

# Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

#### Autorzy

[Redacted]

#### Wkład pracy

[Redacted]

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
Polska

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Cel analizy .....</b>	<b>13</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>15</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	15
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	16
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	17
3.5 Metody syntezy danych .....	18
<b>4 Wyniki .....</b>	<b>20</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	20
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	23
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	25
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....	25
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	28
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	30
4.2.1.4 Opis populacji .....	31
4.2.1.4.1 Populacja całkowita.....	31
4.2.1.4.2 Populacja z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej.....	33
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	35
4.3 Analiza skuteczności .....	38
4.3.1 Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie) .....	38
4.3.1.1 Przeżycie całkowite (OS).....	38
4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	40
4.3.1.3 Odpowiedź na leczenie.....	42
4.3.1.4 Jakość życia .....	45
4.3.1.4.1 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 .....	45
4.3.1.4.2 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-CX24.....	47
4.3.1.4.3 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ-VAS.....	48
4.3.2 Długoterminowa skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie) .....	52
4.3.2.1 Przeżycie całkowite (OS).....	52
4.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	53

4.3.2.3	Odpowiedź na leczenie.....	53
4.3.2.4	Analiza skuteczności w subpopulacji pacjentów w zależności od stosowania bewacyzumabu 55	
4.4	Analiza bezpieczeństwa .....	58
4.4.1	Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie) .....	58
4.4.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	58
4.4.1.2	Częste zdarzenia niepożądane .....	59
4.4.1.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	62
4.4.1.4	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	65
4.4.2	Długoterminowe bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie).....	69
4.4.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	69
4.5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	71
5	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>76</b>
6	<b>Dyskusja.....</b>	<b>78</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	78
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	79
6.3	Wyniki innych analiz .....	85
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....	85
7	<b>Wnioski .....</b>	<b>86</b>
8	<b>Aneks .....</b>	<b>87</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	87
8.2	Skala AMSTAR .....	89
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	91
8.4	Kryteria Cook'a .....	93
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	94
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....	95
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	98
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....	99
8.9	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....	102
8.9.1	Skala sprawności ECOG .....	102
8.9.2	Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1.....	102
8.9.3	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....	103
8.9.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-CX24.....	106
8.9.5	Kwestionariusz EQ-VAS.....	107
8.10	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	109
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>110</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>112</b>

**Bibliografia ..... 115**

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CP5	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i> )
CR	Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> )
DCR	Współczynnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC QLQ-CX24	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami, moduł kwestionariusza QLQ-C30 ukierunkowany na raka szyjki macicy (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer module</i> )
EORTC-QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> )
EQ-VAS	Druga część kwestionariusza EQ-5D, zawierająca wizualną skalę analogową (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i> )
irAE	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i> )
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
MID	Minimalna istotna różnica (ang. <i>minimally important difference</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i> )
NU	Nie uzyskano
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )

RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
SoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> )
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Rak szyjki macicy to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnego kobiety, rozwijający się w szyjce macicy. Rak szyjki macicy jest w skali świata czwartym pod względem częstości występowania nowotworem u kobiet.

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Leczenie immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 zapewnia nowe podejście terapeutyczne dla kobiet z rakiem szyjki macicy poprzez reaktywację mikrośrodkowiska immunologicznego guza.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz ocena bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (tj. z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną), z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . Komparator stanowić będzie leczenie standardowe (SoC, ang. *standard of care*), rozumiane jako stosowanie samej chemioterapii paklitakselem z cisplatyną lub karboplatyną, opcjonalnie z bewacyzumabem.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library (data wyszukiwania 08.01.2024). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Oceny wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, przeprowadzone w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, nieleczonym w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące (KEYNOTE-826). Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-826 przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej (N=548), zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA oraz wnioskowanym wskazaniem. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania KEYNOTE-826 tj. dla pacjentek z rakiem szyjki macicy, niezależnie od ekspresji PD-L1.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do stosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu oceniono na podstawie wyników badania KEYNOTE-826. Pacjenci włączeni do badania KEYNOTE-826, w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali pembrolizumab



w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie do 35 cykli. W ramach chemioterapii wszyscy pacjenci przyjmowali paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) oraz zgodnie z decyzją badacza cisplatynę (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub karboplatynę (AUC 5 mg/ml/min), co 3 tygodnie, z reguły maksymalnie do 6 cykli (pacjenci z ciągłą korzyścią kliniczną, którzy otrzymywali chemioterapię bez nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, mogli kontynuować leczenie dłużej niż 6 cykli, po konsultacji ze sponsorem). Pacjenci mogli otrzymywać także bewacyzumab w dawce 15 mg na kilogram masy ciała co 3 tygodnie, zgodnie z lokalną praktyką według uznania badacza. Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej (data odcięcia 3 maja 2021 r.) w badaniu KEYNOTE-826 mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej wynosiła 17,2 miesiący (zakres: od 0,3 do 29,4 miesiąca). Z kolei mediana czasu trwania leczenia w populacji *as-treated* (tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo w grupie kontrolnej, niezależnie od ekspresji PD-L1) wynosiła 10 miesięcy (zakres: 0,0; 26,9) w grupie z pembrolizumabem i 7,7 miesiący (zakres: 0,0; 27,4) w grupie kontrolnej. Wyniki finalnej analizy danych z badania KEYNOTE-826 (przedstawione na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz dodatkowej publikacji do badania) obejmowały całkowity, maksymalny okres obserwacji z medianą wynoszącą 39,1 miesiący, z datą odcięcia 3 października 2022 r.

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej (1 RCT, N=548)

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowe punkty końcowe badania KEYNOTE-826 - przeżycie ogólne (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza oraz następujące drugorzędowe punkty końcowe: PFS wg niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR), odpowiedź na leczenie i jakość życia.

W czasie mediany 17,2 miesiący obserwacji terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wiązała się z istotnym statystycznie:

- zmniejszeniem ryzyka zgonu o 36% (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81; p<0,001);
- zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg oceny badacza o 38% (HR=0,62; 0,50; 0,77; p<0,001);
- zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg BICR o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,48; 0,75);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (RR=1,36; 95%CI: 1,18; 1,57; p<0,001);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej (RR=1,73; 95%CI: 1,19; 2,52; p=0,004) i częściowej (RR=1,22; 95%CI: 1,00; 1,50; p=0,049) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1;
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; p=0,002).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab i wyniosła 18,0 miesiący w porównaniu do 10,4 miesiący w grupie stosujących samą chemioterapię ± bewacyzumab. Utrzymującą się przez co najmniej 12 miesiący odpowiedź na leczenie odnotowano u 20,5% pacjentek leczonych pembrolizumabem w porównaniu do 16,7% pacjentek z grupy kontrolnej, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Dane z finalnej analizy wyników z badania KEYNOTE-826, obejmującej całkowity, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesiący), w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowo-

tworowej wskazały, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wiązało się z istotnym statystycznie:

- zmniejszeniem ryzyka zgonu o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,49; 0,74; p<0,001);
- zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 42% (HR=0,58; 0,47; 0,71; p<0,001);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (RR=1,35; 95%CI: 1,17; 1,55; p<0,001);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej (RR=1,76; 95%CI: 1,24; 2,50; p=0,002) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1;
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; p=0,002).

Długoterminowe wyniki badania wskazały, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab i wyniosła 19,2 miesiący w porównaniu do 10,4 miesiący w grupie stosujących samą chemioterapię ± bewacyzumab.



Wyniki z badania KEYNOTE-826 wskazały na **brak negatywnego wpływu dodania pembrolizumabu do chemioterapii ± bewacyzumab na jakość życia** pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1, która oceniana była za pomocą trzech kwestionariuszy: EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS.

Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji *as-treated*, niezależnie od ekspresji PD-L1 (1 RCT, N=612)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji *as-treated* badania KEYNOTE-826 tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej), niezależnie od ekspresji PD-L1.

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab **nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii ± bewacyzumab** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, czy częstych tj. występujących u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup, zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą pembrolizumabu a grupą kontrolną również w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych u co najmniej 10% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup.

Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu do stosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez wiązała się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem** wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,00; 1,18; p=0,045);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym (RR=1,41; 95%CI: 1,12; 1,79; p=0,004);

- zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia określonych jako związane z którymkolwiek przyjmowanym produktem leczniczym: niedoczynność tarczycy (RR=2,09; 95%CI: 1,33; 3,28; p=0,001), białkomocz (RR=1,74; 95%CI: 1,05; 2,87; p=0,030), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR=1,77; 95%CI: 1,06; 2,96; p=0,028);
- zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=2,32; 95%CI: 1,64; 3,02; p<0,001), niedoczynność tarczycy (RR=2,01; 95%CI: 1,32; 3,08; p=0,001), nadczynność tarczycy (RR=2,57; 95%CI: 1,21; 5,47; p=0,014), zapalenie jelita grubego (RR=3,22; 95%CI: 1,19; 8,68; p=0,021), poważne reakcje skórne (RR=14,09; 95%CI: 1,86; 106,50; p=0,010), zapalenie tarczycy (RR=11,07; 95%CI: 1,44; 85,24; p=0,021);
- zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia: dowolnego zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=3,91; 95%CI: 1,91; 8,00; p<0,001), poważne reakcje skórne (RR=12,08; 95%CI: 1,58; 92,32; p=0,016).

Jak wskazują autorzy badania, profil bezpieczeństwa w grupie pacjentek z pembrolizumabem był zgodny z oczekiwaniami jakie przyjęto na podstawie profili bezpieczeństwa obserwowanych wcześniej dla pembrolizumabu i chemioterapii opartej na platynie z bewacyzumabem lub bez, u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. W grupie pembrolizumabu nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Ogólnie rzecz biorąc, leczenie pembrolizumabem nie nasilało znanych toksycznych skutków chemioterapii i bewacyzumabu, a chemioterapia z bewacyzumabem nie nasilała zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z pembrolizumabem. Zgodnie z oczekiwaniami, częstość zdarzeń niepożądanych związanych z pembrolizumabem skojarzonym z innymi lekami w badaniu była wyższa w grupie pembrolizumabu niż w grupie z placebo.

Dane z finalnej analizy wyników bezpieczeństwa z badania KEYNOTE-826, obejmującej całkowity, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesiący) były zgodne z wynikami analizy pośredniej z datą odcięcia 3 maja 2021 r. Leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia (RR=1,09; 95%CI: 1,01; 1,19; p=0,034). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia należały: anemia (30,3% vs. 27,8%), neutropenia (12,4% vs. 9,7%) oraz nadciśnienie tętnicze (10,4% vs. 11,7%). Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia anemii, neutropenii czy nadciśnienia tętniczego.

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 2 opracowania wtórne: Maiorano 2022, Schmidt 2022, dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w tym pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez, w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wskazują na skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez u pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniu KEYNOTE-826 odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu do grupy kontrolnej (grupa placebo) w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie. Dane z badań wskazują również, że największą korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem uzyskują pacjenci z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ .

## Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez stosowany w I linii leczenia pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej

wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez. Jak wskazują wyniki badania KEYNOTE-826 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w tej populacji pacjentek powoduje redukcję ryzyka zgonu o 40%, ryzyka progresji choroby lub zgonu o 42%. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii +/- bewacyzumab skutkowało także istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentek z ogólną odpowiedzią na leczenie. [REDACTED]

Profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią +/- bewacyzumab był możliwy do kontrolowania. Podczas stosowania leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią +/- bewacyzumab ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z niedoczynnością tarczycy, białkomoczem czy zmniejszeniem liczby białych krwinek było większe względem leczenia samą chemioterapią +/- bewacyzumab. Pembrolizumab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Jednakże irAE były możliwe do opanowania za pomocą kortykosteroidów, leczenia wspomagającego i przzerwania dawki. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią +/- bewacyzumab nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii +/- bewacyzumab w zakresie częstości występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przzerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, czy w zakresie ryzyka wystąpienia częstych tj. występujących u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup, zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny.

Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii +/- bewacyzumab nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie jakości życia pacjentek, która oceniana była za pomocą trzech kwestionariuszy: EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS.

Biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną w Polsce, istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii +/- bewacyzumab istotnie zwiększyłoby szanse pacjentek na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bez negatywnego wpływu na ich jakość życia.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, opisem docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, stosowane zgodnie z ChPL
Komparator (C)	SoC (rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane dowolnego typu</li> <li>• działania niepożądane dowolnego typu.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne,</li> <li>• badania wtórne.</li> </ul>

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym pembrolizumabu i obejmuje nieleczone wcześniej chemioterapią ogólnoustrojową dorosłe pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Keytruda® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce pacjenci z rakiem szyjki macicy mogą być leczeni za pomocą 15 substancji czynnych finansowanych w ramach katalogu chemioterapii: bewacyzumab, siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakar-

bazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina. W najnowszych wytycznych klinicznych na 2023 rok, opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* preferowanymi opcjami w I linii leczenia nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy są: pembrolizumab w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, cisplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem oraz karboplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem. Dostępne badania mające na celu scharakteryzowanie schematów leczenia stosowanych w I linii nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy na świecie wskazują, że najczęściej stosowanym schematem były schematy paklitaksel + karboplatyna oraz paklitaksel + cisplatyna. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w okresie od 2004 roku do czerwca 2014, do którego zakwalifikowano łącznie 75 kobiet w średnim wieku 44 lata wykazano, że schemat paklitaksel + karboplatyna stosowany był przez 41,3% pacjentek (McLachlan 2017). Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Baillie i wsp. wskazano, że wśród najczęściej stosowanych schematów chemioterapii były cisplatyna/paklitaksel (62,7%) lub karboplatyna/paklitaksel (34,9%) (Baillie 2021). Badania przeprowadzone w USA dowodzą, że wśród pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy, 55,5% pacjentek otrzymywało bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią, w tym schemat karboplatyna + paklitaksel (33,1%), cisplatyna + paklitaksel (15,3%) i topotekan + paklitaksel (7,1%). Inne popularne schematy obejmowały karboplatynę + paklitaksel (11,9%) i cisplatynę + 5-FU (8,3%) (CancerMPact).

(Materiały wnioskodawcy). Obecnie w Polsce brak jest nowoczesnych terapii w I linii leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Stosowane są powszechnie dostępne schematy chemioterapii, z których najczęściej stosowany stanowi schemat zawierający paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną komparatorem dla pembrolizumabu powinno być leczenie standardowe (SoC), rozumiane jako stosowanie chemioterapii paklitakselem z cisplatyną lub karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia pembrolizumabem w niniejszej analizie będą należeć: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie oraz jakość życia. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

Do analizowanych typów badań należą: badania pierwotne tj. badania kliniczne i badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy przeprowadzonego zgodnie ze schematem PICOS.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w leczeniu raka szyjki macicy:

- Medline (PubMed): do 08.01.2024,
- EMBASE (Embase.com): do 08.01.2024,
- Cochrane Library: do 08.01.2024.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez trzech autorów (██████████).



## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez, w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią tj. paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatiną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, stosowane zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	SoC (rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane dowolnego typu,</li> <li>• działania niepożądane dowolnego typu</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne</li> <li>• badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów)</li> <li>• przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prace przeglądowe i pogładowe,</li> <li>• opisy przypadków, opisy serii przypadków,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia/działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji danych z badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,

- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i> ).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowały się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.4 oraz Microsoft Excel 2016.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w leczeniu raka szyjki macicy zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 przeglądy systematyczne: Maiorano 2022, Schmidt 2022.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.6.

W obu odnalezionych badaniach wtórnych oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Do obu badań wtórnych kwalifikowano prospektywne badania kliniczne I-IV fazy. W obu przeglądach przeprowadzono jakościową syntezę wyników. W zakresie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w obu opracowaniach przedstawiono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego: KEYNOTE-826, uwzględnionego w niniejszej analizie klinicznej.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wskazują na **skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez u pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa**. W badaniu KEYNOTE-826 odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii zawierającej pembrolizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (grupa placebo) w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie. Dane z badań wskazują również, że **największą korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem uzyskują pacjentki z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$** .

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.2), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji danych z badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik  $< 5$  pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a  $\geq 9$  pkt. przegląd o wysokiej jakości.

Badania wtórne Maiorano 2022 i Schmidt 2022 charakteryzowały się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR (odpowiednio 7 i 8 punktów na 11). Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.2.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w leczeniu raka szyjki macicy.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Maiorano 2022</p> <p>Źródło finansowania: przegląd ten nie otrzymał żadnego zewnętrznego finansowania</p>	<p><b>Cel:</b> Analiza danych dot. inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w leczeniu raka szyjki macicy</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> PubMed, EM-BASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (31 marca 2022)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjentki z zaawansowanym rakiem szyjki macicy</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w monoterapii i w leczeniu skojarzonym</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), współczynnik kontroli choroby (DCR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo (liczba i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> prospektywne badania kliniczne I-IV fazy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17 badań, w tym 4 badania pembrolizumabu, z czego 1 badanie dotyczące leczenia skojarzonego pembrolizumabem (KEYNOTE-826)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki wskazały, że mediana PFS była istotnie dłuższa w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z grupą placebo i wyniosła 10,4 mies. (95%CI: 9,1; 12,1) w porównaniu z 8,2 miesiącami (95%CI: 6,4; 8,4 mies.) (HR=0,65; 95%CI: 0,53; 0,79; p&lt;0,001) w populacji ITT badania. <b>W grupie pacjentek z PD-L1 CPS≥1 mediana PFS wyniosła 10,4 miesiące (95%CI: 9,7; 12,3) w porównaniu z 8,2 miesiącami (95%CI: 6,3; 8,5) (HR=0,62; 95%CI: 0,50; 0,77; p&lt;0,001) i 10,4 miesiące (95%CI: 8,9; 15,1) vs. 8,1 miesiące (95%CI: 6,2; 8,8) (HR=0,58; 95%CI: 0,44; 0,77; p&lt;0,001) u pacjentek z PD-L1 CPS ≥10. Mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach badania, jednak 24-miesięczna analiza przeżycia pacjentek wskazała na istotną przewagę w grupie z pembrolizumabem z odsetkiem 53,0% w porównaniu do 41,7% w grupie z placebo (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81; p&lt;0,001) wśród pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 oraz 50,4% vs. 40,4% (HR=0,67; 95%CI: 0,54; 0,84; p&lt;0,001) i 54,4% i 44,6% (HR=0,61; 95%CI: 0,44; 0,84; p=0,001) odpowiednio dla populacji ITT i z PD-L1 z CPS ≥10. Większy odsetek potwierdzonych odpowiedzi odnotowano w ramieniu pembrolizumabu we wszystkich grupach (65,9% vs. 50,8%, 68,1% vs. 50,2% i 69,6% vs. 49,1%, odpowiednio w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1, populacji ITT oraz u pacjentek z PD-L1 CPS ≥10). Łącznie w obu ramionach zgłoszono 14 możliwych zgonów związanych z leczeniem; w grupie otrzymującej pembrolizumab obserwowano nieco większą liczbę TRAE stopnia ≥3. (81,8% vs. 75,1%) i więcej zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAE -33,9% vs. 15,2%), z jednym zgonem potencjalnie spowodowanym irAE.</b></p>	<p>7/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p><b>Wnioski:</b> Skojarzenie chemioterapii i immunoterapii wydaje się być skutecznym leczeniem pierwszego rzutu pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dane wskazują również, że największą korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem uzyskują pacjenci z ekspresją PD-L1 z CPS <math>\geq 1</math>.</p>	
<p>Schmidt 2022</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Medline, CENTRAL, Web of Science</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem szyjki macicy</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> jakiegokolwiek forma immunoterapii vs. chemioterapia/terapia celowana/operacja chirurgiczna/placebo lub brak porównania</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> co najmniej jedna miara wyników przeżycia, wskaźniki odpowiedzi lub zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka badań:</b> prospektywne badania kliniczne I-IV fazy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 51 badań, w tym 5 badań z wykorzystaniem pembrolizumabu, z czego 1 badanie dotyczące leczenia skojarzonego pembrolizumabem (KEYNOTE-826)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki badania KEYNOTE-826 wskazały na lepsze wyniki HR w odniesieniu do PFS u pacjentek PD-L1 dodatnich, leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu z pacjentami PD-L1 ujemnymi (PD-L1 z CPS od 1 do &lt;10% HR=0,68 (95%CI: 0,49;0,94) vs. PD-L1 z CPS &lt;1% HR=0,94 (95%CI: 0,52; 1,70)), z większym efektem leczenia w grupie pacjentek PD-L1 wysokododatnich (PD-L1 z CPS <math>\geq 10\%</math> HR=0,61 (95%CI: 0,44; 0,77)). Podobne zależności odnotowano także w zakresie OS (u pacjentek z CPS <math>\geq 10\%</math> HR=0,61 (95%CI: 0,44; 0,84), u pacjentek z PD-L1 z CPS od 1 do &lt;10% HR=0,67 (95%CI: 0,46-0,97), u pacjentek z PD-L1 z CPS &lt;1% HR=1,00 (95%CI: 0,53; 1,89)). Reasumując, nie odnotowano poprawy przeżycia u pacjentek PD-L1-ujemnych.</p> <p><b>Wnioski:</b> Istnieją silne dowody na skuteczność leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, które odnoszą się do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i bewacyzumabem. Wyniki te zmieniły standard opieki nad pacjentkami z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z dodatnim wynikiem PD-L1. Z drugiej strony nie jest obecnie dostępna żadna równoważna opcja immunoterapii dla pacjentek z ujemnym wynikiem PD-L1, którzy nie odnoszą korzyści z immunoterapii.</p>	<p>8/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez trzy osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 08.01.2023 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy: KEYNOTE-826 (opisane w publikacji Colombo 2021; wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w oddzielnej publikacji Monk 2023a).

