

# Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

## Autorzy

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

## Dane kontaktowe

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

## Konflikt interesów

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

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel opracowania .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Przegląd opracowań wtórnych.....</b>	<b>11</b>
2.1 Metodyka .....	11
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	11
2.1.2 Selekcja informacji.....	11
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	13
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	13
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	14
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	14
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji .....	14
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji .....	14
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	17
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	22
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych .....	25
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych .....	33
<b>3 Przegląd badań pierwotnych.....</b>	<b>34</b>
3.1 Metodyka .....	34
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	34
3.1.2 Selekcja informacji.....	35
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	35
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	36
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych.....	36
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	37
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych .....	37
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji .....	37
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	40
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań .....	45
3.2.4 Ocena jakości informacji .....	49
3.2.5 Ocena wiarygodności badań.....	49
<b>4 Analiza heterogeniczności.....</b>	<b>50</b>
<b>5 Strategia analizy danych.....</b>	<b>51</b>
<b>6 Analiza skuteczności eksperymentalnej .....</b>	<b>52</b>

---

6.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	52
6.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	56
6.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) .....	58
6.4	Jakość życia .....	61
<b>7</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>65</b>
7.1	Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie).....	65
7.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	65
7.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zarejestrowane u co najmniej 5% pacjentów .....	66
7.1.3	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	72
<b>8</b>	<b>Dodatkowe dane z analizy w podgrupach .....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Analiza skuteczności praktycznej.....</b>	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>83</b>
11.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	83
11.1.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej .....	84
11.1.2	Analiza bezpieczeństwa .....	86
11.1.3	Analiza skuteczności praktycznej .....	87
<b>12</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>13</b>	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>92</b>
<b>14</b>	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>96</b>
14.1	Opracowania wtórne.....	96
14.2	Badania pierwotne .....	98
<b>15</b>	<b>Aneks 3. Prace wykluczone .....</b>	<b>99</b>
15.1	Opracowania wtórne.....	99
15.2	Badania pierwotne .....	103
<b>16</b>	<b>Aneks 1. Klasyfikacja doniesień naukowych.....</b>	<b>108</b>
<b>17</b>	<b>Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa .....</b>	<b>109</b>
<b>18</b>	<b>Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane .....</b>	<b>112</b>
<b>19</b>	<b>Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 .....</b>	<b>114</b>
<b>20</b>	<b>Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE.....</b>	<b>120</b>
<b>21</b>	<b>Aneks Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy.....</b>	<b>121</b>
<b>22</b>	<b>Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych .....</b>	<b>124</b>
22.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	124
22.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	125
22.3	Ekspozycja na leczenie .....	128
22.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	129

---



22.5	Opis punktów końcowych .....	130
22.6	Randomizacja i zaślepienie .....	130
22.7	Hipoteza zerowa i typ analizy .....	131
22.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi .....	132
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>133</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>134</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>136</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APaT	populacja, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku (ang. <i>all-patients-as-treated</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CPS	łączy wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i> )
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
CT	Chemioterapia
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC-QLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami
FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health related quality of life</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICI	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i> )
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )

RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SEM	błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i> )
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-related adverse event</i> )
TTD	czas do pogorszenia (ang. <i>time to deterioration</i> )
TTTTD	czas na rozpoczęcie trzeciej terapii lub zgon (ang. <i>time to initiation of third therapy or death</i> )
UC	rak urotelialny (ang. <i>urothelial carcinoma</i> )

# Streszczenie

## Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania bezpośredniego pembrolizumabu z paklitakselem i docetakselem.

## Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 8 maja 2024 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 9 maja 2024 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania pierwotnego dotyczącego skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa (KEYNOTE-045) w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności.

## Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 14 przeglądów systematycznych oraz sześć raportów HTA. We włączonych przeglądach systematycznych i raportach HTA odnaleziono porównanie pembrolizumabu z chemioterapią wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy ulegli progresji w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że pembrolizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu ze standardową chemioterapią.

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla pembrolizumabu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-045) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią (paklitaksel, docetaksel lub winflunina w zależności od decyzji badacza).

Do analizy skuteczności praktycznej włączono dwa jednoramienne, retrospektywne badania, które dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Wyniki tych badań są w dużej mierze zbliżone do wyników randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-045 i sugerują skuteczność terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

## Wyniki – analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim pembrolizumabu z chemioterapią.

Wykazano, że terapia pembrolizumabem jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od placebo w zakresie poniższych punktów końcowych:

- wydłużenia mediany **przeżycia całkowitego** (OS): 10,1 mies. vs 7,2 mies.; HR=0,71 [0,59; 0,86];
- zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną **odpowiedź na leczenie** (ORR): 21,9% vs 11,0%; OR=2,26 [1,40; 3,63], p=0,0008; RD=0,11 [0,05; 0,17], p=0,001;

- w tym: całkowitą odpowiedź na leczenie (CR): 10,0% vs 2,9%; OR=3,67 [1,63; 8,23], p=0,0016; RD=0,07 [0,03; 0,11], p=0,001;
- poprawie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30, rozumianej jako średnia zmiana od wartości wyjściowej do 15. tygodnia terapii (9,05 [4,61; 13,50], p<0,001);
- wydłużenia mediany czasu do pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30: 3,5 mies. vs 2,3 mies., HR = 0,72 [0,56; 0,92], p = 0,004.

