Tak</b>	40%	39%
	<b>Nie</b>	45%	50%
	<b>Brak informacji</b>	15%	11%
<b>Status PD-L1 (% pacjentów)<sup>b</sup></b>	<b>Pozytywny</b>	83%	84%
	<b>Negatywny</b>	11%	11%
	<b>Nieokreślony</b>	5%	5%
<b>Status BRAF (% pacjentów)</b>	<b>Typ dziki</b>	45%	42%
	<b>Mutacja V600E lub V600K</b>	41%	46%
	<b>Inna mutacja</b>	7%	6%
	<b>Nieznany</b>	7%	6%
INTERWENCJA			
<b>Dawkowanie</b>	PEMBR: 200 mg i.v., co 3 tygodnie (18 dawek)	PLC: i.v., co 3 tygodnie (18 dawek)	
<b>Okres leczenia</b>	Leczenie kontynuowane do momentu otrzymania 18 dawek (1 rok leczenia, część 1 badania) lub wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności, poważnego naruszenia protokołu lub wycofania zgody pacjenta. W przypadku udokumentowanego nawrotu choroby pacjenci mogli powtórzyć terapię PEMBR (2 lata leczenia, część 2 badania)		
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji (zakres): 15,1 mies. (bd) – dane na dzień ( <i>cut-off</i> ) 2 października 2017 roku (IA1).		
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji dla PEMBR (zakres): 14,7 mies. (bd) W momencie IA1, leczenie zakończyło 55%, otrzymywało 4% pacjentów leczonych PEMBR.	Mediana okresu obserwacji dla PLC (zakres): 15,4 mies. (bd) W momencie IA1, leczenie zakończyło 59%, otrzymywało 1% pacjentów leczonych PLC.	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie innych niezbędnych terapii według uznania badacza zgonie z przyjętymi standardami opieki medycznej. Niedozwolone leczenie: inne terapie przeciwnowotworowe, inne terapie będące w fazie testów klinicznych, leki immunosupresyjne (z wyjątkiem pacjentów z irAE), przewlekłe stosowanie GKS systemowych (z wyjątkiem pacjentów, u których w trakcie badania rozwinęła się endokrynopatia wymagająca stałych dawek hormonów), szczepionki żywe (w ciągu 30 dni od przyjęcia pierwszej dawki)		
<b>Cross-over</b>	W przypadku udokumentowanego nawrotu choroby pacjenci z grupy PLC mogli przejść do grupy PEMBR, natomiast pacjenci z grupy PEMBR mogli powtórzyć przypisaną terapię (część 2 badania).		
<b>Uwagi</b>	brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA		

KEYNOTE-054	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i> ; Hipoteza badania: PEMBR w terapii adjuwantowej prowadzi do wydłużenia RFS w porównaniu do PLC u pacjentów wysokiego ryzyka po całkowitej resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania (IIIA z mikroprzerzutem mierzącym >1 mm w największej średnicy, IIIB, IIIC) w populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1.
<b>I°punkt końcowy</b>	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) – w populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1
<b>Randomizacja</b>	TAK, centralna randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby (IIIA, IIIB, IIIC z 1–3 zajęzonymi węzłami chłonnoymi, IIIC z ≥4 zajęzonymi węzłami chłonnoymi) oraz region geograficzny (Ameryka Północna, Europa, Australia, inne kraje)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	TAK, badanie podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) – zaślepienie pacjenta, badacza, analityków
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>PEMBR: 208/509 (41%); w tym 109/509 (21%) z powodu nawrotu choroby; 70/509 (14%) z powodu AE, 18/509 (4%) z powodu rezygnacji po konsultacji z lekarzem; 4/509 (1%) z powodu innego nowotworu; 7/509 (1%) z powodu nie stosowania się do zaleceń (ang. <i>nonadherent</i>) lub z innego powodu</li> <li>PLC: 202/502 (40%); w tym 179/502 (36%) z powodu nawrotu choroby; 11/502 (2%) z powodu AE; 6/502 (1%) z powodu rezygnacji po konsultacji z lekarzem; 4/502 (1%) z powodu innego nowotworu; 1/502 (&lt;1%) z powodu nawrotu choroby lub innego nowotworu; 1/502 (&lt;1%) z innego powodu</li> </ul>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Sponsor badania</b>	Merck
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, od momentu randomizacji do momentu nawrotu choroby (wystąpienie przerzutu miejscowego, regionalnego lub odległego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) – w populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1,</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu) – w populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1,</li> <li>• przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, od momentu randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego odległego przerzutu lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) – w populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii – ocena wg NCI CTCAE, wersja 4.0</li> <li>• jakość życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (v3)</li> </ul>

IA – analiza śródkresowa/analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); GKS – glikokortykosteroidy; irAE – zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*)

a) Według klasyfikacji *American Joint Committee Cancer* 2009, edycja 7.

b) Ekspresja PD-L1 oceniana była w skali 0–5, stworzonej do oceny czerniaków. Wyższa ocena oznacza wyższy poziom ekspresji PD-L1. Wynik ≥2 wskazywał na obecność ekspresji PD-L1.

c) Dane pochodzą z elektronicznych formularzy raportu przypadku.

d) Do podgrupy włączono 1 pacjenta z przerzutami *in-transit* lub guzkami satelitarnymi, bez przerzutów do węzłów chłonnych.

e) Do podgrupy włączono 11 pacjentów z tworzącymi konglomerat węzłami chłonnoymi oraz 5 pacjentów z przerzutami *in-transit* lub guzkami satelitarnymi i przynajmniej 1 zajęzonym węzłem chłonnoym.