Do analizy włączono także wyniki finalnej analizy z badania KEYNOTE-826, przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego Monk 2023b, publikacji Monk 2023c oraz ██████████

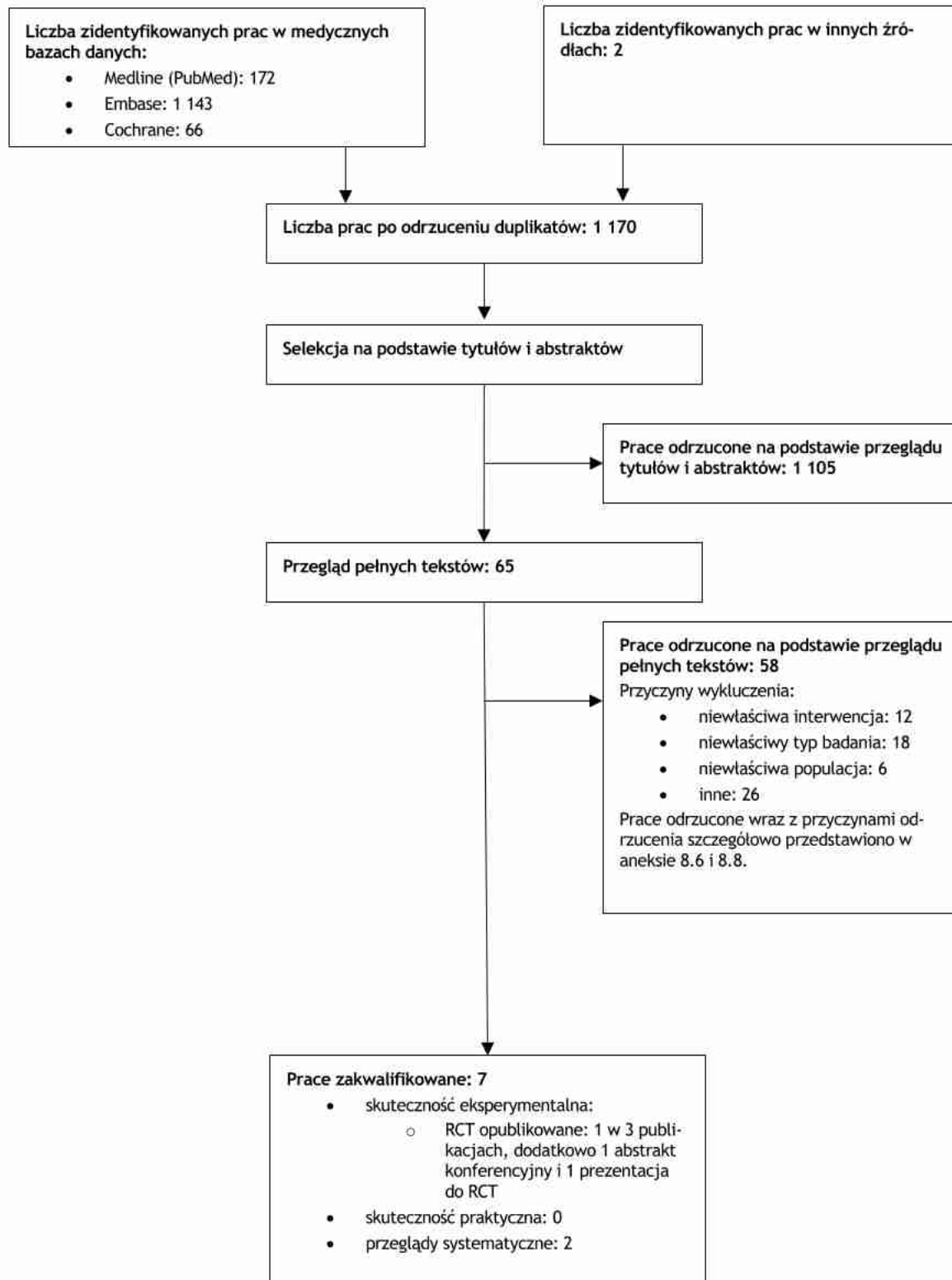
Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w leczeniu raka szyjki macicy.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) nie odnaleziono innych, poza przedstawionymi wyżej, badań spełniających kryteria kwalifikacji.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.



Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: KEYNOTE-826.

Charakterystykę badania KEYNOTE-826 przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Badanie KEYNOTE-826 stanowi randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym oceniano leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Populację stanowili dorośli pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, nieleczeni w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące. Badanie przeprowadzono w 151 ośrodkach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Azji i Australii. Do badania włączono 617 pacjentek, przy czym 548 (89%) wykazało ekspresję PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej (ekspresja PD-L1 z CPS  $\geq 1$  nie stanowiła kryterium włączenia do badania).

W ramach badania KEYNOTE-826 pacjenci w wyniku randomizacji (1:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie do 35 cykli. Ponadto, wszyscy pacjenci przyjmowali paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) oraz zgodnie z decyzją badacza cisplatynę (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub karboplatynę (AUC 5 mg/ml/min), co 3 tygodnie. Na wniosek globalnego organu regulacyjnego ograniczono przyjmowanie chemioterapii do 6 cykli, chociaż pacjenci z ciągłą korzyścią kliniczną, którzy otrzymywali chemioterapię bez nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, mogli kontynuować leczenie dłużej niż 6 cykli po konsultacji ze sponsorem. Pacjenci mogli otrzymywać także bewacyzumab w dawce 15 mg na kilogram masy ciała co 3 tygodnie, zgodnie z lokalną praktyką, według uznania badacza. Leczenie bewacyzumabem można było kontynuować po odstawieniu wszystkich innych badanych leków do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych niemożliwych do zaakceptowania (nie określono maksymalnej liczby podań bewacyzumabu). Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano doustnie.

Komparator w badaniu rejestracyjnym pembrolizumabu KEYNOTE-826 stanowi chemioterapia paklitakselem z cisplatyną lub karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, co jest tożsame z komparatorem przyjętym w analizie tj. najlepsze leczenie podtrzymujące (SoC), rozumiane jako stosowanie chemioterapii paklitakselem z cisplatyną lub karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez.

Leczenie kontynuowano do osiągnięcia maksymalnej liczby cykli dla każdego leku, progresji radiologicznej, wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych, zastosowania zabronionej terapii (np. nowa terapia przeciwnowotworowa lub niepaliatywna radioterapia), decyzji badacza o przerwaniu schematu lub wycofania zgody przez pacjenta. Pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą mogli przerwać leczenie, jeśli otrzymali co najmniej 8 cykli pembrolizumabu, w tym co najmniej 2 cykle po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono w 9. tygodniu i następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
KEYNOTE-826	151 ośrodków w 19 krajach Ameryki Północnej i Południowej, Europy, Azji i Australii	617, w tym 548 (89%) z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej	<u>Data odcięcia 3 maja 2021 r.:</u> Mediana obserwacji: 22 mies. (zakres: 15,1; 29,4) dla całej populacji i 17,2 mies. dla pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej  <u>Data odcięcia 3 października 2022 r. (finalna analiza):</u> Mediana obserwacji: 39,1 mies. (zakres: 32,1; 46,5)	Dorośli pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy nieleczeni w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące	Pembrolizumab (200 mg) co 3 tyg. przez maks. 35 cykli (N=308) + Paklitaksel (175 mg/m <sup>2</sup> pc.) z cisplatiną (50 mg/m <sup>2</sup> pc.) lub karboplatiną (AUC 5 mg/ml/min)* + Opcjonalnie bewacyzumab (15 mg/kg mc.)**	Placebo (N=309) + Paklitaksel (175 mg/m <sup>2</sup> pc.) z cisplatiną (50 mg/m <sup>2</sup> pc.) lub karboplatiną (AUC 5 mg/ml/min)* + Opcjonalnie bewacyzumab (15 mg/kg mc.)**	451 (73,1%), w tym 393 (71,7%) z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej	RCT, DB, faza III

\* zgodnie z decyzją badacza

\*\* zgodnie z lokalną praktyką, według uznania badacza (ustalone przed randomizacją)

Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-826	IIA	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>as treated</i> †	Merck Sharp and Dohme

† wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-826 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 7 i Tab. 8. Badanie KEYNOTE-826 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-826 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
KEYNOTE-826	Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według rozpoznania choroby przerzutowej (tak vs. nie), planowanego stosowania bewacyzumabu (tak vs. nie) oraz wyniku ekspresji PD-L1 (CPS <1 vs. CPS 1 do <10 vs. CPS ≥10).	Badanie podwójnie zaślepienie. Pembrolizumab i placebo były przygotowywane i/lub wydawane w sposób zaślepiony przez niezależnego farmaceutę lub inny wykwalifikowany personel ośrodka.	Uczestnik, badacz i personel lub delegaci sponsora, którzy byli zaangażowani w podawanie badanego leku nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Uczestnik, badacz i personel lub delegaci sponsora, którzy byli zaangażowani w ocenę kliniczną uczestników, nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentek, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-826 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-826	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania KEYNOTE-826 kwalifikowano dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, nieleczonych wcześniej chemioterapią ogólnoustrojową i niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii. Wcześniejsza radioterapia, w tym chemioradioterapia była dozwolona, jeśli została zakończona co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją i wszystkie związane z nią działania niepożądane ustąpiły; dopuszczono 1-tygodniowy okres wymywania w przypadku radioterapii paliatywnej zmian poza ośrodkowym układem nerwowym. Chorzy musieli wykazać stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, aneks 8.9.1), w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności. Do kryteriów włączenia należały również: dostarczenie nowo uzyskanej biopsji (preferowane) lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej pobranej z nienapromieniowanej zmiany w celu określenia statusu PD-L1, obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny RECIST 1.1, odpowiednie parametry laboratoryjne, odpowiednia czynność wątroby i nerek.

Do kryteriów wykluczenia pacjentek z badania KEYNOTE-826 należały między innymi: obecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rozpoznanie niedoboru odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed randomizacją, obecność aktywnej układowej choroby autoimmunologicznej wymagającej leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat, historia (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało podawania sterydów lub obecne zapalenie płuc, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, ciąża lub karmienie piersią.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badań zakwalifikowanych do analizy zostały przedstawione w Tab. 9

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-826 zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-826	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>- przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy gruczolakorak, rak gruczolakowaty lub rak płaskonabłonkowy szyjki macicy u pacjentek nieleczonych wcześniej chemioterapią ogólnoustrojową i niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii;</li> <li>- czas od zastosowania radioterapii, w tym chemioradioterapii nie krótszy niż 2 tygodnie przed randomizacją z ustąpieniem wszystkich toksyczności związanych z promieniowaniem;</li> <li>- obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny RECIST 1.1;</li> <li>- dostarczenie archiwalnej próbki tkanki guza lub nowo uzyskanej biopsji rdzeniowej lub z wyniku zmiany nowotworowej wcześniej nienapromieniowanej w celu prospektywnego określenia statusu PD-L1 przed randomizacją;</li> <li>- stan sprawności 0-1 według skali ECOG w ciągu 14 dni przed randomizacją;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć pod warunkiem, że przerzuty do mózgu były wcześniej leczone (z wyjątkiem chemioterapii) i są stabilne radiologicznie);</li> <li>- obecność innego nowotworu złośliwego, który postępuje lub wymagał aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (pacjenci z rakiem podstawnkomórkowym skóry, rakiem płaskonabłonkowym skóry, rakiem przejściowokomórkowym lub rakiem <i>in situ</i> (np. rakiem piersi), którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie są wykluczeni);</li> <li>- rozpoznanie niedoboru odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej terapii steroidowej (w dawkach przekraczających 10 mg na dobę równoważnej prednizonowi) lub jakiegokolwiek innej</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>- zgoda pacjentki na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia;</li> <li>- odpowiednie parametry krwi, wskaźniki czynności wątroby i nerek oraz wskaźniki koagulogramu wskazywane przez odpowiednie parametry laboratoryjne (w ciągu 14 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- liczba płytek krwi większa lub równa 1 x 10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- stężenie hemoglobiny większe lub równe 9 g/dL lub <math>\geq 5,6</math> mmol/L;</li> <li>- stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5xGGN lub stężenie bilirubiny bezpośredniej nieprzekraczające GGN u pacjentek ze stężeniem całkowitej bilirubiny przekraczającym 1,5xGGN;</li> <li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5xGGN lub nieprzekraczająca 5xGGN u pacjentek z przerzutami do wątroby;</li> <li>- stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5xGGN lub klirens kreatyniny równy lub powyżej 60 ml/min u pacjentek ze stężeniem kreatyniny powyżej 1,5xGGN;</li> <li>- międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy (PT) nieprzekraczające 1,5xGGN z wyjątkiem chorych otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe, o ile PT lub aPTT są w zakresie wartości prawidłowych;</li> <li>- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) lub czas częściowej tromboplastyny (PTT) nieprzekraczające 1,5xGGN z wyjątkiem chorych otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe, o ile PT lub aPTT są w zakresie wartości prawidłowych.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed randomizacją;</li> <li>- obecność aktywnej układowej choroby autoimmunologicznej wymagającej leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>- historia (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało podawania sterydów lub obecne zapalenie płuc;</li> <li>- czynna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego;</li> <li>- historia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV);</li> <li>- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>- historia czynnej gruźlicy;</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>- nadwrażliwość na pembrolizumab i/lub na jakikolwiek produkt leczniczy podawany w badaniu.</li> </ul>

#### 4.2.1.4 Opis populacji

##### 4.2.1.4.1 Populacja całkowita

Populację badania KEYNOTE-826 stanowiły dorosłe pacjentki z medianą wieku wynoszącą 51 i 50 lat, odpowiednio w grupie pembrolizumabu i w grupie placebo. Większość pacjentek stanowiła rasę białą (58%).

Spośród 617 pacjentek włączonych do badania, u 548 (89%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 56% i 43% populacji. Ponad połowa pacjentek (61%) miała płaskonabłonkowy typ histologiczny raka szyjki macicy. U większości (61%) odnotowano także trwałą lub nawracającą postać choroby z przerzutami odległymi. Wcześniejszą chemioterapię z leczeniem chirurgicznym lub bez przyjmowało 56% populacji. Blisko 20% chorych nie było uprzednio leczonych w momen-



cie włączenia do badania. Bewacyzumab w trakcie badania przyjmowało 64% i 63% pacjentek, odpowiednio w grupie pembrolizumabu i w grupie placebo. Dla większości analizowanych cech nie odnotowano istotnych różnic między dwiema analizowanymi grupami. Wyjątek stanowiły typy histologiczne raka. Gruczolakorak odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do grupy placebo (18% vs. 27%;  $p=0,008$ ), z kolei nowotwór o typie histologicznym płaskonabłonkowym odnotowano częściej w grupie z ocenianą interwencją (76% vs. 68%;  $p=0,026$ ).

Porównanie charakterystyki pacjentek włączonych do badania KEYNOTE-826 przedstawiono w Tab. 10. Odsetek pacjentek, które przerwały leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 11.

Tab. 10. Charakterystyka pacjentek z badania KEYNOTE-826 (populacja ITT).

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=308)	Placebo + ChT* ± bewacyzumab (N=309)
Wiek		
mediana (zakres)	51 (25-82)	50 (22-79)
≥65 lat, n (%)	48 (15,6)	52 (16,8)
Rasa, n (%)		
biała	170 (55,2)	190 (61,5)
inna	138 (44,8)	119 (38,5)
Ekspresja PD-L1 z CPS, n (%)		
<1	35 (11,4)	34 (11,0)
1 i <10	115 (37,3)	116 (37,5)
≥1	158 (51,3)	159 (51,5)
Stan sprawności, n (%)†**		
ECOG 0	178 (57,8)	170 (55,0)
ECOG 1	128 (41,6)	139 (45,0)
Stadium choroby w momencie rozpoznania, n (%)		
I	67 (21,8)	58 (18,8)
II	85 (27,6)	93 (30,1)
III	5 (1,6)	8 (2,6)
IIIA	4 (1,3)	8 (2,6)
IIIB	46 (14,9)	42 (13,6)
IVA	7 (2,3)	4 (1,3)
IVB	94 (30,5)	96 (31,1)
Status choroby przy rozpoczęciu badania, n (%)		
z przerzutami	58 (18,8)	64 (20,7)
trwała lub nawracająca z przerzutami odległymi	199 (64,6)	179 (57,9)
trwała lub nawracająca bez odległych przerzutów	51 (16,6)	66 (21,4)
Typ histologiczny, n (%)		
gruczolakorak	56 (18,2)	84 (27,2)
rak gruczolowo-płaskonabłonkowy	15 (4,9)	14 (4,5)
rak płaskonabłonkowy	235 (76,3)	211 (68,3)
Wcześniejsze leczenie, n (%)		
chemioradioterapia i leczenie chirurgiczne	49 (15,9)	56 (18,1)

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=308)	Placebo + ChT* ± bewacyzumab (N=309)
radioterapia i leczenie chirurgiczne	22 (7,1)	23 (7,4)
wyłącznie chemioradioterapia	125 (40,6)	118 (38,2)
wyłącznie radioterapia	31 (10,1)	24 (7,8)
wyłącznie leczenie chirurgiczne	23 (7,5)	24 (7,8)
brak	58 (18,8)	64 (20,7)
Stosowanie bewacyzumabu w trakcie badania, n (%)		
tak	196 (63,6)	193 (62,5)
nie	112 (36,4)	116 (37,5)

CPS - łączny wynik pozytywny, ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

\*\* w grupie pembrolizumabu jeden pacjent (0,3%) miał ECOG równy 2 i jeden pacjent (0,3%) miał niezany wynik statusu sprawności wg ECOG

† wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu klinicznym KEYNOTE-826 zakwalifikowanym do analizy.

Parametr	KEYNOTE-826 (N=617)	
	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=308)	Placebo + ChT* ± bewacyzumab (N=309)
Przerwanie leczenia, n (%)	196 (63,6)	255 (82,5)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja kliniczna choroby	12 (6,1)	22 (7,1)
Progresja radiologiczna choroby	124 (63,3)	181 (58,6)
Odpowiedź całkowita na leczenie	2 (1,0)	1 (0,3)
Zdarzenia niepożądane	38 (19,4)	24 (7,8)
Naruszenie protokołu badania	0 (0,0)	1 (0,3)
Decyzja lekarza	4 (2,0)	4 (1,3)
Wycofanie zgody	15 (7,7)	22 (7,1)
Inne	1 (0,5)	0 (0,0)

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

#### 4.2.1.4.2 Populacja z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej

W Tab. 12 na podstawie danych zamieszczonych w suplemencie do badania KEYNOTE-826 przedstawiono charakterystykę pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej.

Pacjentki z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej stanowiły 89% (548 spośród 617) całej populacji badania. Wyjściowa charakterystyka choroby, określona przez m.in. stadium choroby w momencie rozpoznania, status choroby przy rozpoczęciu badania, czy stan sprawności wg ECOG, w subpopulacji pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 była zrównoważona między grupą z pembrolizumabem a grupą z placebo i podobna do populacji całkowitej ITT badania.

Odsetek pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1, które przerwały leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826 (subpopulacja ITT).

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=273)	Placebo + ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=275)
Wiek		
mediana (zakres)	51 (25-82)	51 (22-78)
$\geq 65$ lat, n (%)	41 (15,0)	46 (16,7)
Rasa, n (%)		
biała	153 (56,0)	172 (62,5)
inna	120 (44,0)	103 (37,5)
Stan sprawności, n (%) <sup>¶</sup> **		
ECOG 0	160 (58,6)	148 (53,8)
ECOG 1	111 (40,7)	127 (46,2)
Stadium choroby w momencie rozpoznania, n (%)		
I	55 (20,1)	48 (17,5)
II	76 (27,8)	85 (30,9)
III	5 (1,8)	7 (2,5)
IIIA	4 (1,5)	7 (2,5)
IIIB	41 (15,0)	37 (13,5)
IVA	6 (2,2)	3 (1,1)
IVB	86 (31,5)	88 (32,0)
Status choroby przy rozpoczęciu badania, n (%)		
z przerzutami	56 (20,5)	59 (21,5)
trwała lub nawracająca z przerzutami odległymi	170 (62,3)	156 (56,7)
trwała lub nawracająca bez odległych przerzutów	47 (17,2)	60 (21,8)
Typ histologiczny, n (%)		
gruczolakorak	47 (17,2)	66 (24,0)
rak gruczolowo-płaskonabłonkowy	13 (4,8)	12 (4,4)
rak płaskonabłonkowy	211 (77,3)	197 (71,6)
Wcześniejsze leczenie, n (%)		
chemioradioterapia i leczenie chirurgiczne	43 (15,8)	48 (17,5)
radioterapia i leczenie chirurgiczne	18 (6,6)	21 (7,6)
wyłącznie chemioradioterapia	112 (41,0)	103 (37,5)
wyłącznie radioterapia	28 (10,3)	21 (7,6)
wyłącznie leczenie chirurgiczne	16 (5,9)	23 (8,4)
brak	56 (20,5)	59 (21,5)
Stosowanie bewacyzumabu w trakcie badania, n (%)		
tak	175 (64,1)	171 (62,2)
nie	98 (35,9)	104 (37,8)

ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*

\* chemioterapia (paklitaksel z cisplatiną lub paklitaksel z karboplatiną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

\*\* w grupie pembrolizumabu jeden pacjent (0,4%) miał ECOG równy 2 i jeden pacjent (0,4%) miał niezany wynik statusu sprawności wg ECOG

¶ wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność

Tab. 13. Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej, którzy przezwali leczenie w badaniu klinicznym KEYNOTE-826 zakwalifikowanym do analizy.

Parametr	KEYNOTE-826, subpopulacja ITT (N=548)	
	Pembrolizumab + ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=273)	Placebo + ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=275)
Przerwanie leczenia, n (%)	169 (61,9)	224 (81,5)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja kliniczna choroby	12 (7,1)	22 (9,8)
Progresja radiologiczna choroby	108 (63,9)	156 (69,6)
Odpowiedź całkowita na leczenie	2 (1,2)	1 (0,4)
Zdarzenia niepożądane	31 (18,3)	21 (9,4)
Naruszenie protokołu badania	0 (0,0)	1 (0,4)
Decyzja lekarza	4 (2,4)	4 (1,8)
Wycofanie zgody	13 (7,7)	19 (8,5)
Inne	1 (0,6)	0 (0,0)

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu KEYNOTE-826 zamieszczono w Tab. 14.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu KEYNOTE-826 było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), która stanowiła odsetek pacjentek z ogólną odpowiedzią na leczenie ocenioną jako całkowita lub częściowa wg. kryteriów RECIST 1.1 (aneks 8.9.2; Tab. 41; Tab. 42; Tab. 43), czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek pacjentów bez progresji choroby (PFS) po 12 miesiącach, PFS na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *Blinded independent central review*) oraz jakość życia.

W ramach punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*) jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30), chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla kobiet z rakiem szyjki macicy *Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer module* (EORTC QLQ-CX24) oraz za pomocą wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D (EQ-VAS, ang. *Visual Analogue Scale*).

Drugorzędowym punktem końcowym PRO była zmiana wyniku QLQ-C30 GHS-QoL (ogólny stan zdrowia/jakość życia; ang. *Global Health Status/Quality of Life*) w stosunku do wartości wyjściowej. Eksploracyjnymi punktami końcowymi PRO były zmiany jakości życia zgłaszane przez pacjentów oceniane za pomocą kwestionariuszy: QLQ C30 (poza GHS-QoL; w tym skala funkcjonowania fizycznego określona jako istotna ze względu na znaczenie funkcjonowania fizycznego dla dobrego samopoczucia pacjentów), EQ-VAS oraz skali objawów EORTC QLQ-CX24.

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) został zaadoptowany w ponad 80 wersjach językowych, w tym w polskiej (EORTC 1995a, Zawisza 2010). Kwestionariusz ten jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby nowotworowej na funkcjonowanie (pięć skal), skale dotyczące objawów choroby (dziewięć skal) oraz ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. *Global Health Status/Quality of Life*, GHS/QoL). Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi, przy czym wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia, z kolei wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby (Osoba 1994, Zawisza 2010). Minimalna istotna różnica (MID - ang. *minimally important difference*) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów (EORTC 2009). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.3.

Kwestionariusz EORTC QLQ-CX24 jest modulem kwestionariusza QLQ-C30 ukierunkowanym na raka szyjki macicy. Kwestionariusz jest narzędziem uniwersalnym, dostosowanym do badania chorych we wszystkich stadiach choroby. Składa się on z 24 pytań, które obejmują objawy związane z samą chorobą, a także przebiegiem leczenia. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów choroby (Greimel 2006). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.4.

EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym stosowanym u osób powyżej 12. roku życia. Składa się on z dwóch części. W pierwszej części oceniany jest stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Na każde pytanie pacjent może udzielić jednej z 5 (w wersji EQ-5D-5L) możliwych odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonywania danych czynności. Druga część kwestionariusza EQ-5D - nazywana EQ-VAS, zawiera wizualną skalę analogową (*Visual Analogue Scale*, VAS), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) (EQ-5D 2021). W badaniu KEYNOTE-826 oceniano pogorszenie lub poprawę jakości życia w oparciu o zmiany o co najmniej 7 punktów w odniesieniu do wartości wyjściowych kwestionariusza EQ-VAS. Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.5.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu klinicznym KEYNOTE-826 zakwalifikowanym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-826	- przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1	- odsetek pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie (CR/PR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, według oceny badacza; - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, według oceny badacza; - odsetek pacjentek bez progresji choroby (PFS) po 12 miesiącach, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, według oceny badacza; - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, na podstawie niezależ-

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		nej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, <i>Blinded independent central review</i> ); - bezpieczeństwo; - punkty końcowe raportowane przez pacjentek (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i> ), oceniane za pomocą następujących kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-VAS*

\* drugorzędowym punktem końcowym PRO była wyłącznie zmiana wyniku QLQ-C30 GHS-QoL (ogólny stan zdrowia/jakość życia; ang. *Global Health Status/Quality of Life*) w stosunku do wartości wyjściowej; pozostałe PRO stanowiły eksploracyjne punkty końcowe

## 4.3 Analiza skuteczności

### 4.3.1 Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność pembrolizumabu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu 1-wszej linii pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: KEYNOTE-826. Komparatorem w badaniu dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu) była chemioterapia (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu). Schemat chemioterapii stanowił paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną. **Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.**

Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-826 przedstawiono w oparciu o 2 publikacje: Colombo 2021 (główna publikacja z badania) i Monk 2023a (publikacja, w której przedstawiono wyniki jakości życia pacjentek).

Skuteczność schematu pembrolizumab + ChT  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do ChT  $\pm$  bewacyzumab w populacji pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia.

#### 4.3.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-826. OS oceniane było przez badacza.

W Tab. 15 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej (ang. *interim analysis*, data odcięcia 3 maja 2021 r.) z badania KEYNOTE-826 w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  wystąpiło 118 zgonów w grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (43,2%) oraz 154 (56,0%) w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentek stosujących pembrolizumab, tzn. zgon wystąpił u mniej niż połowy pacjentek leczonych pembrolizumabem w horyzoncie czasowym badania. W grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu mediana OS wyniosła 16,3 miesiący. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 36%

w grupie pacjentek leczonych pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81; p<0,001). Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł odpowiednio 53,0% i 41,7%. Wyniki porównania OS w obu grupach leczonych przedstawiono również na Ryc. 2.

Wyniki przeżycia całkowitego były zgodne we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Ryc. 3).

Tab. 15. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS).

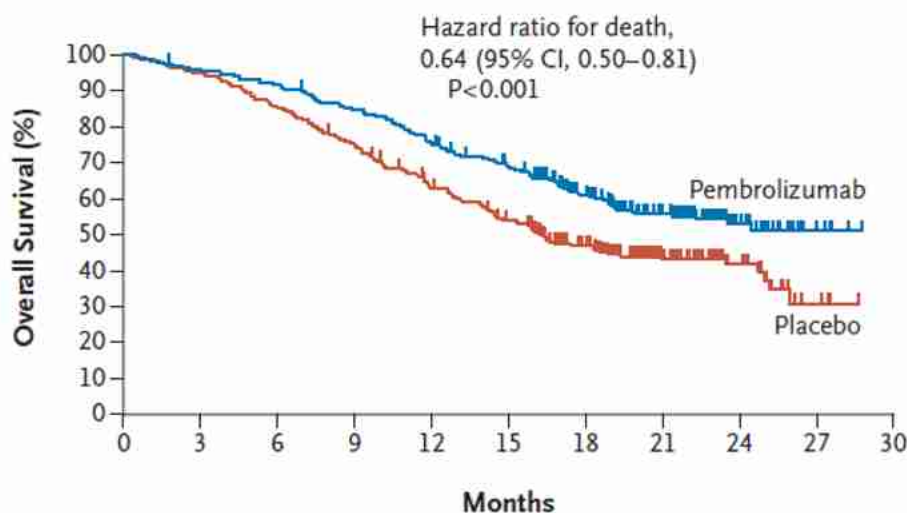
Parametr	KEYNOTE-826	
	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273)	ChT* ± bewacyzumab (N=275)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	17,2 (0,3; 29,4)**	
Zgony, n/N (%)**	118/273 (43,2)	154/275 (56,0)
Mediana OS (95% CI), m-ce	NU (19,8; NU)	16,3 (14,5; 19,4)
HR (95% CI) p-value	HR=0,64 (0,50; 0,81) p<0,001	
24-mies. przeżycie (95% CI), %	53,0 (46,0; 59,4)	41,7 (34,9; 48,2)

ChT - chemioterapia, NU - nie uzyskano

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

\*\* dane uzupełniono na podstawie ChPL dla Keytruda (ChPL Keytruda®)

Ryc. 2. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021).

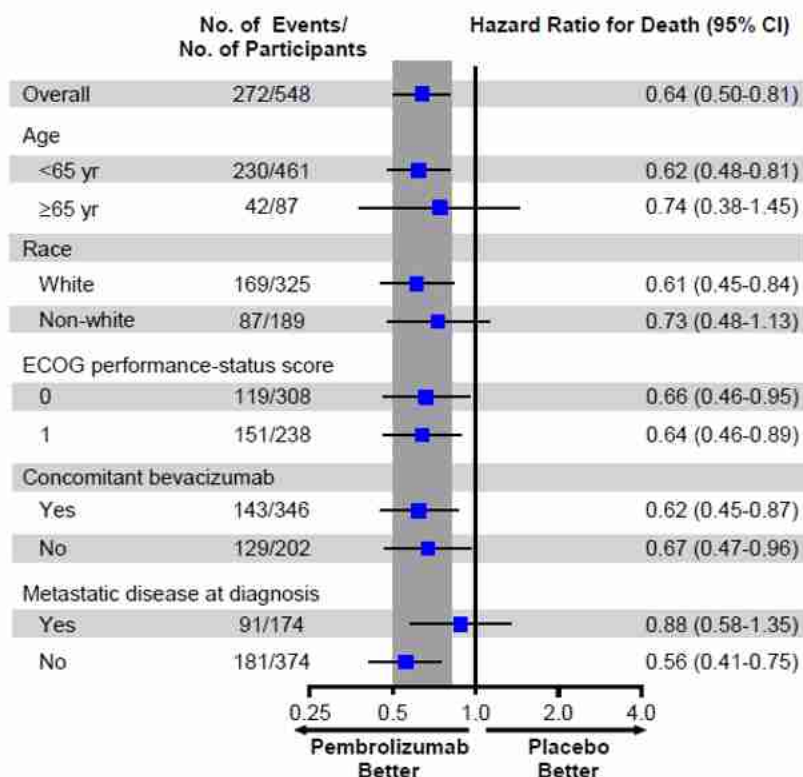


**No. at Risk**

Pembrolizumab	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Placebo	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0



Ryc. 3. Analiza skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021).



#### 4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) było kolejnym pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-826. PFS oceniano wg kryteriów RECIST 1.1 przez badacza oraz na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BICR, *blinded independent central review*). PFS w badaniu zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.

W Tab. 16 przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

W badaniu KEYNOTE-826 w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej mediana PFS według oceny badacza była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i wyniosła 10,4 miesiące (95%CI: 9,7; 12,3) w porównaniu do 8,2 miesiące (95%CI: 6,3; 8,5) w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Leczenie terapią skojarzoną z pembrolizumabem powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 38% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (HR=0,62; 95%CI: 0,50;

0,77;  $p < 0,001$ ). Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł odpowiednio 45,5% i 34,1%. Wyniki porównania PFS w obu grupach leczonych przedstawiono również na Ryc. 4.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby wg oceny badacza były zgodne we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Ryc. 5).

Wyniki analizy PFS wg oceny badacza były zgodne z tymi uzyskanymi na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR). Według BICR mediana PFS była istotnie większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i wyniosła 12,8 miesiący (95%CI: 10,4; 20,6) w porównaniu do 8,3 miesiący (95%CI: 7,7; 9,2) w grupie stosujących wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Leczenie terapią skojarzoną z pembrolizumabem powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 40% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (HR=0,60; 95%CI: 0,48; 0,75).

**Tab. 16. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotnym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).**

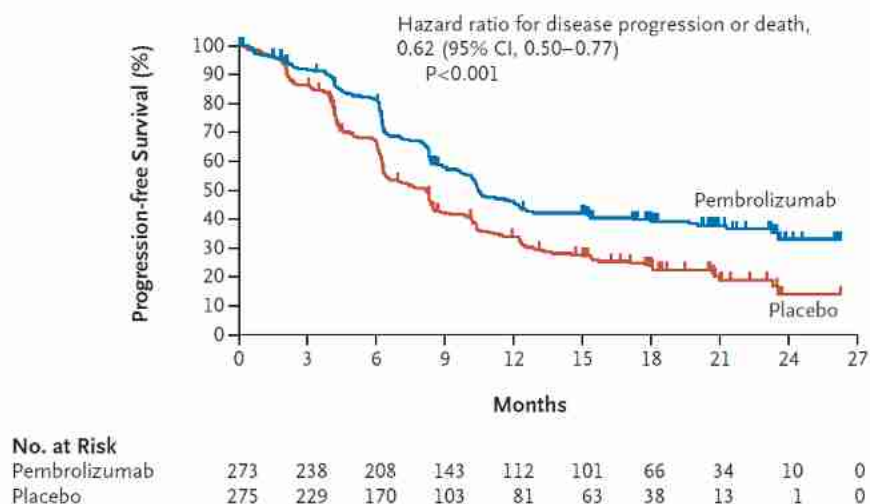
Parametr	KEYNOTE-826	
	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273)	ChT* ± bewacyzumab (N=275)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	17,2 (0,3; 29,4)**	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)**	157/273 (57,5)	198/275 (72,0)
Mediana PFS wg oceny badacza (95% CI), m-ce	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
HR (95% CI) wg oceny badacza p-value	HR=0,62 (0,50; 0,77) p<0,001	
12-mies. przeżycie wolne od progresji choroby (95% CI), %	45,5 (39,2; 51,5)	34,1 (28,3; 40,0)
Mediana PFS wg oceny BICR (95% CI), m-ce	12,8 (10,4; 20,6)	8,3 (7,7; 9,2)
HR (95% CI) wg oceny BICR p-value	HR=0,60 (0,48; 0,75) b.d.	

BICR - niezależna analiza centralna przeprowadzona w warunkach zaślepienia (ang. BICR, *blinded independent central review*)

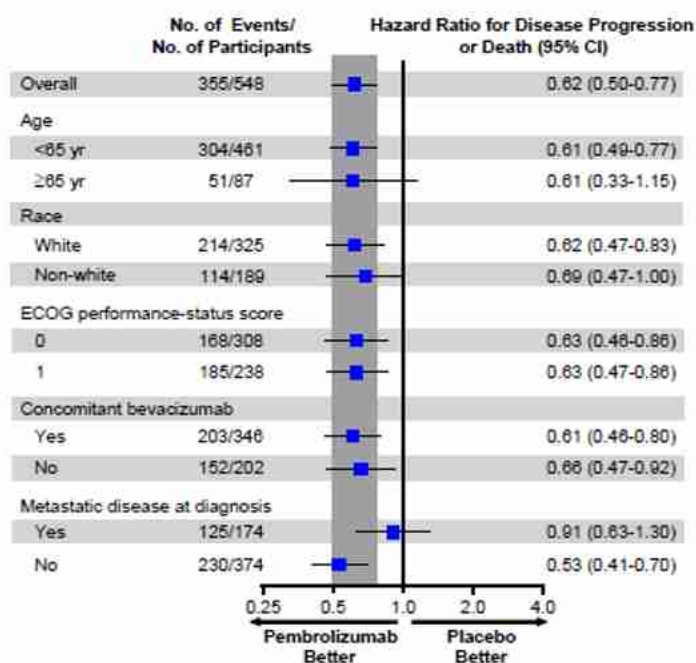
\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

\*\* dane uzupełniono na podstawie ChPL dla Keytruda (ChPL Keytruda®)

Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021).



Ryc. 5. Analiza skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii  $\pm$  bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021).



### 4.3.1.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu KEYNOTE-826 za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza.

W Tab. 17 przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 68,1% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do 50,2% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego z pembrolizumabem w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (RR=1,36; 95%CI: 1,18; 1,57;  $p<0,001$ ).

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 22,7% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i u 13,1% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe podczas leczenia pembrolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,73; 95%CI: 1,19; 2,52;  $p=0,004$ ).

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymujących terapię skojarzoną z pembrolizumabem w porównaniu z leczonymi wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (RR=1,22; 95%CI: 1,00; 1,50;  $p=0,049$ ). Stabilizację choroby (SD) zaobserwowano u 21,2% pacjentek przyjmujących pembrolizumab i u 32,0% pacjentek z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia SD było istotnie statystycznie mniejsze w grupie z pembrolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,66; 95%CI: 0,50; 0,88;  $p=0,005$ ). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby wg RECIST 1.1 było istotnie statystycznie mniejsze w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65;  $p=0,002$ ).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i wyniosła 18,0 miesięcy w porównaniu do 10,4 miesięcy w grupie stosujących wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy odpowiedź na leczenie odnotowano u 20,5% pacjentek leczonych pembrolizumabem w porównaniu do 16,7% pacjentek z grupy kontrolnej. Różnica między analizowanymi grupami w zakresie utrzymującej się przez co najmniej 12 miesięcy odpowiedzi na leczenie nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w Tab. 18 oraz na Ryc. 6.

Tab. 17. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	186	273	68,1	138	275	50,2	1,36 (1,18; 1,57) $p<0,001$	0,18 (0,10; 0,26) $p<0,001$
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	62	273	22,7	36	275	13,1	1,73 (1,19; 2,52) $p=0,004$	0,10 (0,03; 0,16) $p=0,003$
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	124	273	45,4	102	275	37,1	1,22 (1,00; 1,50) $p=0,049$	0,08 (0,00; 0,17) $p=0,047$

Stabilizacja choroby (SD)	58	273	21,2	88	275	32,0	0,66 (0,50; 0,88) p=0,005	-0,11 (-0,18; -0,03) p=0,004
Progresja choroby (PD)	9	273	3,3	29	275	10,5	0,31 (0,15; 0,65) p=0,002	-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,001
Odpowiedź niepodlegająca ocenie†	1	273	0,4	2	275	0,7	0,50 (0,05; 5,52) p=0,575	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,566
Nie oceniono‡	19	273	7,0	18	275	6,5	1,06 (0,57; 1,98) p=0,847	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,847

ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

† Pacjenci, u których wykonano  $\geq 1$  ocenę obrazową po rozpoczęciu leczenia, z których żadna nie mogła być oceniona pod kątem odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1

‡ Pacjenci, u których nie wykonano żadnej oceny obrazowej po rozpoczęciu leczenia

Tab. 18. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii w  $\pm$  bewacyzumab populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej: czas trwania odpowiedzi na leczenie.

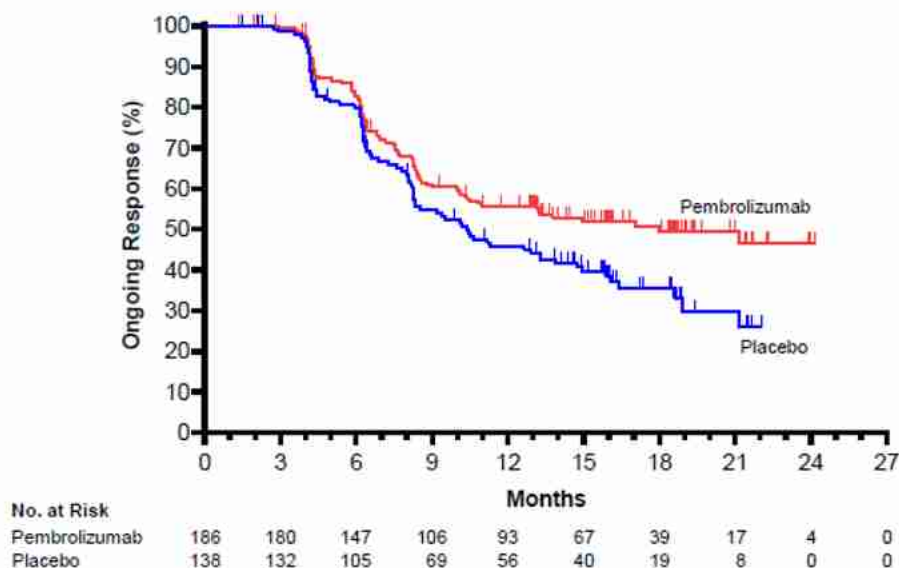
Parametr	KEYNOTE-826	
	Pembrolizumab + ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=273)	ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=275)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres), m-ce**	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)
Odpowiedź utrzymująca się przez $\geq 12$ miesięcy, n (%)**	56/273 (20,5)	46/275 (16,7)
RR (95% CI) p-value	1,23 (0,86; 1,74) p=0,256	
RD (95% CI) p-value	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,255	

ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

\*\* dane uzupełniono na podstawie ChPL dla Keytruda (ChPL Keytruda®)

Ryc. 6. Analiza czasu trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021).