**Tabela 29.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT KEYNOTE-054 na podstawie *Cochrane Handbook***

Obszar	Ryzyko	Opis
Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja oparta o metodę minimalizacji; randomizacja centralna w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby oraz region geograficzny
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	Zastosowano podwójne zaślepienie przeprowadzone w sposób poprawny
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Zastosowano zaślepienie badaczy i osób zbierających oraz analizujących wyniki. RFS był oceniany przez badacza, aczkolwiek badacz był zaślepiony
Kompletność danych	Niskie	Podano informację o utracie pacjentów z badania. Nie podano informacji o sposobie imputacji brakujących danych, jednak w protokole przedstawiono informację o przeprowadzeniu analizy wrażliwości dotyczącej wpływu brakujących danych na wyniki
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Dostępny protokół badania. I <sup>o</sup> punkt końcowy oraz bezpieczeństwo terapii określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób. Dla drugorzędowych punktów końcowych (OS, DMFS) – analizy są w toku, zgodnie z akceptacją komitetu ds. monitorowania wyników badań dla OS i dla DMFS przeprowadzone zostanie testowanie hierarchiczne.
Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice response system*); Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-054

## Aneks C. Wyniki badania KEYNOTE-054

### C.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 30.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania

Kontynuowanie terapii	PEMBR	PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	5/514 (1%)	3/505 (1%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	509/514 (99%)	502/505 (99%)
Pacjenci, którzy ukończyli leczenie	282/509 (55%)	294/502 (59%)
Pacjenci kontynuujący terapię	19/509 (4%)	6/502 (1%)
Przejście pacjentów z PLC do PEMBR ( <i>cross-over</i> ) po nawrocie choroby	ND	bd
Ponowne leczenie PEMBR po nawrocie choroby	bd	ND

Wartości raportowane przez autorów badania. Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

Tabela 31.

Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR vs PLC w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania

Punkt końcowy	PEMBR			PEMBR		
	N	Mediana (IQR)	SD	N	Mediana (IQR)	SD
Ekspozycja na leczenie [liczba dawek]	509	18 (9–18)	bd	502	18 (8–18)	bd

Wartości raportowane przez autorów badania. Mediana okresu obserwacji: PEMBR 14,7 mies., PLC 15,4 mies., ogółem 15,1 mies.

### C.2. Przeżycie całkowite

W badaniu KN-054 ocena przeżycia całkowitego (OS) jest w toku. W momencie cut-off (2.10.2017 roku) minimalna liczba zdarzeń niezbędnych do przeprowadzenia analizy OS nie została osiągnięta.

### C.3. Przeżycie wolne od przerzutów odległych

W badaniu KN-054 ocena odnośnie do czasu przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) jest w toku. W momencie cut-off (2.10.2017 roku) minimalna liczba zdarzeń niezbędnych do przeprowadzenia analizy DFMS nie została osiągnięta.

## Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### D.1. VigiBase

Tabela 32.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2019) [26]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	PEMBR
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	549
Zaburzenia serca	506
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia słuchu i błędnika	51
Zaburzenia endokrynologiczne	852
Zaburzenia wzroku/oka	298
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1958
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4371
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	628
Zaburzenia układu immunologicznego	256
Infekcje i infestacje	1121
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2235
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1299
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	938
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1101
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2658
Zaburzenia układu nerwowego	1289
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	6
Problemy z produktem	22
Zaburzenia psychiczne	432
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	530
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	60
Zaburzenia układu oddechowego	2429
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1484
Okoliczności społeczne	48
Procedury chirurgiczne i medyczne	220
Zaburzenia naczyniowe	428

## Aneks E. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 33.  
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *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 wsze kie 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 34.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
<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, nieprzezroczystych i zapieczętowanych 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, zapieczętowane lub są przezroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakikolwiek 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, nieprzezroczystości i zapieczętowania).

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

#### ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul> |
|---|--|

Którekolwiek z poniższych:

- |  |   |
|--|---|
| <b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li> </ul> |
|--|---|

Którekolwiek z poniższych:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul> |
|--|--|

#### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

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

Którekolwiek z poniższych:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul> |
|--|--|

Którekolwiek z poniższych:

- |   |   |
|---|---|
| <b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li> </ul> |
|---|---|

Którekolwiek z poniższych:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.</li> </ul> |
|---|--|

#### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

- |  |   |
|--|---|
| <b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak utraty z badania;</li> <li>• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>• 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;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul> |
|--|---|

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

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.

Którekolwiek z poniższych:

- Kryteria określające nieznanne 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 wyn k.

### 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 nieznanne 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 nieznanne 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.