#### 4.3.1.4 Jakość życia

W publikacji z badania KEYNOTE-826 (Monk 2023a) dostępne były wyniki oceny jakości życia podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu z chemioterapią ± bewacyzumab w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i przeszli co najmniej jedną ocenę PRO (ang. *patient-reported outcomes*) po rozpoczęciu badania. Wyniki analizy odnoszące się do oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Określonym w protokole drugorzędowym punktem końcowym PRO była zmiana wyniku QLQ-C30 GHS-QoL (ogólny stan zdrowia/jakość życia; ang. *Global Health Status/Quality of Life*) w stosunku do wartości wyjściowej. Eksploracyjnymi punktami końcowymi PRO były zmiany jakości życia zgłaszane przez pacjentek oceniane za pomocą kwestionariuszy QLQ C30 (poza GHS-QoL; w tym skala funkcjonowania fizycznego określona jako istotna ze względu na znaczenie funkcjonowania fizycznego dla dobrego samopoczucia pacjentów), EQ-5D-5L (w tym VAS) oraz skali objawów EORTC QLQ-CX24.

Wszystkie kwestionariusze zostały wypełnione przez pacjentki przed rozpoczęciem leczenia w 1. dniu cykli 1-14, a następnie co drugi cykl, po zakończeniu leczenia (tj. punkt czasowy, w którym pacjenci przegrali całe badane leczenie) oraz podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa (tj. 30 dni po ostatniej dawce badanego leku).

##### 4.3.1.4.1 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30

W badaniu KEYNOTE-826 oceniano jakość życia pacjentek za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi, przy czym wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia, z kolei wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby. Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EORTC QLQ-C30 opisano w podrozdziale 4.2.1.5, kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.3.

W Tab. 19 przedstawiono wyniki jakości życia oceniane wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

Początkowa średnia wartość ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL), mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła 63,0 (SD=23,3) w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i 66,3 (SD=21,9) w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. W 30. tygodniu leczenia średnia zmiana stanu zdrowia/jakości życia (GSH/QoL) względem poziomu wyjściowego wyniosła 0,6 punktów w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do -0,8 punktów w grupie kontrolnej. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie średniej zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL między dwiema analizowanymi grupami (MD=1,40; 95%CI: -2,92; 5,72; p=0,53). Wyniki porównania ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w obu grupach leczonych przedstawiono również na Ryc. 7.

Średnie wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania społecznego i poznawczego zmniejszyły się w obu badanych grupach w 30. tygodniu badania w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku leczenia. Z kolei wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania emocjonalnego uległy poprawie w obu analizowanych grupach. Szczegóły przedstawiono na Ryc. 8. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie średniej zmiany jakości życia dotyczącej funkcjonowania fizycznego, mierzonej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku badania (MD=-1,90; 9%CI: -5,07; 1,27; p=0,24).

Tab. 19. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) i funkcjonowania fizycznego.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273)			ChT* ± bewacyzumab (N=275)			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
<b>QLQ-C30 GHS/QoL</b>							
Wynik na początku badania	63,0	22,7	246	66,2	22,0	253	-3,20 (-7,12; 0,72) p=0,11
Wynik w 30. tyg. badania	67,4	20,8	180	69,1	18,0	145	-1,70 (-5,92; 2,52) p=0,43
Zmiana wyniku w 30. tyg. w odniesieniu do początku badania	0,6†	24,1‡	256	-0,8†	26,1‡	263	1,40 (-2,92; 5,72) p=0,53
<b>QLQ-C30 funkcjonowanie fizyczne</b>							
Wynik na początku badania	76,9	22,3	246	76,8	21,5	253	0,10 (-3,75; 3,95) p=0,96
Wynik w 30. tyg. badania	73,2	23,4	180	76,1	19,5	145	-2,90 (-7,56; 1,76) p=0,22
Zmiana wyniku w 30. tyg. w odniesieniu do początku badania	-7,7	7,2	256	-5,8	25,2	263	-1,90 (-5,07; 1,27) p=0,24

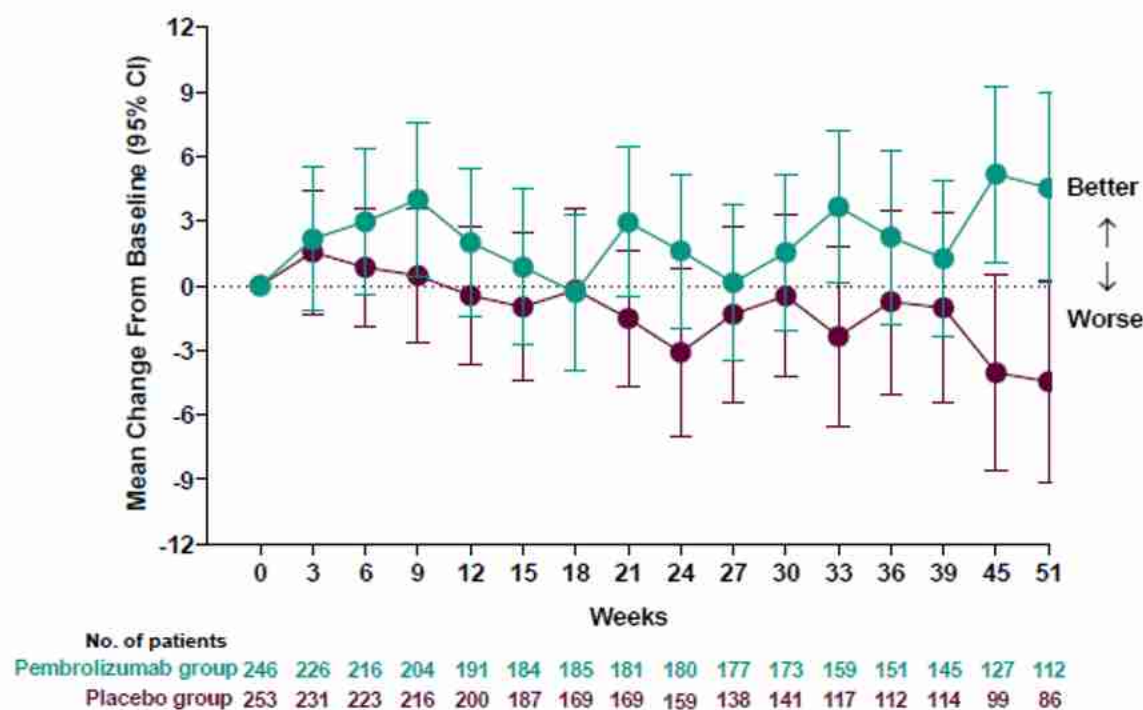
\* ChT - chemioterapia

† średni wynik wyznaczony metodą najmniejszych kwadratów

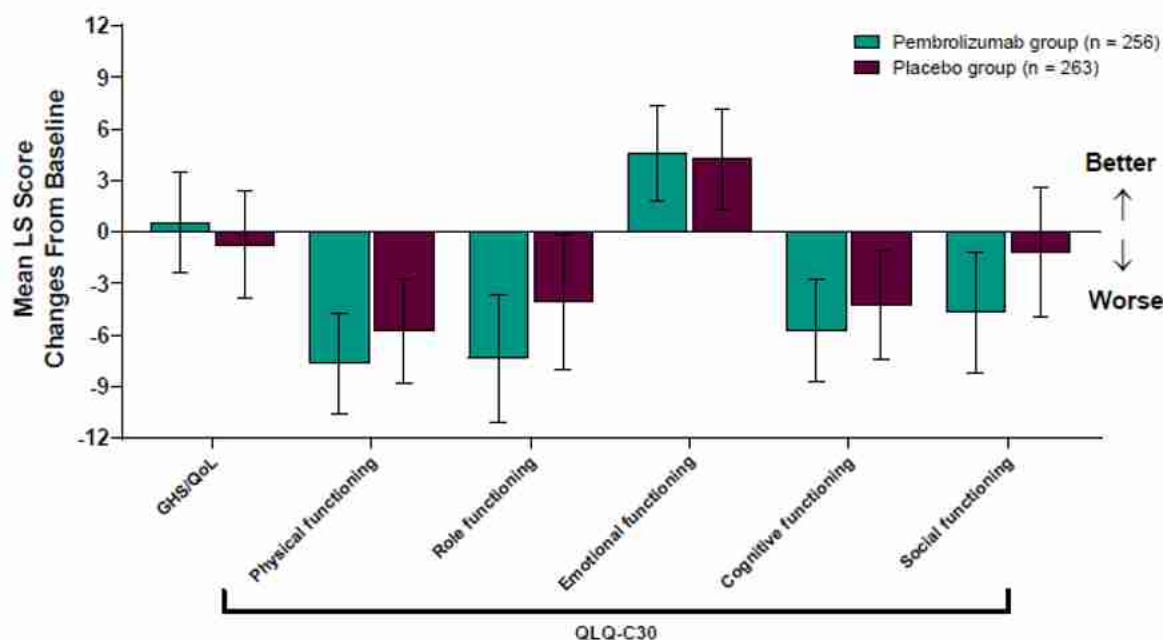
‡ obliczenia własne

Ryc. 7. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1

w tkance nowotworowej w kolejnych tygodniach leczenia w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a).



Ryc. 8. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) oraz funkcjonowania wg kwestionariusza QLQ-C30 w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a).



#### 4.3.1.4.2 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-CX24

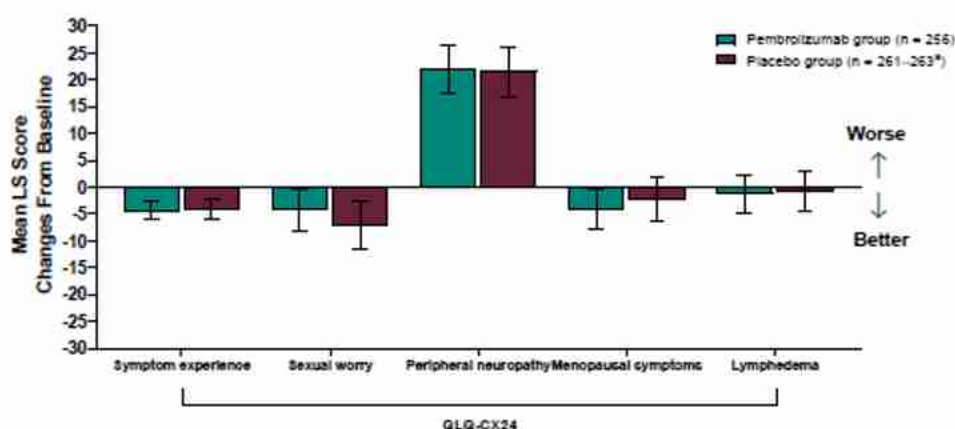
W badaniu KEYNOTE-826 jakość życia oceniano również za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-CX24, ukierunkowanego na raka szyjki macicy. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie



objawów choroby. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EORTC QLQ-CX24 opisano w podrozdziale 4.2.1.5, kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.4.

Średnie zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-CX24 w 30. tygodniu badania w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku leczenia przedstawiono na Ryc. 9. Średnie wyniki w większości podskal kwestionariusza EORTC QLQ-CX24 uległy zmniejszeniu (co wskazuje na poprawę w zakresie objawów choroby) lub pozostały niezmiennie między początkiem badania a 30. tygodniem zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jak i w grupie leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Wyjątek stanowił wynik QLQ-CX24 dla neuropatii obwodowej, który wzrósł od wartości początkowej w obu analizowanych grupach.

Ryc. 9. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-CX24 w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku badania w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a).



#### 4.3.1.4.3 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ-VAS

W badaniu KEYNOTE-826 jakość życia oceniano również za pomocą kwestionariusza EQ-VAS. W badaniu KEYNOTE-826 oceniano pogorszenie lub poprawę jakości życia, zdefiniowane jako zmiany o co najmniej 7 punktów w odniesieniu do wartości wyjściowych kwestionariusza EQ-VAS. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EQ-VAS opisano w podrozdziale 4.2.1.5, kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.5.

W Tab. 20 przedstawiono wyniki jakości życia oceniane wg kwestionariusza EQ-VAS w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

Początkowa średnia wartość jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-VAS wyniosła 70,8 (SD=20,8) w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i 71,8 (SD=20,1) w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. W 30. tygodniu leczenia średnia zmiana jakości życia względem poziomu wyjściowego wyniosła 0,4 punkta w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do -1,3 punkta w grupie kontrolnej. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie średniej zmiany jakości życia mierzonej za pomocą

kwestionariusza EQ-VAS między dwiema analizowanymi grupami (MD=1,70; 95%CI: -2,05; 5,45; p=0,37). Wyniki porównania jakości życia w obu grupach leczonych przedstawiono również na Ryc. 10 i Ryc. 11.

Dodatkowo warto podkreślić, że wyniki w całej populacji badania (niezależnie od ekspresji PD-L1) wskazały, że czas do pogorszenia wyniku w skali EQ-VAS był dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie z placebo (12-miesięczna ocena pacjentek bez pogorszenia jakości życia: 58,2% vs. 44,8%; HR=0,75; 95% CI, 0,58; 0,97). W ciągu 30 tygodni obserwacji więcej pacjentek otrzymujących pembrolizumab miało poprawę lub stabilizację wyników EQ-VAS, w odniesieniu do pacjentek otrzymujących SoC (78,3% vs. 71,7%).

Tab. 20. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej: średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-VAS.

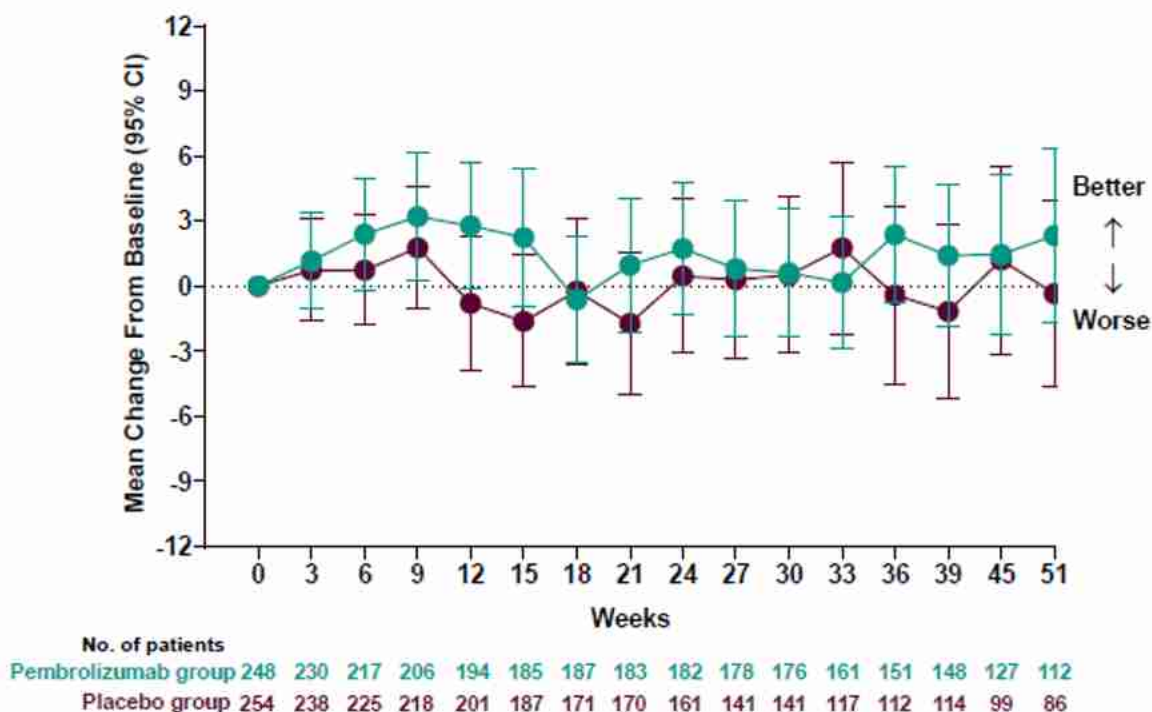
Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273)			ChT* ± bewacyzumab (N=275)			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
Wynik na początku badania	70,8	20,8	248	71,8	20,1	254	-1,00 (-4,58; 2,58) p=0,58
Wynik w 30. tyg. badania	74,6	19,3	181	75,3	17,5	145	-0,70 (-4,70; 3,30) p=0,73
Zmiana wyniku w 30. tyg. w odniesieniu do początku badania	0,4†	21,2‡	256	-1,3	22,4‡	264	1,70 (-2,05; 5,45) p=0,37

\* ChT - chemioterapia

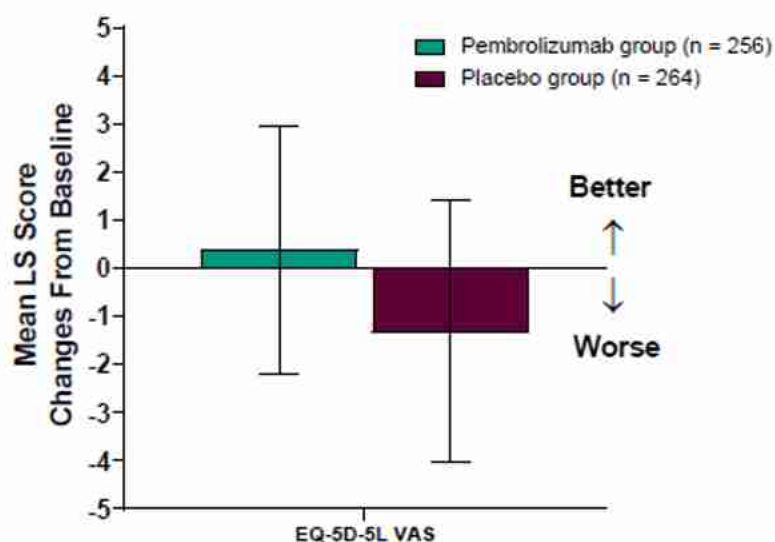
† średni wynik wyznaczony metodą najmniejszych kwadratów

‡ obliczenia własne

Ryc. 10. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej w kolejnych tygodniach leczenia w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a).



Ryc. 11. Średnia (wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, LS, ang. *least square mean*) zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku badania w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a).





### 4.3.2 Długoterminowa skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie)

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez, pochodzą z badania KEYNOTE-826. Schemat chemioterapii stanowił paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną.

Wyniki zaprezentowane poniżej pochodzą z finalnej analizy wyników z badania KEYNOTE-826, obejmującej całkowity, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesiący). Dane dla przedłużonej obserwacji pacjentek z badania KEYNOTE-826 przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Monk 2023b, publikacji Monk 2023c oraz ██████████ Wyniki długoterminowej skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

#### 4.3.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

W Tab. 21 przedstawiono długoterminowe wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

Wyniki finalnej analizy z badania KEYNOTE-826 w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ , wskazały na redukcję ryzyka zgonu wynoszącą 40% w grupie pacjentek leczonych pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (HR=0,60; 95%CI: 0,49; 0,74;  $p<0,001$ ). Mediana OS w grupie pacjentek stosujących pembrolizumab wyniosła 28,6 miesiący w porównaniu do 16,5 miesiący w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł odpowiednio 53,5% i 39,4%.

Tab. 21. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii  $\pm$  bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS).

Parametr	KEYNOTE-826	
	Pembrolizumab + ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=273)	ChT* $\pm$ bewacyzumab (N=275)
Mediana obserwacji, m-ce	39,1 (32,1; 46,5)	
Zgony, n/N (%)**	153/273 (56,0)	201/275 (73,1)
Mediana OS (95% CI), m-ce	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
HR (95% CI) p-value	HR=0,60 (0,49; 0,74) p<0,001	
12-mies. przeżycie, %	75,5	63,2
24-mies. przeżycie, %	53,5	39,4

Parametr	KEYNOTE-826	
	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273)	ChT* ± bewacyzumab (N=275)

ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną

#### 4.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W Tab. 29 Tab. 21 przedstawiono długoterminowe wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826.

Wyniki finalnej analizy z badania KEYNOTE-826 w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ , wskazały na redukcję ryzyka zgonu lub progresji choroby wynoszącą 42% w grupie pacjentek leczonych pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (HR=0,58; 95%CI: 0,47; 0,71;  $p < 0,001$ ). Mediana PFS w grupie pacjentek stosujących pembrolizumab wyniosła 10,5 miesięcy w porównaniu do 8,2 miesięcy w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% i 33,7%.

Tab. 22. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Parametr	KEYNOTE-826	
	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273)	ChT* ± bewacyzumab (N=275)
Mediana obserwacji, m-ce	39,1 (32,1; 46,5)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	171/273 (62,6)	220/275 (80,0)
Mediana PFS wg oceny badacza, m-ce	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
HR (95% CI) p-value	HR=0,58 (0,47; 0,71) p<0,001	
12-mies. przeżycie wolne od progresji choroby, %	45,6	33,7
24-mies. przeżycie wolne od progresji choroby, %	35,9	18,8

ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną

#### 4.3.2.3 Odpowiedź na leczenie

W Tab. 23 Tab. 17 przedstawiono długoterminowe wyniki analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826. Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu KEYNOTE-826 za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 68,5% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do 50,9% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego z pembrolizumabem w porównaniu z leczeniem wyłącznie

chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (RR=1,35; 95%CI: 1,17; 1,55; p<0,001).

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 25,6% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i u 14,5% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe podczas leczenia pembrolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,76; 95%CI: 1,24; 2,50; p=0,002).

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono u 42,9% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i u 36,4% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami w zakresie PR (RR=1,18; 95%CI: 0,96; 1,45; p=0,121). Stabilizację choroby (SD) zaobserwowano u 20,9% pacjentek przyjmujących pembrolizumab i u 31,3% pacjentek z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia SD było istotnie statystycznie mniejsze w grupie z pembrolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,67; 95%CI: 0,50; 0,89; p=0,006). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby wg RECIST 1.1 było istotnie statystycznie mniejsze w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; p=0,002).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i wyniosła 19,2 miesiące w porównaniu do 10,4 miesiące w grupie stosujących wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

Tab. 23. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	187	273	68,5	140	275	50,9	1,35 (1,17; 1,55) p<0,001	0,18 (0,10; 0,26) p<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	70	273	25,6	40	275	14,5	1,76 (1,24; 2,50) p=0,002	0,11 (0,04; 0,18) p=0,001
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	117	273	42,9	100	275	36,4	1,18 (0,96; 1,45) p=0,121	0,06 (-0,02; 0,15) p=0,119
Stabilizacja choroby (SD)	57	273	20,9	86	275	31,3	0,67 (0,50; 0,89) p=0,006	-0,10 (-0,18; -0,03) p=0,005
Progresja choroby (PD)	9	273	3,3	29	275	10,5	0,31 (0,15; 0,65) p=0,002	-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,001
Odpowiedź niepodlegająca ocenie†	1	273	0,4	2	275	0,7	0,50 (0,05; 5,52) p=0,575	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,566
Nie oceniono‡	19	273	7,0	18	275	6,5	1,06 (0,57; 1,98) p=0,847	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,847

ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

† Pacjenci, u których wykonano  $\geq 1$  ocenę obrazową po rozpoczęciu leczenia, z których żadna nie mogła być oceniona pod kątem odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1

‡ Pacjenci, u których nie wykonano żadnej oceny obrazowej po rozpoczęciu leczenia

#### 4.3.2.4 Analiza skuteczności w subpopulacji pacjentów w zależności od stosowania bewacyzumabu

W badaniu KEYNOTE-826 przeprowadzono analizę skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w zależności od stosowania bewacyzumabu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4.4 Analiza bezpieczeństwa

### 4.4.1 Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo pembrolizumabu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: KEYNOTE-826. Komparatorem w badaniu dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu) była chemioterapia (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu). Schemat chemioterapii stanowił paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badania KEYNOTE-826 tj. dla pacjentek z rakiem szyjki macicy niezależnie od ekspresji PD-L1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej stanowili 89% populacji badania). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w rozszerzonej populacji z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ . Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 10,0 miesiący (zakres: 0,0; 26,9) w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i 7,7 miesiąca (zakres: 0,0; 27,4) w grupie leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

#### 4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 28 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa leczenia skojarzonego pembrolizumabem i chemioterapią ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w obu analizowanych grupach) w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 99,3% pacjentek z grupy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu), w tym 81,8% doświadczyło zdarzeń 3.-5. Stopnia. Wśród chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu) jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych doświadczyło 99,4% pacjentek, a 75,1% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do całkowitego przerwania leczenia czy prowadzącego do zgonu. Leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia (RR=1,09; 95%CI: 1,00; 1,18; p=0,045), zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym (RR=1,41; 95%CI: 1,12; 1,79; p=0,004).

Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane ogółem.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	305	307	99,3	307	309	99,4	1,00 (0,99; 1,01) p=0,995	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,995	-
AE 3.-5. stopnia	251†	307	81,8	232§	309	75,1	1,09 (1,00; 1,18) p=0,045	0,07 (0,00; 0,13) p=0,043	14,97 NNT (7,60; 491,87) NNT
Ciężkie AE**	153	307	49,8	131	309	42,4	1,18 (0,99; 1,40) p=0,065	0,07 (0,00; 0,15) p=0,063	-
AE prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym	115	307	37,5	82	309	26,5	1,41 (1,12; 1,79) p=0,004	0,11 (0,04; 0,18) p=0,003	9,16 NNT (5,48; 27,75) NNT
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia†	18	307	5,9	15	309	4,9	1,21 (0,62; 2,35) p=0,579	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,578	-
AE prowadzące do zgonu‡	14	307	4,6	14	309	4,5	1,01 (0,49; 2,08) p=0,986	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,986	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

\*\* ciężkimi AE, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów była gorączka neutropeniczna (odpowiednio u 6,8% i 4,2% pacjentów) oraz zakażenie dróg moczowych (odpowiednio u 5,2% i 5,8% pacjentów)

† wszystkimi produktami leczniczymi analizowanymi w badaniu

‡ spośród nich 2 AE (0,7%) w grupie pembrolizumabu i 4 zdarzenia (1,3%) w grupie kontrolnej zostały uznane przez badacza za związane z jakimkolwiek badanym lekiem

§ Maksymalny stopień to stopień 3. u 167 pacjentów (54,4%), stopień 4. u 70 pacjentów (22,8%) i stopień 5. u 14 pacjentów (4,6%)

§ Maksymalny stopień to stopień 3. u 176 pacjentów (57,0%), stopień 4. u 42 pacjentów (13,6%) i stopień 5. u 14 pacjentów (4,5%)

#### 4.4.1.2 Częste zdarzenia niepożądane

W Tab. 29 zestawiono częste zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny tj. zarejestrowane u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem i chemioterapią oraz w grupie leczonych wyłącznie che-

mioterapią (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w obu analizowanych grupach) należały: anemia, łysienie i nudności. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, neutropenia i nadciśnienie.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą SoC w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny, odnotowanych u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup.

Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Anemia dowolnego stopnia	188	307	61,2	165	309	53,4	1,15 (1,00; 1,32) p=0,050	0,08 (0,00; 0,16) p=0,048	-
Anemia 3.-5. stopnia	93	307	30,3	83	309	26,9	1,13 (0,88; 1,45) p=0,346	0,03 (-0,04; 0,11) p=0,345	-
Łysienie dowolnego stopnia	173	307	56,4	179	309	57,9	0,97 (0,85; 1,12) p=0,693	-0,02 (-0,09; 0,06) p=0,692	-
Łysienie 3.-5. stopnia	0	307	0,0	0	309	0,0	-	-	-
Nudności dowolnego stopnia	122	307	39,7	135	309	43,7	0,91 (0,75; 1,10) p=0,321	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,320	-
Nudności 3.-5. stopnia	6	307	2,0	5	309	1,6	1,21 (0,37; 3,92) p=0,753	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,753	-
Biegunka dowolnego stopnia	109	307	35,5	92	309	29,8	1,19 (0,95; 1,50) p=0,130	0,06 (-0,02; 0,13) p=0,129	-
Biegunka 3.-5. stopnia	6	307	2,0	8	309	2,6	0,75 (0,27; 2,15) p=0,599	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,597	-
Zmęczenie dowolnego stopnia	88	307	28,7	84	309	27,2	1,05 (0,82; 1,36) p=0,682	0,01 (-0,06; 0,09) p=0,682	-
Zmęczenie 3.-5. stopnia	11	307	3,6	14	309	4,5	0,79 (0,36; 1,71) p=0,552	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,551	-
Zaparcia dowolnego stopnia	87	307	28,3	102	309	33,0	0,86 (0,68; 1,09) p=0,210	-0,05 (-0,12; 0,03) p=0,208	-
Zaparcia 3.-5. stopnia	1	307	0,3	3	309	1,0	0,34 (0,04; 3,21) p=0,343	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,318	-
Ból stawów dowolnego stopnia	82	307	26,7	80	309	25,9	1,03 (0,79; 1,34) p=0,817	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,817	-
Ból stawów 3.-5. stopnia	2	307	0,7	4	309	1,3	0,50 (0,09; 2,73) p=0,426	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,416	-

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Neuropatia obwodowa dowolnego stopnia	81	307	26,4	79	309	25,6	1,03 (0,79; 1,35) p=0,817	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,817	-
Neuropatia obwodowa 3.-5. stopnia	8	307	2,6	9	309	2,9	0,89 (0,35; 2,29) p=0,816	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,816	-
Wymioty dowolnego stopnia	81	307	26,4	84	309	27,2	0,97 (0,75; 1,26) p=0,823	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,823	-
Wymioty 3.-5. stopnia	8	307	2,6	6	309	1,9	1,34 (0,47; 3,82) p=0,582	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,580	-
Nadciśnienie dowolnego stopnia	74	307	24,1	71	309	23,0	1,05 (0,79; 1,39) p=0,742	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,742	-
Nadciśnienie 3.-5. stopnia	29	307	9,4	33	309	10,7	0,88 (0,55; 1,42) p=0,611	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,611	-
Zakażenie dróg moczowych dowolnego stopnia	73	307	23,8	80	309	25,9	0,92 (0,70; 1,21) p=0,544	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,544	-
Zakażenie dróg moczowych 3.-5. stopnia	27	307	8,8	25	309	8,1	1,09 (0,65; 1,83) p=0,753	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,753	-
Neutropenia dowolnego stopnia	72	307	23,5	60	309	19,4	1,21 (0,89; 1,64) p=0,224	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,222	-
Neutropenia 3.-5. stopnia	38	307	12,4	30	309	9,7	1,27 (0,81; 2,00) p=0,292	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,290	-
Obwodowa neuropatia czuciowa dowolnego stopnia	71	307	23,1	79	309	25,6	0,90 (0,68; 1,20) p=0,481	-0,02 (-0,09; 0,04) p=0,480	-
Obwodowa neuropatia czuciowa 3.-5. stopnia	3	307	1,0	6	309	1,9	0,50 (0,13; 1,99) p=0,328	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,318	-
Oslabienie dowolnego stopnia	63	307	20,5	66	309	21,4	0,96 (0,71; 1,31) p=0,798	-0,01 (-0,07; 0,06) p=0,798	-
Oslabienie 3.-5. stopnia	11	307	3,6	5	309	1,6	2,21 (0,78; 6,30) p=0,136	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,125	-
Małopłytkowość dowolnego stopnia	61	307	19,9	62	309	20,1	0,99 (0,72; 1,36) p=0,952	0,00 (-0,07; 0,06) p=0,952	-
Małopłytkowość 3.-5. stopnia	23	307	7,5	14	309	4,5	1,65 (0,87; 3,15) p=0,127	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,122	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

† zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie, gdy pacjenci otrzymywali badane leki lub w ciągu 30 dni po zakończeniu okresu leczenia (lub, w przypadku poważnych zdarzeń, w ciągu 90 dni po zakończeniu leczenia lub w ciągu 30 dni, jeśli pacjent rozpoczął nowe leczenie przeciwnowotworowe)

#### 4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 30 zestawiono zdarzenia niepożądane związane z którymkolwiek przyjmowanym produktem leczniczym, występujące z częstością  $\geq 10\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia związanych z leczeniem, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem i chemioterapią oraz w grupie leczonych wyłącznie chemioterapią (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w obu analizowanych grupach), należały: łysienie, anemia i nudności. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą SoC w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych u co najmniej 10% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup. Leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=2,09; 95%CI: 1,33; 3,28; p=0,001), białkomoczu dowolnego stopnia (RR=1,74; 95%CI: 1,05; 2,87; p=0,030), zmniejszenia liczby białych krwinek dowolnego stopnia (RR=1,77; 95%CI: 1,06; 2,96; p=0,028).

Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii  $\pm$  bewacyzumab: zdarzenia niepożądane związane z którymkolwiek przyjmowanym produktem leczniczym u  $\geq 10\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup<sup>†</sup>.

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Pembrolizumab + ChT* $\pm$ bewacyzumab			ChT* $\pm$ bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	N	N	%			
Jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia	298	307	97,1	300	309	97,1	1,00 (0,97; 1,03) p=0,989	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,989	-
Jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia	210 ‡	307	68,4	198 §	309	64,1	1,07 (0,95; 1,20) p=0,257	0,04 (-0,03; 0,12) p=0,256	-
Łysienie dowolnego stopnia	171	307	55,7	172	309	55,7	1,00 (0,87; 1,15) p=0,993	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,993	-
Łysienie 3.-5. stopnia	0	307	0,0	0	309	0,0	-	-	-
Anemia dowolnego stopnia	149	307	48,5	132	309	42,7	1,14 (0,96; 1,35) p=0,148	0,06 (-0,02; 0,14) p=0,147	-
Anemia 3.-5. stopnia	76	307	24,8	65	309	21,0	1,18 (0,88; 1,57) p=0,273	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,271	-
Nudności dowolnego stopnia	104	307	33,9	120	309	38,8	0,87 (0,71; 1,08) p=0,202	-0,05 (-0,13; 0,03) p=0,200	-
Nudności 3.-5. stopnia	3	307	1,0	4	309	1,3	0,75 (0,17; 3,34) p=0,711	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,710	-
Biegunka dowolnego stopnia	76	307	24,8	58	309	18,8	1,32 (0,97; 1,79) p=0,073	0,06 (-0,01; 0,12) p=0,071	-

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	N	N	%			
Biegunka 3.-5. stopnia	5	307	1,6	5	309	1,6	1,01 (0,29; 3,44) p=0,992	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,992	-
Neuropatia obwodowa dowolnego stopnia	75	307	24,4	76	309	24,6	0,99 (0,75; 1,31) p=0,962	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,962	-
Neuropatia obwodowa 3.-5. stopnia	8	307	2,6	9	309	2,9	0,89 (0,35; 2,29) p=0,816	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,816	-
Zmęczenie dowolnego stopnia	70	307	22,8	77	309	24,9	0,92 (0,69; 1,21) p=0,538	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,537	-
Zmęczenie 3.-5. stopnia	8	307	2,6	13	309	4,2	0,62 (0,26; 1,47) p=0,279	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,273	-
Obwodowa neuropatia czuciowa dowolnego stopnia	69	307	22,5	78	309	25,2	0,89 (0,67; 1,18) p=0,421	-0,03 (-0,09; 0,04) p=0,420	-
Obwodowa neuropatia czuciowa 3.-5. stopnia	3	307	1,0	6	309	1,9	0,50 (0,13; 1,99) p=0,328	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,318	-
Neutropenia dowolnego stopnia	68	307	22,1	57	309	18,4	1,20 (0,88; 1,64) p=0,254	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,253	-
Neutropenia 3.-5. stopnia	37	307	12,1	29	309	9,4	1,28 (0,81; 2,03) p=0,286	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,284	-
Wymioty dowolnego stopnia	63	307	20,5	66	309	21,4	0,96 (0,71; 1,31) p=0,798	-0,01 (-0,07; 0,06) p=0,798	-
Wymioty 3.-5. stopnia	5	307	1,6	3	309	1,0	1,68 (0,40; 6,96) p=0,476	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,471	-
Zmniejszenie liczby neutrofilów dowolnego stopnia	56	307	18,2	47	309	15,2	1,20 (0,84; 1,71) p=0,315	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,313	-
Zmniejszenie liczby neutrofilów 3.-5. stopnia	40	307	13,0	26	309	8,4	1,55 (0,97; 2,47) p=0,067	0,05 (0,00; 0,09) p=0,063	-
Małopłytkowość dowolnego stopnia	55	307	17,9	58	309	18,8	0,95 (0,68; 1,33) p=0,784	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,784	-
Małopłytkowość 3.-5. stopnia	21	307	6,8	12	309	3,9	1,76 (0,88; 3,52) p=0,109	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,103	-
Nadciśnienie dowolnego stopnia	54	307	17,6	55	309	17,8	0,99 (0,70; 1,39) p=0,946	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,946	-
Nadciśnienie 3.-5. stopnia	20	307	6,5	23	309	7,4	0,88 (0,49; 1,56) p=0,651	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,651	-
Ból stawów dowolnego stopnia	53	307	17,3	57	309	18,4	0,94 (0,67; 1,31) p=0,702	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,701	-



Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	N	N	%			
Ból stawów 3.-5. stopnia	1	307	0,3	3	309	1,0	0,34 (0,04; 3,21) p=0,343	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,318	-
Ból mięśni dowolnego stopnia	53	307	17,3	53	309	17,2	1,01 (0,71; 1,42) p=0,971	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,971	-
Ból mięśni 3.-5. stopnia	2	307	0,7	3	309	1,0	0,67 (0,11; 3,99) p=0,661	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,658	-
Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia	52	307	16,9	25	309	8,1	2,09 (1,33; 3,28) p=0,001	0,09 (0,04; 0,14) p=0,001	11,30 NNT (7,13; 27,28) NNT
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	3	307	1,0	1	309	0,3	3,02 (0,32; 28,87) p=0,337	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,313	-
Oslabienie dowolnego stopnia	51	307	16,6	56	309	18,1	0,92 (0,65; 1,29) p=0,621	-0,02 (-0,07; 0,04) p=0,621	-
Oslabienie 3.-5. stopnia	5	307	1,6	4	309	1,3	1,26 (0,34; 4,64) p=0,730	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,730	-
Zaparcia dowolnego stopnia	49	307	16,0	49	309	15,9	1,01 (0,70; 1,45) p=0,972	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,972	-
Zaparcia 3.-5. stopnia	1	307	0,3	1	309	0,3	1,01 (0,06; 16,02) p=0,996	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,996	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi dowolnego stopnia	49	307	16,0	40	309	12,9	1,23 (0,84; 1,81) p=0,288	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,287	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi 3.-5. stopnia	21	307	6,8	14	309	4,5	1,51 (0,78; 2,91) p=0,219	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,215	-
Zmniejszony apetyt dowolnego stopnia	45	307	14,7	33	309	10,7	1,37 (0,90; 2,09) p=0,140	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,137	-
Zmniejszony apetyt 3.-5. stopnia	4	307	1,3	1	309	0,3	4,03 (0,45; 35,82) p=0,212	0,01 (0,00; 0,02) p=0,176	-
Leukopenia dowolnego stopnia	38	307	12,4	31	309	10,0	1,23 (0,79; 1,93) p=0,357	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,356	-
Leukopenia 3.-5. stopnia	14	307	4,6	7	309	2,3	2,01 (0,82; 4,92) p=0,125	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,116	-
Białkomocz dowolnego stopnia	38	307	12,4	22	309	7,1	1,74 (1,05; 2,87) p=0,030	0,05 (0,01; 0,10) p=0,027	19,02 NNT (10,07; 169,54) NNT
Białkomocz 3.-5. stopnia	6	307	2,0	3	309	1,0	2,01 (0,51; 7,98) p=0,319	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,309	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek dowolnego stopnia	37	307	12,1	21	309	6,8	1,77 (1,06; 2,96) p=0,028	0,05 (0,01; 0,10) p=0,025	19,03 NNT (10,15; 151,90) NNT

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	N	N	%			
Zmniejszenie liczby białych krwinek 3.-5. stopnia	21	307	6,8	12	309	3,9	1,76 (0,88; 3,52) p=0,109	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,103	-
Wysypka dowolnego stopnia	33	307	10,7	27	309	8,7	1,23 (0,76; 1,99) p=0,401	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,400	-
Wysypka 3.-5. stopnia	3	307	1,0	1	309	0,3	3,02 (0,32; 28,87) p=0,337	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,313	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaminowej dowolnego stopnia	31	307	10,1	23	309	7,4	1,36 (0,81; 2,27) p=0,246	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,244	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaminowej 3.-5. stopnia	10	307	3,3	5	309	1,6	2,01 (0,70; 5,82) p=0,197	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,187	-
Krwawienie z nosa dowolnego stopnia	26	307	8,5	36	309	11,7	0,73 (0,45; 1,17) p=0,192	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,189	-
Krwawienie z nosa 3.-5. stopnia	1	307	0,3	1	309	0,3	1,01 (0,06; 16,02) p=0,996	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,996	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

† zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie, gdy pacjenci otrzymywali badane leki lub w ciągu 30 dni po zakończeniu okresu leczenia (lub, w przypadku poważnych zdarzeń, w ciągu 90 dni po zakończeniu leczenia lub w ciągu 30 dni, jeśli pacjent rozpoczął nowe leczenie przeciwnowotworowe)

‡ Maksymalny stopień to stopień 3. u 143 pacjentów (46,6%), stopień 4. u 65 pacjentów (21,2%) i stopień 5. u dwóch pacjentów (0,7%)

§ Maksymalny stopień to stopień 3. u 162 pacjentów (52,4%), stopień 4. u 32 pacjentów (10,4%) i stopień 5. u czterech pacjentów (1,3%)

#### 4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W Tab. 31 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym, które zostały zdefiniowane przez sponsora badania, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 104 z 307 (33,9%) pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu), w tym 11,4% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię (z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu), 47 z 309 (15,2%) pacjentek doświadczyło zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, a 2,9% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia

Leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- irAE dowolnego stopnia nasilenia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=2,32; 95%CI: 1,64; 3,02; p<0,001), niedoczynność tarczycy (RR=2,01; 95%CI: 1,32; 3,08; p=0,001), nadczynność tarczycy (RR=2,57; 95%CI: 1,21;

5,47; p=0,014), zapalenie jelita grubego (RR=3,22; 95%CI: 1,19; 8,68; p=0,021), poważne reakcje skórne (RR=14,09; 95%CI: 1,86; 106,50; p=0,010), zapalenie tarczycy (RR=11,07; 95%CI: 1,44; 85,24; p=0,021),

- irAE 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=3,91; 95%CI: 1,91; 8,00; p<0,001), poważne reakcje skórne (RR=12,08; 95%CI: 1,58; 92,32; p=0,016).

Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym†.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek irAE dowolnego stopnia	104	307	33,9	47	309	15,2	2,23 (1,64; 3,02) p<0,001	0,19 (0,12; 0,25) p<0,001	5,36 NNT (3,95; 8,31) NNT
Jakiegokolwiek irAE 3.-5. stopnia	35†	307	11,4	9§	309	2,9	3,91 (1,91; 8,00) p<0,001	0,08 (0,04; 0,13) p<0,001	11,78 NNT (8,00; 22,38) NNT
Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia	56	307	18,2	28	309	9,1	2,01 (1,32; 3,08) p=0,001	0,09 (0,04; 0,15) p=0,001	10,89 NNT (6,87; 26,29) NNT
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	4	307	1,3	1	309	0,3	4,03 (0,45; 35,82) p=0,212	0,01 (0,00; 0,02) p=0,176	-
Nadczynność tarczycy dowolnego stopnia	23	307	7,5	9	309	2,9	2,57 (1,21; 5,47) p=0,014	0,05 (0,01; 0,08) p=0,010	21,84 NNT (12,39; 91,90) NNT
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	0	307		1	309	0,3	0,34 (0,01; 8,20) p=0,503	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,478	-
Zapalenie jelita grubego dowolnego stopnia	16	307	5,2	5	309	1,6	3,22 (1,19; 8,68) p=0,021	0,04 (0,01; 0,06) p=0,014	27,83 NNT (15,50; 135,71) NNT
Zapalenie jelita grubego 3.-5. stopnia	5	307	1,6	5	309	1,6	1,01 (0,29; 3,44) p=0,992	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,992	-
Poważne reakcje skórne dowolnego stopnia	14	307	4,6	1	309	0,3	14,09 (1,86; 106,50) p=0,010	0,04 (0,02; 0,07) p=0,001	23,60 NNT (15,03; 54,99) NNT
Poważne reakcje skórne 3.-5. stopnia	12	307	3,9	1	309	0,3	12,08 (1,58; 92,32) p=0,016	0,04 (0,01; 0,06) p=0,002	27,89 NNT (17,11; 75,38) NNT
Zapalenie tarczycy dowolnego stopnia	11	307	3,6	1	309	0,3	11,07 (1,44; 85,24) p=0,021	0,03 (0,01; 0,05) p=0,003	30,68 NNT (18,41; 92,08) NNT
Zapalenie tarczycy 3.-5. stopnia	2	307	0,7	0	309	0,0	5,03 (0,24; 104,40) p=0,296	0,01 (0,00; 0,02) p=0,245	-
Zapalenie płuc dowolnego stopnia	6	307	2,0	1	309	0,3	6,04 (0,73; 49,87) p=0,095	0,02 (0,00; 0,03) p=0,056	-

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zapalenie płuc 3.-5. stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie wątroby dowolnego stopnia	5	307	1,6	1	309	0,3	5,03 (0,59; 42,83) p=0,139	0,01 (0,00; 0,03) p=0,099	-
Zapalenie wątroby 3.-5. stopnia	4	307	1,3	1	309	0,3	4,03 (0,45; 35,82) p=0,212	0,01 (0,00; 0,02) p=0,176	-
Niedoczynność nadnerczy dowolnego stopnia	4	307	1,3	0	309	0,0	9,06 (0,49; 167,54) p=0,139	0,01 (0,00; 0,03) p=0,071	-
Niedoczynność nadnerczy 3.-5. stopnia	3	307	1,0	0	309	0,0	7,05 (0,37; 135,83) p=0,196	0,01 (0,00; 0,02) p=0,130	-
Zapalenie trzustki dowolnego stopnia	3	307	1,0	1	309	0,3	3,02 (0,32; 28,87) p=0,337	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,313	-
Zapalenie trzustki 3.-5. stopnia	2	307	0,7	0	309	0,0	5,03 (0,24; 104,40) p=0,296	0,01 (0,00; 0,02) p=0,245	-
Zapalenie mięśni dowolnego stopnia	2	307	0,7	0	309	0,0	5,03 (0,24; 104,40) p=0,296	0,01 (0,00; 0,02) p=0,245	-
Zapalenie mięśni 3.-5. stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Cukrzyca typu 1 dowolnego stopnia	2	307	0,7	0	309	0,0	5,03 (0,24; 104,40) p=0,296	0,01 (0,00; 0,02) p=0,245	-
Cukrzyca typu 1 3.-5. stopnia	2	307	0,7	0	309	0,0	5,03 (0,24; 104,40) p=0,296	0,01 (0,00; 0,02) p=0,245	-
Zapalenie naczyń dowolnego stopnia	2	307	0,7	0	309	0,0	5,03 (0,24; 104,40) p=0,296	0,01 (0,00; 0,02) p=0,245	-
Zapalenie naczyń 3.-5. stopnia	0	307	0,0	0	309	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000	-
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych dowolnego stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych 3.-5. stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie mózgu dowolnego stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie mózgu 3.-5. stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie przysadki mózgowej dowolnego stopnia	1	307	0,3	1	309	0,3	1,01 (0,06; 16,02) p=0,996	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,996	-

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zapalenie przysadki mózgowej 3.-5. stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie mięśnia sercowego dowolnego stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie mięśnia sercowego 3.-5. stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie nerek dowolnego stopnia	1	307	0,3	0	309	0,0	3,02 (0,12; 73,84) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,476	-
Zapalenie nerek 3.-5. stopnia	0	307	0,0	0	309	0,0	-	-	-

ChT - chemioterapia, irAE - zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną

† zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie, gdy pacjenci otrzymywali badane leki lub w ciągu 30 dni po zakończeniu okresu leczenia (lub, w przypadku poważnych zdarzeń, w ciągu 90 dni po zakończeniu leczenia lub w ciągu 30 dni, jeśli pacjent rozpoczął nowe leczenie przeciwnowotworowe)

‡U jednego pacjenta (0,3%) wystąpiło zdarzenie niepożądane 5. stopnia (zapalenie mózgu)

§ Nie było pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane 5. stopnia

#### 4.4.2 Długoterminowe bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (porównanie bezpośrednie)

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w porównaniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez, pochodzą z badania KEYNOTE-826. Schemat chemioterapii stanowił paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatiną.

Wyniki długoterminowego bezpieczeństwa pochodzą z finalnej analizy wyników z badania KEYNOTE-826, obejmującej całkowity, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesiący). Dane dla przedłużonej obserwacji pacjentek z badania KEYNOTE-826 przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Monk 2023b oraz publikacji Monk 2023c. Wyniki bezpieczeństwa uwzględniają całą populację badania KEYNOTE-826 tj. pacjentek z rakiem szyjki macicy niezależnie od ekspresji PD-L1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej stanowili 89% populacji badania).

Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

##### 4.4.2.1 Zdarzenia niepożądane

Wyniki finalnej analizy z badania KEYNOTE-826 w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy wskazały, że zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia nasilenia dotyczyły 82,4% pacjentek w grupie leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez oraz 75,4% pacjentek leczonych samą chemioterapią z bewacyzumabem lub bez. Leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia (RR=1,09; 95%CI: 1,01; 1,19; p=0,034). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia należały: anemia (30,3% vs. 27,8%), neutropenia (12,4% vs. 9,7%) oraz nadciśnienie (10,4% vs. 11,7%). Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia anemii, neutropenii czy nadciśnienia. Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 32. Porównanie długoterminowego bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii  $\pm$  bewacyzumab: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* $\pm$ bewacyzumab			ChT* $\pm$ bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE 3.-5. stopnia	253	307	82,4	233	309	75,4	1,09 (1,01; 1,19) p=0,034	0,07 (0,01; 0,13) p=0,032	14,27 NNT (7,45; 170,22) NNT

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab			ChT* ± bewacyzumab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Anemia 3.-5. stopnia	93	307	30,3	86	309	27,8	1,09 (0,85; 1,39) p=0,501	0,02 (-0,05; 0,10) p=0,501	-
Neutropenia 3.-5. stopnia	38	307	12,4	30	309	9,7	1,27 (0,81; 2,00) p=0,292	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,290	-
Nadciśnienie 3.-5. stopnia	32	307	10,4	36	309	11,7	0,89 (0,57; 1,40) p=0,627	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,627	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia

\* paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną

## 4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

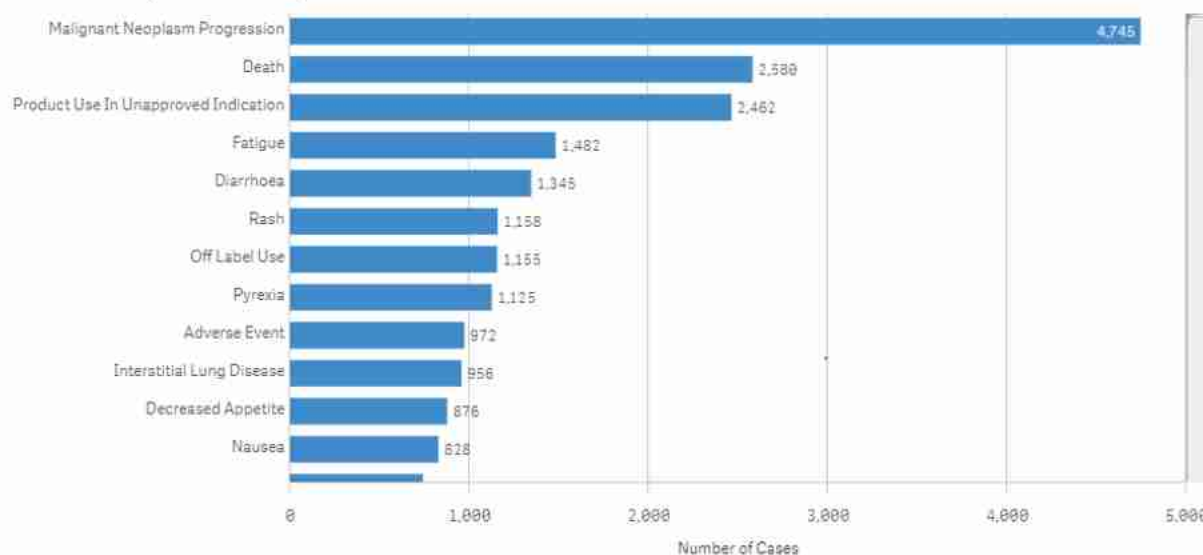
Do dnia 28.03.2023 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pembrolizumabu.

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Od stycznia do marca 2017 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki (ang. *ocular toxicities including vision loss and retinal detachment*). Od kwietnia do czerwca 2018 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem burzy cytokinowej (ang. *cytokine release syndrome*) oraz gruźlicą (ang. *tuberculosis*). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu ze sklerodermą (ang. *scleroderma*) oraz ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *cholangitis sclerosing*), od kwietnia do czerwca tego samego roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi (ang. *necrotizing fasciitis*), a od lipca do września zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*). Od kwietnia do czerwca 2022 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z rogowiakiem kolczystokomórkowym (ang. *keratoacanthoma*). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 22.02.2023 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS).

W latach 2014 - 2023, w systemie FAERS odnotowano 30 432 przypadki dotyczące zdarzeń niepożądanych preparatu Keytruda®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2022 roku - 8 068 (26,5%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65 - 85 lat - 11 965 przypadków zdarzeń niepożądanych (39,3%). Dla 10 298 przypadków (33,8%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2014 - 2023, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (15,6%), zgonu (8,5%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (8,1%). Na rycinie Ryc. 12 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u  $\geq 800$  pacjentów (FAERS data).



Ryc. 12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



Poniżej 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.

Od 2009 roku zgłoszono 45 444 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29,9%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (20,2%), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (16,4%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (16,3%) (Tab. 33).

Tab. 33. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na marzec 2023, *VigiBase* 2023).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2461
Zaburzenia serca	1944
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	71
Zaburzenia ucha i błędnika	198
Zaburzenia endokrynologiczne	3096
Zaburzenia wzroku/oka	1015
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7416
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13 575
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2494
Zaburzenia układu immunologicznego	1154
Infekcje i infestacje	4065
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	9194
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	5017
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3224

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3929
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7466
Zaburzenia układu nerwowego	4492
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	12
Problemy z produktem leczniczym	235
Zaburzenia psychiczne	1317
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2194
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	242
Zaburzenia układu oddechowego	6699
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5775
Zaburzenia społeczne	247
Procedury chirurgiczne i medyczne	1037
Zaburzenia naczyniowe	1789

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Keytruda® odnaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Keytruda®).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3123 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), tęsknota (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przetyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia

immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek.

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozptywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie

pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-826 dotyczące leczenia pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy za pomocą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do stosowania wyłącznie chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Badanie KEYNOTE-826 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Jednym z ograniczeń analizy jest mała ilość badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy, w tym brak badań obserwacyjnych dla pembrolizumabu w tym wskazaniu. Przyczyną powyższego jest to, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez został zarejestrowany stosunkowo niedawno tj. w USA w październiku 2021 r. i w Europie w kwietniu 2022 r. Nie należy się zatem spodziewać na ten moment wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w EMA i wnioskowanym wskazaniem. Ekspresję PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej wykazano u 89% (548 spośród 617) pacjentek z badania KEYNOTE-826. Dane dla tej subpopulacji przedstawiono w głównej publikacji oraz suplemencie do badania, z datą odcięcia danych przypisaną na 3 maja 2021 r. (Colombo 2021). Finalne wyniki badania KEYNOTE-826, z datą odcięcia 3 października 2022 r. przedstawione zostały w postaci abstraktu konferencyjnego Monk 2023b, publikacji Monk 2023c oraz [REDACTED]

Dane dotyczące jakości życia pacjentek z badania KEYNOTE-826 przedstawiono w oddzielnej publikacji do badania (Monk 2023a). W publikacji Monk 2023a przedstawiono wyniki jakości życia podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu z samą chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab, w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej. Analizą objęto pacjentki, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i przeszli co najmniej jedną ocenę PRO (ang. *patient-reported outcomes*) po rozpoczęciu badania. Wyniki analizy odnosiły się do oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS. Drugorzędowym punktem końcowym PRO była wyłącznie zmiana wyniku QLQ-C30 GHS-QoL (ogólny stan zdrowia/jakość życia; ang. *Global Health Status/Quality of Life*) w stosunku do wartości wyjściowej. Z kolei zmiany jakości życia zgłaszane przez pacjentki oceniane za pomocą kwestionariuszy QLQ C30 (poza GHS-QoL), EQ-VAS raz skala objawów EORTC QLQ-CX24 stanowiły eksploracyjne punkty końcowe PRO.

Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ , analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania tj. dla wszystkich pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, niezależnie od ekspresji PD-L1. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek

poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy (KEYNOTE-826) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Populację stanowili pacjenci nieleczeni w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące.

W niniejszej analizie wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-826 przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej (N=548), zgodnie ze wskazaniem EMA oraz wnioskowanym wskazaniem. Wyniki dla wnioskowanej subpopulacji pacjentek przedstawiono w głównej publikacji oraz suplemencie do badania KEYNOTE-826 (Colombo 2021). Do momentu przeprowadzenia analizy w badaniu mediana czasu trwania obserwacji analizowanej populacji wynosiła 17,2 miesiąca (zakres: od 0,3 do 29,4 miesiąca). Wyniki finalnej analizy danych z badania KEYNOTE-826, obejmującej całkowity, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesięcy) przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Monk 2023b, publikacji Monk 2023c oraz [REDACTED]

W badaniu KEYNOTE-826 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie ogólne (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Drugorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), którą stanowiło wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*). Pozostałymi drugorzędowymi punktami końcowymi

w badaniu były: czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek pacjentek bez progresji choroby (PFS) po 12 miesiącach, PFS według oceny BICR (*Blinded independent central review*) oraz jakość życia. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS. Drugorzędowym punktem końcowym była wyłącznie zmiana wyniku QLQ-C30 GHS-QoL (ogólny stan zdrowia/jakość życia; ang. *Global Health Status/Quality of Life*) w stosunku do wartości wyjściowej. Z kolei zmiany jakości życia zgłaszane przez pacjentek oceniane za pomocą kwestionariuszy QLQ C30 (poza GHS-QoL), EQ-5D-5L (w tym VAS) oraz skala objawów EORTC QLQ-CX24 stanowiły eksploracyjne punkty końcowe PRO (ang. *patient-reported outcomes*).

Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej), niezależnie od ekspresji PD-L1. Tym samym analiza bezpieczeństwa objęła 612 pacjentek z badania KEYNOTE-826.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci włączeni do badania KEYNOTE-826, w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie do 35 cykli. W ramach chemioterapii wszyscy pacjenci przyjmowali paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) oraz zgodnie z decyzją badacza cisplatynę (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub karboplatynę (AUC 5 mg/ml/min), co 3 tygodnie. Na wniosek globalnego organu regulacyjnego ograniczono przyjmowanie chemioterapii do 6 cykli (jednak pacjenci z ciągłą korzyścią kliniczną, którzy otrzymywali chemioterapię bez nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, mogli kontynuować leczenie dłużej niż 6 cykli, po konsultacji ze sponsorem). Pacjenci mogli otrzymywać także bewacyzumab w dawce 15 mg na kilogram masy ciała co 3 tygodnie, zgodnie z lokalną praktyką według uznania badacza. W badaniu nie określono maksymalnej liczby podań bewacyzumabu.

Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej wynosiła 17,2 miesiący (zakres: od 0,3 do 29,4 miesiąca). Z kolei mediana czasu trwania leczenia w populacji *as-treated* wynosiła 10 miesiący (zakres: 0,0; 26,9) w grupie z pembrolizumabem i 7,7 miesiący (zakres: 0,0; 27,4) w grupie kontrolnej. Wśród populacji *as-treated* mediana liczby przyjętych cykli pembrolizumabu wyniosła 13,0 (zakres: 1; 35). Liczba przyjętych cykli chemioterapii (jakiegokolwiek) wyniosła 6,0 (zakres: 1; 20) w grupie z pembrolizumabem i 6,0 (zakres: 1; 33) w grupie kontrolnej (mediana przyjętych cykli leczenia paklitakselem, cisplatyną czy karboplatyną w obu analizowanych grupach wynosiła 6,0). Z kolei mediana przyjętych cykli bewacyzumabu wynosiła 13,0 (zakres: 1; 38) i 11,0 (zakres: 1, 38), odpowiednio w grupie z pembrolizumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii  $\pm$  bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej (1 RCT, N=548)

W badaniu KEYNOTE-826 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane przez badacza. Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej (data odcięcia 3 maja 2021 r.) w badaniu KEYNOTE-826 wystąpiły 272 zgony oraz 355 zgonów lub progresji choroby w populacji pacjentek z rakiem



szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 36% (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81;  $p<0,001$ ) oraz ryzyka zgonu lub progresji choroby o 38% (HR=0,62; 0,50; 0,77;  $p<0,001$ ). Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł odpowiednio 45,5% i 34,1%.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniano także przez niezależną analizę centralną przeprowadzoną w warunkach zaślepienia (BICR ang. *blinded independent central review*), co stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania KEYNOTE-826. Wyniki analizy wskazały, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka zgonu lub progresji choroby wg BICR w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,48; 0,75).

W badaniu KEYNOTE-826 odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza. Wyniki badania wskazały, że podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było blisko 1,4-krotnie większe względem leczenia samą chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab (RR=1,36; 95%CI: 1,18; 1,57;  $p<0,001$ ). Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) stwierdzono u 22,7% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i u 13,1% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Zarówno całkowitą jak i częściową odpowiedź na leczenie odnotowywano istotnie częściej w grupie pacjentek otrzymujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab w porównaniu z leczonymi samą chemioterapią  $\pm$  bewacyzumab (odpowiednio RR=1,73; 95%CI: 1,19; 2,52;  $p=0,004$  oraz RR=1,22; 95%CI: 1,00; 1,50;  $p=0,049$ ). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby było istotnie statystycznie mniejsze w grupie z w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65;  $p=0,002$ ). Stabilizacja choroby (SD) odnotowana była istotnie rzadziej w grupie z pembrolizumabem przyjmowanym z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (RR=0,66; 95%CI: 0,50; 0,88;  $p=0,005$ ). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i wyniosła 18,0 miesięcy w porównaniu do 10,4 miesięcy w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy odpowiedź na leczenie odnotowano u 20,5% pacjentek leczonych pembrolizumabem w porównaniu do 16,7% pacjentek z grupy kontrolnej, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do stosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotnym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej na podstawie wyników badania KEYNOTE-826.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT* ± bewacyzumab (N=273), n (%)	ChT* ± bewacyzumab (N=275), n (%)	Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value
Pierwszorzędowe punkty końcowe			
OS wg badacza, liczba zgonów	118 (43,2)	154 (56,0)	HR=0,64 (0,50; 0,81) p<0,001
PFS wg badacza, liczba zdarzeń	157 (57,5)	198 (72,0)	HR=0,62 (0,50; 0,77) p<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe			
PFS wg BICR, liczba zdarzeń	b.d.	b.d.	HR=0,60 (0,48; 0,75) b.d.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	186 (68,1)	138 (50,2)	1,36 (1,18; 1,57) p<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	62 (22,7)	36 (13,1)	1,73 (1,19; 2,52) p=0,004
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	124 (45,4)	102 (37,1)	1,22 (1,00; 1,50) p=0,049
Stabilizacja choroby (SD)	58 (21,2)	88 (32,0)	0,66 (0,50; 0,88) p=0,005
Progresja choroby (PD)	9 (3,3)	29 (10,5)	0,31 (0,15; 0,65) p=0,002

BICR - niezależna analiza centralna przeprowadzona w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*), OS - przeżycie ogólne, PFS - przeżycie wolne od progresji choroby

Dane z finalnej analizy wyników z badania KEYNOTE-826 (Monk 2023b, Monk 2023c, [redacted]), obejmującej całkowitą, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesiący), w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej wskazały, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,49; 0,74; p<0,001) oraz ryzyka zgonu lub progresji choroby o 42% (HR=0,58; 0,47; 0,71; p<0,001). Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł odpowiednio 45,6% i 33,7%. Długoterminowe wyniki badania wskazały, że podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było blisko 1,4-krotnie większe względem leczenia samą chemioterapią ± bewacyzumab (RR=1,35; 95%CI: 1,17; 1,55; p<0,001). Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) stwierdzono u 25,6% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i u 14,5% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowywano istotnie częściej w grupie pacjentek otrzymujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu z leczonymi samą chemioterapią ± bewacyzumab (RR=1,76; 95%CI: 1,24; 2,50; p=0,002). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami w zakresie częściowej odpowiedzi na leczenie (RR=1,18; 95%CI: 0,96; 1,45; p=0,121). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby było

istotnie statystycznie mniejsze w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; p=0,002). Stabilizacja choroby (SD) odnotowana była istotnie rzadziej w grupie z pembrolizumabem przyjmowanym z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (RR=0,67; 95%CI: 0,50; 0,89; p=0,006). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu i wyniosła 19,2 miesiące w porównaniu do 10,4 miesiące w grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.



W publikacji do badania KEYNOTE-826 (Monk 2023a) przedstawiono wyniki jakości życia podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu z samą chemioterapią ± bewacyzumab w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1 w tkance nowotworowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i przeszli co najmniej jedną ocenę PRO (ang. *patient-reported outcomes*) po rozpoczęciu badania.

W ramach drugorzędowego punktu końcowego PRO w badaniu KEYNOTE-826 oceniano zmianę wyniku kwestionariusza QLQ-C30 GHS-QoL (ogólny stan zdrowia/jakość życia; ang. *Global Health Status/Quality of Life*) w stosunku do wartości wyjściowej. W 30. tygodniu leczenia średnia zmiana stanu zdrowia/jakości życia (GSH/QoL) względem poziomu wyjściowego wyniosła 0,6 punktów w grupie z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do -0,8 punktów w grupie kontrolnej. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie średniej zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL między dwiema analizowanymi grupami (MD=1,40; 95%CI: -2,92; 5,72; p=0,53).

Zmiany jakości życia zgłaszane przez pacjentki oceniane za pomocą kwestionariuszy QLQ C30 (poza GHS-QoL; w tym skala funkcjonowania fizycznego określona jako istotna ze względu na znaczenie funkcjonowania fizycznego dla dobrego samopoczucia pacjentów), EQ-5D-5L (w tym VAS) oraz skali objawów EORTC QLQ-CX24 stanowiły eksploracyjne punkty końcowe badania KEYNOTE-826.

Średnie wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania społecznego i poznawczego uległy nieznacznemu pogorszeniu w obu badanych grupach w 30. tygodniu badania w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku leczenia. Z kolei wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania emocjonalnego poprawiły się w obu analizowanych grupach. W zakresie średniej zmiany jakości życia dotyczącej funkcjonowania fizycznego, mierzonej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku badania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną (MD=-1,90; 9%CI: -5,07; 1,27; p=0,24).

Średnie wyniki w większości podskal kwestionariusza EORTC QLQ-CX24, ukierunkowanego na raka szyjki macicy, uległy poprawie w zakresie objawów choroby lub pozostały niezmienione między początkiem badania a 30. tygodniem zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jak i w grupie leczonych wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Wyjątek stanowił wynik QLQ-CX24 dla neuropatii obwodowej, który wzrósł od wartości początkowej w obu analizowanych grupach.

Porównanie jakości życia pacjentek za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L VAS nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami (MD=1,70; 95%CI: -2,05; 5,45; p=0,37). W 30. tygodniu leczenia średnia zmiana jakości życia względem poziomu wyjściowego wyniosła 0,4 punktów w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do -1,3 punktów w grupie kontrolnej. Dodatkowo warto podkreślić, że wyniki w całej populacji badania (niezależnie od ekspresji PD-L1) wskazały, że czas do pogorszenia wyniku w skali EQ-VAS był dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie z placebo (12-miesięczna ocena pacjentek bez pogorszenia jakości życia: 58,2% vs. 44,8%; HR=0,75; 95% CI, 0,58; 0,97). W ciągu 30 tygodni obserwacji więcej pacjentek otrzymujących pembrolizumab miało poprawę lub stabilizację wyników EQ-VAS, w odniesieniu do pacjentek otrzymujących SoC (78,3% vs. 71,7%).

Podsumowując, wyniki badania wskazały, że  **dodanie pembrolizumabu do chemioterapii ± bewacyzumab nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia** pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1.

Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji *as-treataed*, niezależnie od ekspresji PD-L1 (1 RCT, N=612)

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii ± bewacyzumab w zakresie ryzyka względnego wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem oraz w grupie kontrolnej należały: anemia, łysienie i nudności. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, neutropenia i nadciśnienie. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia częstych tj. występujących u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup, zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną również w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych u co najmniej 10% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym (irAE) odnotowano u 33,9% (104 z 307) pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu oraz u 15,2% (47 z 309) pacjentek otrzymujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Różnica między dwiema analizowanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia dowolnego irAE była istotna statystycznie (RR=2,32; 95%CI: 1,64; 3,02; p<0,001).

Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do stosowania samej chemioterapii ± bewacyzumab wiązała się ze **statystycznie większym ryzykiem** wystąpienia:

- AE 3.-5. stopnia (RR=1,09; 95%CI: 1,00; 1,18; p=0,045; zwrócić należy jednak uwagę na to, że wynik porównania znajduje się blisko granicy istotności statystycznej);
- AE prowadzącego do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym (RR=1,41; 95%CI: 1,12; 1,79; p=0,004);
- AE dowolnego stopnia określonego jako związanego z którymkolwiek przyjmowanym produktem leczniczym: niedoczynność tarczycy (RR=2,09; 95%CI: 1,33; 3,28; p=0,001), białkomocz (RR=1,74; 95%CI: 1,05; 2,87; p=0,030), zmniejszenie liczby białych krwinek (RR=1,77; 95%CI: 1,06; 2,96; p=0,028);
- irAE dowolnego stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=2,32; 95%CI: 1,64; 3,02; p<0,001), niedoczynność tarczycy (RR=2,01; 95%CI: 1,32; 3,08; p=0,001), nadczynność tarczycy (RR=2,57; 95%CI: 1,21; 5,47; p=0,014), zapalenie jelita grubego (RR=3,22; 95%CI: 1,19; 8,68; p=0,021), poważne reakcje skórne (RR=14,09; 95%CI: 1,86; 106,50; p=0,010), zapalenie tarczycy (RR=11,07; 95%CI: 1,44; 85,24; p=0,021);
- irAE 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=3,91; 95%CI: 1,91; 8,00; p<0,001), poważne reakcje skórne (RR=12,08; 95%CI: 1,58; 92,32; p=0,016).

Jak wskazują autorzy badania, profil bezpieczeństwa w grupie pacjentek z pembrolizumabem był zgodny z oczekiwaniami jakie przyjęto na podstawie profili bezpieczeństwa obserwowanych wcześniej dla pembrolizumabu i chemioterapii opartej na platynie z bewacyzumabem lub bez, u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. W grupie pembrolizumabu nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Ogólnie rzecz biorąc, leczenie pembrolizumabem nie nasilało znanych toksycznych skutków chemioterapii i bewacyzumabu, a chemioterapia z bewacyzumabem nie nasilała zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z pembrolizumabem. Zgodnie z oczekiwaniami, częstość zdarzeń niepożądanych związanych z pembrolizumabem skojarzonym z innymi lekami w badaniu była wyższa w grupie pembrolizumabu niż w grupie z placebo.

Dane z finalnej analizy wyników bezpieczeństwa z badania KEYNOTE-826 (Monk 2023b, Monk 2023c), obejmującej całkowity, maksymalny okres obserwacji z datą odcięcia 3 października 2022 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 39,1 miesiący) były zgodne z wynikami analizy pośredniej z datą odcięcia 3 maja 2021 r. Wyniki analizy wskazały, że zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia nasilenia dotyczyły 82,4% pacjentek w grupie leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez oraz 75,4% pacjentek leczonych samą chemioterapią z bewacyzumabem lub bez. Leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia (RR=1,09; 95%CI: 1,01; 1,19; p=0,034). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia należały: anemia (30,3% vs. 27,8%), neutropenia (12,4% vs. 9,7%) oraz nadciśnienie (10,4% vs. 11,7%). Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia anemii, neutropenii czy nadciśnienia.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania wtórne: Maiorano 2022, Schmidt 2022. W obu odnalezionych przeglądach systematycznych oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wskazują na **skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią ± bewacyzumab u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa**. W badaniu KEYNOTE-826 odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do przyjmowania tylko chemioterapii ± bewacyzumab (grupa placebo) w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie. Dane z badań wskazują również, że **największą korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem uzyskują pacjenci z ekspresją PD-L1**.

## 7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu ze stosowaniem terapii standardowej (chemioterapia ± bewacyzumab). Jak wskazują wyniki badania KEYNOTE-826 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu z chemioterapią z ± bewacyzumab w analizowanej populacji pacjentek powoduje redukcję ryzyka zgonu o 40%, ryzyka progresji choroby lub zgonu o 42%. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii ± bewacyzumab skutkowało także istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentek z ogólną odpowiedzią na leczenie.

Profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab był możliwy do kontrolowania. Podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z niedoczynnością tarczycy, białkomoczem czy zmniejszeniem liczby białych krwinek było większe względem leczenia samą chemioterapią ± bewacyzumab. Pembrolizumab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii ± bewacyzumab w zakresie większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, czy w zakresie ryzyka wystąpienia częstych tj. występujących u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup, zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny.

Profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią był możliwy do kontrolowania, choć podczas stosowania leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z niedoczynnością tarczycy, białkomoczem czy zmniejszeniem liczby białych krwinek było większe względem leczenia samą chemioterapią ± bewacyzumab; pembrolizumab, ze względu na mechanizm działania, powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Dodanie pembrolizumabu do leczenia standardowego nie wiązało się z istotną statystycznie zmianą w zakresie jakości życia pacjentek, która oceniana była za pomocą trzech kwestionariuszy: EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS.

W Polsce obecnie refundowana terapia u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy wskazuje na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w tej grupie kobiet. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii ± bewacyzumab w grupie osób z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej istotnie zwiększyłoby szanse tych pacjentek na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bez wpływu na ich jakość życia.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Medline (PubMed) na dzień 08.01.2024.

1.	„Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH Terms]	86 510
2.	cervical [tw]	305 539
3.	cervix [tw]	73 912
4.	#2 OR #3	327 840
5.	cancer* [tw]	2 350 113
6.	neoplasm* [tw]	3 326 930
7.	carcinoma* [tw]	1 029 264
8.	#5 OR #6 OR #7	4 147 068
9.	#4 AND #8	153 648
10.	#1 OR #9	153 648
11.	“pembrolizumab” [Supplementary Concept]	4 065
12.	pembrolizumab [tw]	9 561
13.	Keytruda [tw]	134
14.	lambrolizumab [tw]	23
15.	“MK-3475” [tw]	59
16.	“MK 3475” [tw]	59
17.	“MK3475” [tw]	51
18.	“SCH-900475” [tw]	2
19.	“SCH 900475” [tw]	2
20.	“SCH900475” [tw]	0
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	9 593
22.	#10 AND #21	172

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Embase na dzień 08.01.2024.

1.	'Cervical Cancer'/exp	144 013
2.	cervical:ab,kw,ti	359 434
3.	cervix:ab,kw,ti	69 614
4.	#2 OR #3	396 488
5.	'cancer*':ab,kw,ti	3 344 183
6.	'neoplasm*':ab,kw,ti	365 943
7.	'carcinoma*':ab,kw,ti	1 089 660
8.	#5 OR #6 OR #7	4 091 434
9.	#4 AND #8	163 611
10.	#1 OR #9	197 198
11.	'pembrolizumab'/exp	39 126
12.	pembrolizumab:ab,kw,ti	20 070



13.	Keytruda:ab,kw,ti	344
14.	lambrolizumab:ab,kw,ti	36
15.	'MK-3475':ab,kw,ti	272
16.	'MK 3475':ab,kw,ti	272
17.	'MK3475':ab,kw,ti	284
18.	'SCH-900475':ab,kw,ti	1
19.	'SCH 900475':ab,kw,ti	1
20.	'SCH900475':ab,kw,ti	0
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	40 799
22.	#10 AND #21	1 152
23.	#10 AND #21 AND [embase]/lim	1 143

**Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Cochrane Library na dzień 08.01.2024.**

1.	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3 006
2.	(cervical):ti,ab,kw	25 874
3.	(cervix):ti,ab,kw	9 305
4.	#2 OR #3	28 555
5.	(cancer):ti,ab,kw	202 289
6.	(neoplasm):ti,ab,kw	33 889
7.	(carcinoma):ti,ab,kw	49 202
8.	#5 OR #6 OR #7	224 131
9.	#4 AND #8	7 848
10.	#1 OR #9	8 276
11.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3 035
12.	(Keytruda):ti,ab,kw	162
13.	(lambrolizumab):ti,ab,kw	2
14.	(MK-3475):ti,ab,kw	381
15.	(MK 3475):ti,ab,kw	381
16.	(MK3475):ti,ab,kw	10
17.	(SCH-900475):ti,ab,kw	2
18.	(SCH 900475):ti,ab,kw	2
19.	(SCH900475):ti,ab,kw	9
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 044
21.	#10 AND #20	66

## 8.2 Skala AMSTAR

Tab. 38. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Maiorano 2022	Schmidt 2022
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b> Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak	Tak
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b> Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak	Tak
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b> Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak	Tak
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak	Tak
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b> <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie	Nie
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b> Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak	Tak
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b></p>	Tak	Tak

Pytanie	Maiorano 2022	Schmidt 2022
<p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>		
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b></p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Nie	Tak
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak	Tak
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgessa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie	Nie
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Nie	Nie
<b>Podsumowanie wyników</b>	7/11	8/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>		

## 8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.4 Kryteria Cook'a

Tab. 40. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Maiorano 2022	Maiorano, BA, Maiorano MFP, Ciardiello D et al. Beyond Platinum, ICIs in Metastatic Cervical Cancer: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel)</i> 2022;14(23):5955.
Schmidt 2022	Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer-A Systematic Review of Clinical Trials. <i>Cancers (Basel)</i> 2022;14(2):441.

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Attademo 2020	Attademo L, Tuninetti V, Pisano C et al. Immunotherapy in cervix cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> 2020;90:102088. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102088.	przeszukana jedna baza danych (przegląd niesystematyczny)
Chang 2021	Chang E, Pelosof L, Lemery S et al. Systematic Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Oncology: From Personalized Medicine to Public Health. <i>Oncologist</i> . 2021;26(10):e1786-e1799. doi: 10.1002/onco.13887.	brak cech przeglądu systematycznego (niespełnienie kryteriów Cook'a), nieadekwatna interwencja (wyłącznie monoterapia pembrolizumabem)
Chitsike 2020	Chitsike L, Duerksen-Hughes P. The Potential of Immune Checkpoint Blockade in Cervical Cancer: Can Combinatorial Regimens Maximize Response? A Review of the Literature. <i>Curr Treat Options Oncol</i> 2020;21(12):95. doi: 10.1007/s11864-020-00790-4. PMID: 33025260.	artykuł przeglądowy
Crowley 2021	Crowley FJ, O'Ceirbhail RE, Collins DC. Exploiting somatic alterations as therapeutic targets in advanced and metastatic cervical cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> 2021;98:102225. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102225.	artykuł przeglądowy
De Felice 2020	De Felice F, Giudice E, Bolomini G et al. Pembrolizumab for advanced cervical cancer: safety and efficacy. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> . 2021;21(2):221-228. doi: 10.1080/14737140.2021.1850279.	artykuł przeglądowy
Girma 2022	Girma B, Makonnen E, Shibeshi W. Characteristics of recent clinical investigations into systemic therapy against cervical cancer: systematic analysis of trial details from Clinicaltrials.gov. <i>J Obstet Gynaecol</i> 2022;42(5):793-801. doi: 10.1080/01443615.2021.1980507.	przeszukano wyłącznie rejestr badań
Gu 2020	Gu Y, Zhang H, Liu Z et al. Different patterns of treatment-related adverse events of programmed cell death-1 and its ligand-1 inhibitors in different cancer types: A meta-analysis and systemic review of clinical trials. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> 2020;16(5):e160-e178. doi: 10.1111/ajco.13385.	brak danych dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym, wyniki skumulowane dla różnych typów nowotworów
Haslam 2021	Haslam A, Gill J, Prasad V. The response rate of alternative treatments for drugs approved on the basis of response rate. <i>Int J Cancer</i> 2021;148:713-722.	przeszukana jedna baza danych (przegląd niesystematyczny)
Horeweg 2021	Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL et al. Adjuvant Systemic Therapy after Chemoradiation and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Apr 14;13(8):1880. doi: 10.3390/cancers13081880.	brak danych dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym
Huang 2022	Huang W, Liu J, Xu K et al. PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced or metastatic cervical cancer: From bench to bed. <i>Front Oncol</i> 2022;12:849352. doi: 10.3389/fonc.2022.849352.	artykuł przeglądowy
Kovacs 2022	Kovács SA, Györfy B. Transcriptomic datasets of cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: a systematic review. <i>J Transl Med</i> 2022;20(1):249. doi: 10.1186/s12967-022-03409-4.	brak cech przeglądu systematycznego (niespełnienie kryteriów Cook'a)
Ling 2022	Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022;14(21):5205. doi: 10.3390/cancers14215205.	brak oceny pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy
Makunts 2022	Makunts T, Burkhart K, Abagyan R et al. Retrospective analysis of clinical trial safety data for pembrolizumab reveals the effect of co-occurring infections on immune-related adverse events. <i>PLoS One</i> 2022;17(2):e0263402. doi: 10.1371/journal.pone.0263402.	nieadekwatna interwencja (wyłącznie monoterapia pembrolizumabem)



Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Marret 2019	Marret G, Borcoman E, Le Tourneau C. Pembrolizumab for the treatment of cervical cancer. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2019;19(9):871-877.	artykuł przeglądowy
McNamara 2023	McNamara B, Chang Y, Mutlu L et al. , Harold J, Santin AD. Pembrolizumab with chemotherapy, with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2023 Mar;23(3):227-233. doi: 10.1080/14712598.2023.2182679. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36800548.	artykuł przeglądowy
Monk 2022	Monk BJ, Enomoto T, Kast WM et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials. <i>Cancer Treat Rev</i> 2022;106:102385. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102385.	artykuł przeglądowy
Peng 2022	Peng H, He X, Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2022 ;101(9):941-951. doi: 10.1111/aogs.14412.	artykuł przeglądowy
Peng 2023	Peng SH, Lin CH, Chen IC et al. Disparity in survival benefits of pembrolizumab between Asian and non-Asian patients with advanced cancers: A systematic review and meta-regression analysis. <i>Cancer Medicine</i> 2023;12;19:20035-51.	badanie pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy nie zostało włączone do metaanalizy wyników z racji braku wyników w zakresie OS i PFS dla subpopulacji azjatyckiej i nieazjatyckiej, stanowiących cel badania; brak zatem wyników uwzględniających leczenie pembrolizumabem w raku szyjki macicy
Qi 2022	Qi L, Li N, Lin A, Wang X, Cong J. Efficacy and safety of pembrolizumab on cervical cancer: A systematic review and single-arm meta-analysis. <i>Front Oncol</i> 2022;12:910486. doi: 10.3389/fonc.2022.910486. P	brak oddzielnych wyników dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem
Safa 2021	Safa H, Tamil M, Spiess PE et al. Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials Leading to Cancer Immunotherapy Drug Approvals From 2011 to 2018: A Systematic Review. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2021;113(5):532-542. doi: 10.1093/jnci/djaa174.	brak cech przeglądu systematycznego (niespełnienie kryteriów Cook'a), brak oceny pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy
Shalata 2021	Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel).</i> 2021;13(20):5218. doi: 10.3390/cancers13205218.	przeszukana jedna baza danych
Song 2022	Song Z, Zou K, Zou L. Immune checkpoint blockade for locally advanced or recurrent/metastatic cervical cancer: An update on clinical data. <i>Front Oncol.</i> 2022;12:1045481. doi: 10.3389/fonc.2022.1045481.	artykuł przeglądowy
Verhoeven 2021	Verhoeven Y, Quatannens D, Trinh XB et al. Targeting the PD-1 Axis with Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Cancer of the Uterine Cervix: A Brief Update. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Feb 11;22(4):1807. doi: 10.3390/ijms22041807.	artykuł przeglądowy
Walsh 2022	Walsh CS, Leath CA, Mayadey J et al. Cervical cancer - times... they are a changing: A report from the Society of Gynecologic Oncology journal club, <i>Gynecologic Oncology Reports</i> 40 (2022) 100949.	artykuł przeglądowy
Wang 2022	Wang Y, Chen C, Du W et al. Adverse Event Reporting Quality in Cancer Clinical Trials Evaluating Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Systematic Review. <i>Front Immunol.</i> 2022 Jul 7;13:874829. doi: 10.3389/fimmu.2022.874829.	brak danych dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Zam 2022	Zam W, Ali L. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Cancer. Curr Rev Clin Exp Pharmacol 2022;17(2):103-113. doi: 10.2174/1574884716666210325095022.	artykuł przeglądowy

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
KEYNOTE-826	<p>Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2021;385(20):1856-1867.</p> <p>Monk BJ, Tewari KS, Dubot C et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Apr;24(4):392-402.</p> <p>Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al. KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>J Clin Oncol</i> 41 2023;suppl 16; abstr 5500.</p> <p>Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. <i>J Clin Oncol.</i> 2023 Dec 20;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.</p>

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ahern 2021	Ahern E, Allen MJ, Schmidt A et al. Retrospective analysis of hospital admissions due to immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events (irAE). <i>Asia-Pac J Clin Oncol</i> 2020;1-8.	nieadekwatna populacja (rak szyjki macicy i endometrium łącznie), monoterapia pembrolizumabem
Alholm 2020	Alholm Z, Monk BJ, Ting J, Pulgar S, Boyd M, Sudharshan L, Bains S, Nicacio L, Coleman RL. Patient characteristics, treatment patterns, and clinical outcomes among patients with previously treated recurrent or metastatic cervical cancer: A community oncology-based analysis. <i>Gynecol Oncol</i> 2021;161(2):422-428. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.03.002.	brak wyników dla leczenia skojarzonego pembrolizumabu
Alholm 2022	Alholm Z, He D, Ting J et al. Real-world treatment drop-off among recurrent or metastatic cervical cancer patients: A US community oncology-based analysis. <i>Gynecol Oncol</i> . 2022;166(3):567-575. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.07.026.	nieadekwatna interwencja
Baron-Hay 2022	Baron-Hay S, Tewari KS, Colombo N et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: A KEYNOTE-826 subgroup analysis. <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology</i> 2022; 18, poster abstract.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826
Calo 2022	Calo CA, Barrington DA, Brown M et al. High pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker for worse survival in patients with recurrent/metastatic cervical cancer treated with immune checkpoint inhibitors. <i>Gynecol Oncol Rep</i> . 2022;42:101040. doi: 10.1016/j.gore.2022.101040.	brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu
Chen 2022	Chen R, Yang W, Li Y et al. Effect of immunotherapy on the immune microenvironment in advanced recurrent cervical cancer. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2022 May;106:108630. doi: 10.1016/j.intimp.2022.	nieadekwatna interwencja (monoterapia), brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu
Choi 2020	Choi MC, Moon YW, Jung SG et al. Real-World Experience with Pembrolizumab Treatment in Patients with Heavily Treated Recurrent Gynecologic Malignancies. <i>Yonsei Med J</i> . 2020 Oct;61(10):844-850. doi: 10.3349/ymj.2020.61.10.844.	nieadekwatna interwencja (monoterapia)
Colombo 2021a	Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-826 study. <i>Annals of Oncology</i> 2021;32(S5), abstracts: LBA2.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826, cut-off data: 3 maja 2021)
Colombo 2021b	Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. KEYNOTE-826: pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2021;31(Suppl 3):A1-A395; 10.1136/ijgc-2021-ESGO.641.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826
Duska 2017	Duska LR, Showalter TN, Petroni GR et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer. <i>GYNECOLOGIC CANCER</i> 2017; Meeting Abstract   2017 ASCO Annual Meeting I.	abstrakt konf., niewłaściwa populacja, niewłaściwa interwencja, brak informacji o ekspresji PD-L1
Duska 2020a	Duska LR, Scalici JM, Temkin SM, Schwarz JK, Crane EK, Moxley KM, Hamilton CA, Wethington SL, Petroni GR, Vahgyi NE, Clift SH, Bullock TNJ, Showalter TN. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer <i>Cancer</i> . 2020;126(22):4948-4956. doi: 10.1002/cncr.33136.	niewłaściwa populacja, niewłaściwa interwencja, brak informacji o ekspresji PD-L1
Duska 2020b	Duska LR, Scalici JM, Petroni GR et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally	abstrakt konf., niewłaściwa populacja, niewłaściwa interwencja, brak

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	advanced cervical cancer: Presentation of safety data. Abstracts / Gynecologic Oncology 159 (2020) 2-78; doi:10.1016/j.ygyno.2020.06.019.	informacji o ekspresji PD-L1
Fujiwara 2019	Fujiwara K, Shapira-Frommer R, Alexandre J et al. KEYNOTE-826: A phase III randomized study of chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Annals of Oncology 2019;30; 10.1093/annonc/mdz426.040.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826, opis metod badania
Jain 2021	Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. ESMO Open ;6(5):100252. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100252.	brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu (prawd. monoterapia) w raku szyjki macicy
Kim 2019	Kim H, Lee JE, Hong SH et al. The effect of antibiotics on the clinical outcomes of patients with solid cancers undergoing immune checkpoint inhibitor treatment: a retrospective study. BMC Cancer 2019;19(1):1100. doi: 10.1186/s12885-019-6267-z.	nieadekwatny cel badania (wpływ antybiotyków), interwencja, brak oddzielnych wyników dla raka szyjki macicy
Li 2022	Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Cardiotoxicity. Cancers (Basel). 2022;14(5):1145. doi: 10.3390/cancers14051145.	brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu (bez skojarzenia z chemioterapią) w raku szyjki macicy
Lorusso 2020a	Lorusso D, Xiang Y, Colombo N et al. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. Annals of oncology 2020 Vol. 31 Pages S1341-S1342	badanie w toku (brak wyników), abstrakt konferencyjny, brak informacji o ekspresji PD-L1
Lorusso 2020b	Lorusso D, Colombo N, Coleman R et al. ENGOT-CX11/GOG 3047/KEYNOTE-A18: a phase 3, Randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. International journal of gynecological cancer 2020 Vol. 30 Issue SUPPL 3 Pages A71.	badanie w toku (brak wyników), abstrakt konferencyjny, brak informacji o ekspresji PD-L1
Lorusso 2021a	Lorusso D, Xiang Y, Colombo N et al. European network for gynaecological oncological trial (engot)-cx11/gynecologic oncology group (gog) 3047/Keynote-a18: phase 3 trial of pembrolizumab plus chemoradiotherapy in High-risk locally advanced cervical cancer. International journal of gynecological cancer 2021 Vol. 31 Issue SUPPL 4 Pages A43-A44.	badanie w toku (brak wyników), abstrakt konferencyjny, brak informacji o ekspresji PD-L1
Lorusso 2021b	Lorusso D, Xiang Y, Colombo N et al. ENGOT-CX11/GOG 3047/keynote-a18: phase 3 randomized study of pembrolizumab + chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer. International journal of gynecological cancer 2021 Vol. 31 Issue SUPPL 1 Pages A19-A20	badanie w toku (brak wyników), abstrakt konferencyjny, brak informacji o ekspresji PD-L1
Miller 2021	Miller KM, Filippova OT, Hayes SA et al. Pattern of disease and response to pembrolizumab in recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol Rep 2021;37:100831. doi: 10.1016/j.gore.2021.100831.	nieadekwatna interwencja (monoterapia)
Monk 2022	Monk B, Tewari K, Cubot C et al. Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 Randomized, Double-Blind, KEYNOTE-826 Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (O23). Abstracts / Gynecologic Oncology 166/S1 (2022) S3-S291.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826, w którym oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem
Nishio 2022	Nishio S, Yonemori K, Usami T et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. Cancer Sci 2022;113(11):3877-3887.	publikacja do badania KEYNOTE-826 dot. populacji japońskiej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ray-Coquard 2021	Ray-Coquard I, Cassier P, Chabaud S et al. GYNET study - Safety and efficacy of anti-netrin 1 (NP137) in combination with chemotherapy and/or pembrolizumab in patients (pts) with pretreated locally advanced/metastatic endometrial carcinoma or cervix carcinoma: An adaptive multi-arms randomized phase I/II trial. <i>Annals of Oncology</i> 2021;32(S5).	niewłaściwa interwencja, abstrakt konferencyjny
Shapira-Frommer 2019	Shapira-Frommer R, Alexandre, Monk JB et al. KEYNOTE826: a phase 3, randomized, doubleblind, placebocontrolled study of pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2019 Vol. 37;doi : 10.1200/JCO.2019.37.15-suppl.TP5595.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826, opis metod badania
Shieh 2021	Shieh KR, Huang A, Xu Y. Response to Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cervical Cancer and Biomarker Study. <i>Front Med (Lausanne)</i> 2021;8:669587. doi: 10.3389/fmed.2021.669587.	nieadekwatna interwencja (monoterapia)
Tewari 2019	Tewari K, Caceres MV, Alexandre J et al. KEYNOTE-826: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2019; 29(Suppl 3):A1-A197.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826, opis metod badania
Tewari 2022	Tewari KS, Colombo N, Monk BJ et al. Pembrolizumab + chemotherapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Subgroup analysis of KEYNOTE-826.	abstrakt konf. do badania KEYNOTE-826
Tewari 2023	Tewari KS, Colombo N, Monk BJ et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses from the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 2023:e235410. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5410.	Analiza eksploracyjna subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-826 z datą odcięcia 3 maja 2021 (dane objęte w ramach publikacji głównej do badania Colombo 2021)
Wang 2021	Wang HY, Deng L, Li YQ et al. Pan-cancer Analysis of Tumor Mutational Burden and Homologous Recombination DNA Damage Repair Using Targeted Next-Generation Sequencing. <i>Cancer Res Treat</i> 2021;53(4):973-982. doi: 10.4143/crt.2020.798.	brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu (bez skojarzenia z chemioterapią) w raku szyjki macicy
Wu 2022	Wu S, Bai H, Zhang L et al. Cardiovascular adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: A real world study from 2018 to 2022 <i>Front Cardiovasc Med</i> 2022;9: 969942; 10.3389/fcvm.2022.969942.	monoterapia, brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu w raku macicy
Yonemori 2022	Yonemori K, Nishio S, Usami T et al. Pembrolizumab + chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: KEYNOTE-826. <i>Annals of Oncology</i> 2022;33(S6); doi:10.1016/jannonc.2022.05.046.	abstrakt konferencyjny do badania KEYNOTE-826 dot. populacji japońskiej

## 8.9 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 8.9.1 Skala sprawności ECOG

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

### 8.9.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 41), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 43).

Tab. 41. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany o wielkości <math>\geq 10</math> mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm),</li> <li>- pomiar suwmiarką <math>\geq 10</math> mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne)</li> <li>- węzły chłonne <math>\geq 15</math> mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.</li> </ul>
Zmiany niemierzalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica <math>&lt; 10</math> mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią <math>\geq 10</math> mm ale <math>&lt; 15</math> mm),</li> <li>- zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalna choroba piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).</li> </ul>

Tab. 42. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia</li> <li>- wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <math>&lt; 10</math> mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego,</li> <li>- wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<math>&lt; 10</math> mm oś krótka)</li> </ul>

częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	- $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumę średnic	- nd
brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i> )	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	- $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$ , bezwzględny wzrost musi wynosić $\geq 5$ mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 43. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	CR
CR	Non-CR/non-PD	Brak	PR
CR	Nie oceniane	Brak	PR
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	PR
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	SD
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	PD

\* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędącej zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

### 8.9.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono polską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).





AXSANA-Study

POLISH

Patient ID: PL - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

**EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)**

Date:

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numer, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/ią?	1	2	3	4
3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4

**Czy w ostatnim tygodniu:**

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4

Proszę wypełnić następną stronę

<b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>	<b>Wcale</b>	<b>Trochę</b>	<b>Znacznie</b>	<b>Bardzo</b>
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

**Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy**

29. Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1            2            3            4            5            6            7

bardzo zły

doskonały

30. Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1            2            3            4            5            6            7

bardzo zła

doskonała

## 8.9.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-CX24

Poniżej zamieszczono angielską wersję modułu kwestionariusza QLQ-C30 ukierunkowanego na raka szyjki macicy dotyczącego jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer module* EORTC QLQ-CX24 (EORTC 2005).

ENGLISH



### EORTC QLQ – CX24

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems, please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
31. Have you had cramps in your abdomen?	1	2	3	4
32. Have you had difficulty in controlling your bowels?	1	2	3	4
33. Have you had blood in your stools (motions)?	1	2	3	4
34. Did you pass water/urine frequently?	1	2	3	4
35. Have you had pain or a burning feeling when passing water/urinating?	1	2	3	4
36. Have you had leaking of urine?	1	2	3	4
37. Have you had difficulty emptying your bladder?	1	2	3	4
38. Have you had swelling in one or both legs?	1	2	3	4
39. Have you had pain in your lower back?	1	2	3	4
40. Have you had tingling or numbness in your hands or feet?	1	2	3	4
41. Have you had irritation or soreness in your vagina or vulva?	1	2	3	4
42. Have you had discharge from your vagina?	1	2	3	4
43. Have you had abnormal bleeding from your vagina?	1	2	3	4
44. Have you had hot flushes and/or sweats?	1	2	3	4
45. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
46. Have you felt less feminine as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
47. Have you felt dissatisfied with your body?	1	2	3	4

**During the past 4 weeks:**

	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
48. Have you worried that sex would be painful?	1	2	3	4
49. Have you been sexually active?	1	2	3	4

**Answer these questions only if you have been sexually active during the past 4 weeks:**

	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
50. Has your vagina felt dry during sexual activity?	1	2	3	4
51. Has your vagina felt short?	1	2	3	4
52. Has your vagina felt tight?	1	2	3	4
53. Have you had pain during sexual intercourse or other sexual activity?	1	2	3	4
54. Was sexual activity enjoyable for you?	1	2	3	4

© QLQ-CX24 Copyright 2003 EORTC Quality of life Group. All rights reserved.

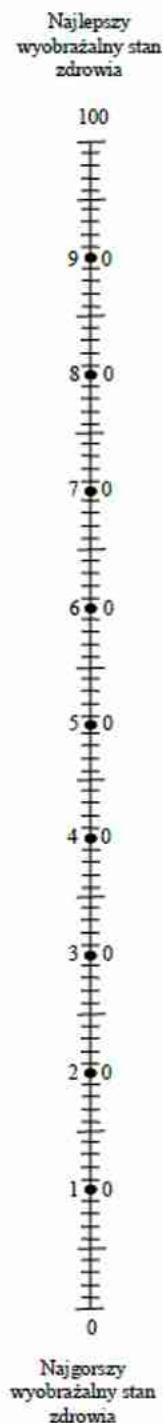
### 8.9.5 Kwestionariusz EQ-VAS

Poniżej zamieszczono polską wersję II. części kwestionariusza EQ-5D, dotyczącej jakości życia pacjentów tj. EQ-VAS (EQ-5D 2021).

Aby umożliwić badanym ocenę jak dobry lub zły jest ich stan zdrowia przygotowaliśmy skalę (podobną do skali termometru), na której najlepszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony liczbą 100, a najgorszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony jako 0.

Prosimy o wskazanie na skali, jak dobry lub zły jest w państwa opinii stan Pana/Pani zdrowia dzisiaj. Proszę zrobić to rysując linię z kostki poniżej do jakiegokolwiek punktu na skali, określającego jak dobry lub zły jest Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia.

**Twój stan  
zdrowia  
dzisiaj**



## 8.10Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 08.01.2024
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.5, 8.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
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	Rozdział 4.3, 0
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 0
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA). .....	24
Ryc. 2. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021). .....	39
Ryc. 3. Analiza skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021). .....	40
Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021). .....	42
Ryc. 5. Analiza skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021). .....	42
Ryc. 6. Analiza czasu trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826 (Colombo 2021). .....	44
Ryc. 7. Średnia zmiana ogólnego stan zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w kolejnych tygodniach leczenia w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a). .....	46
Ryc. 8. Średnia zmiana ogólnego stan zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) oraz funkcjonowania wg kwestionariusza QLQ-C30 w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a). .....	47
Ryc. 9. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-CX24 w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku badania w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a). .....	48
Ryc. 10. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w kolejnych tygodniach leczenia w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a). .....	50
Ryc. 11. Średnia (wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, LS, ang. <i>least square mean</i> ) zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 w tkance nowotworowej w 30. tygodniu leczenia w odniesieniu do początku badania w badaniu KEYNOTE-826 (Monk 2023a). .....	50

Ryc. 12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data). ..... 72



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	13
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	16
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	18
Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez w leczeniu raka szyjki macicy. ....	21
Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy. ....	26
Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy – cd. ....	27
Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-826 włączonego do analizy. ....	29
Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-826 włączonego do analizy. ....	29
Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-826 zakwalifikowanego do analizy. ....	30
Tab. 10. Charakterystyka pacjentek z badania KEYNOTE-826 (populacja ITT). ....	32
Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu klinicznym KEYNOTE-826 zakwalifikowanym do analizy. ....	33
Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej z badania KEYNOTE-826 (subpopulacja ITT). ....	34
Tab. 13. Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej, którzy przegrali leczenie w badaniu klinicznym KEYNOTE-826 zakwalifikowanym do analizy. ....	35
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu klinicznym KEYNOTE-826 zakwalifikowanym do analizy. ....	36
Tab. 15. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS). ....	39
Tab. 16. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). ....	41
Tab. 17. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST. ....	43
Tab. 18. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii w $\pm$ bewacyzumab populacji pacjentek z	

przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: czas trwania odpowiedzi na leczenie. ....	44
Tab. 19. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) i funkcjonowania fizycznego. ....	46
Tab. 20. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-VAS. ....	49
Tab. 21. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS). ....	52
Tab. 22. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). ....	53
Tab. 17. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST. ....	54
Tab. 23. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: przeżycie całkowite (OS) - analiza subpopulacji. ....	56
Tab. 24. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji. ....	56
Tab. 25. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST - analiza subpopulacji. ....	57
Tab. 26. Długoterminowa skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej: czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie - analiza subpopulacji. ....	57
Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii $\pm$ bewacyzumab: zdarzenia niepożądane ogółem. ....	59

Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny u $\geq 20\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup†. ....	60
Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane związane z którymkolwiek przyjmowanym produktem leczniczym u $\geq 10\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup†. ....	62
Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym†. ....	66
Tab. 31. Porównanie długoterminowego bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab: zdarzenia niepożądane. ....	69
Tab. 32. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na marzec 2023, VigiBase 2023). ....	72
Tab. 33. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią ± bewacyzumab w porównaniu do chemioterapii ± bewacyzumab w populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq 1$ w tkance nowotworowej na podstawie wyników badania KEYNOTE-826. ....	81
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Medline (PubMed) na dzień 08.01.2024. ....	87
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Embase na dzień 08.01.2024. ....	87
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Cochrane Library na dzień 08.01.2024. ....	88
Tab. 37. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). ....	89
Tab. 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	91
Tab. 39. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997) ....	93
Tab. 40. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). ...	102
Tab. 41. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018). ....	102
Tab. 42. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). ....	103

## Bibliografia

- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2023.
- Baillie 2021** Baillie K, Laskey J, Bennie M et al. What are the real-world outcomes of locally advanced cervical cancer patients who receive neo-adjuvant chemotherapy? *International Journal of Gynecological Cancer*, 2019. 29: p. A43.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- CancerMPact** CancerMPact., Treatment Architecture: United States, Cervical Cancer. Kantar Health, 2017.
- ChPL Keytruda®** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.04.2023]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Colombo 2021** Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-1867.
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228-247.
- EORTC 1995** European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires  
<https://qol.eortc.org/questionnaires/> [dostęp: 22.03.2023]  
EORTC QLQ-C30 (Version 3) (eubreast.com) [dostęp: 28.04.2023]
- EORTC 2009** EORTC. Course on Quality of Life, Symptom Research and Patient Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. 25-27 November 2009. Brussels, Belgium.
- EQ-5D 2021** <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/> [dostęp: 22.03.2023]
- FAERS** January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)  
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 28.03.2023]  
August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)  
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018> [dostęp: 28.03.2023]  
January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)



<b>Osoba 1994</b>	Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. 1994 Oct;3(5):353-64.
<b>PRISMA</b>	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>skala NICE</b>	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2">http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a>
<b>skala NOS</b>	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
<b>Song 2003</b>	Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003; 325: 472-475
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
<b>VigiBase 2023</b>	<a href="https://www.vigiaccess.org/">https://www.vigiaccess.org/</a> [dostęp: 28.03.2023]
<b>Zawisza 2010</b>	Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W et al. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). Ginekol Pol. 2010, 81, 262-267.