Ponadto w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab obserwowano wyższy niż w grupie stosującej chemioterapię odsetek pacjentów przeżywających 12, 24, 36 oraz 48 mies. oraz wyższy odsetek pacjentów przeżywających bez progresji w tych samych punktach czasowych. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie jest większa w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany przeżycia całkowitego bez progresji (PFS) pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią.

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

## Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym.

Nie odnotowano istotnej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą z chemioterapią w zakresie wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3-5, zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w jakimkolwiek stopniu, lub w stopniu 3-5, ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia.

W kategorii zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u co najmniej 5% pacjentów, w grupie pembrolizumabu odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, nudności, zmniejszonego apetytu, astenii, wymiotów, niedokrwistości, zaparc, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błony śluzowej, bólu kończyn, obwodowej neuropatii czuciowej, zmniejszonej liczby neutrofilów, neuropatii obwodowej, obrzęku obwodowego, zmniejszonej liczby białych krwinek, łysienia, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia świądu, wysypki i niedoczynności tarczycy.

Stosowanie pembrolizumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE specjalnego zainteresowania, które są charakterystyczne dla terapii pochodzenia immunologicznego, przy czym tylko 6% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu doświadczyło tego rodzaju zdarzeń  $\geq$  3. stopnia.

Wyniki analizy post-hoc w podgrupach dla porównania pembrolizumabu ze wskazanymi komparatorami, tj. paklitakselem i docetakselem w zakresie ogólnej liczby AE związanych z leczeniem i AE związanych z leczeniem  $\geq$  3. stopnia są spójne z wynikami dla porównania pembrolizumabu z całą grupą otrzymującą chemioterapię.

## Podsumowanie i wnioski

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

### Analiza skuteczności eksperymentalnej

- Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS), zwiększeniem prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów o 29% (HR=0,71 [0,59; 0,86]), a także wzrostem odsetka pacjentów przeżywających 12, 24, 36 i 48 miesięcy.
- Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR), odnotowano w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii.
- Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) w obu grupach jest zbliżona, jednakże czas trwania odpowiedzi (DOR) jest dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii.
- Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią, niemniej jednak w grupie pembrolizumabu odsetek pacjentów przeżywających bez progresji jest wyższy w 12, 24, 36 i 48 miesięcznym okresie obserwacji.
- Stosowanie pembrolizumabu skutkuje utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie, a różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

### Analiza bezpieczeństwa

- W porównaniu z chemioterapią, pembrolizumab w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE ogółem związanych z leczeniem, w tym również  $\geq 3$  stopnia, a także ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE.
- Stosowanie pembrolizumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE specjalnego zainteresowania, które są charakterystyczne dla terapii pochodzenia immunologicznego, przy czym tylko 6% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu doświadczyło tego rodzaju zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia.

Dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem oraz docetakselem dla najważniejszych punktów końcowych są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach głównej analizy i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Ponadto, wyniki badań skuteczności praktycznej są w dużej mierze zbliżone do wyników randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-045 i sugerują skuteczność terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu również w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane. Produkt leczniczy Keytruda® adresowany jest dla osób cierpiących na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po nieskutecznym leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny. Jest to populacja o bardzo niekorzystnym rokowaniu, która po progresji na chemioterapii opartej o platyny nie ma możliwości zastosowania żadnego celowanego leczenia, z udowodnionym wpływem na przeżycie całkowite. Realną opcją leczenia dla takich chorych w Polsce jest jedynie chemioterapia taksanami (refundowana we wskazaniach pozarejestacyjnych). Niezaspokojona potrzeba medyczna wyraża fakt, że pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego zajął 5 miejsce na liście TOP TEN ONKO w 2024 roku - liście dziesięciu najbardziej potrzebnych według onkologów leków w leczeniu nowotworów litych, które jeszcze nie są objęte refundacją w Polsce [TOP TEN ONKO 2024]. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej.



# 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego w porównaniu do paklitakselu lub docetakselu.

Wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD 2024] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab), stosowane zgodnie z ChPL
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• paklitaksel,</li><li>• docetaksel.</li></ul>
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></ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane,</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane.</li></ul>
Typy badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania pierwotne,</li><li>• badania wtórne.</li></ul>

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

## 2 Przegląd opracowań wtórnych

### 2.1 Metodyka

#### 2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w Aneksie. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 16 kwietnia 2024 r.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Ostatnie wyszukiwanie wykonano 8 maja 2024 r. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

#### 2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4).

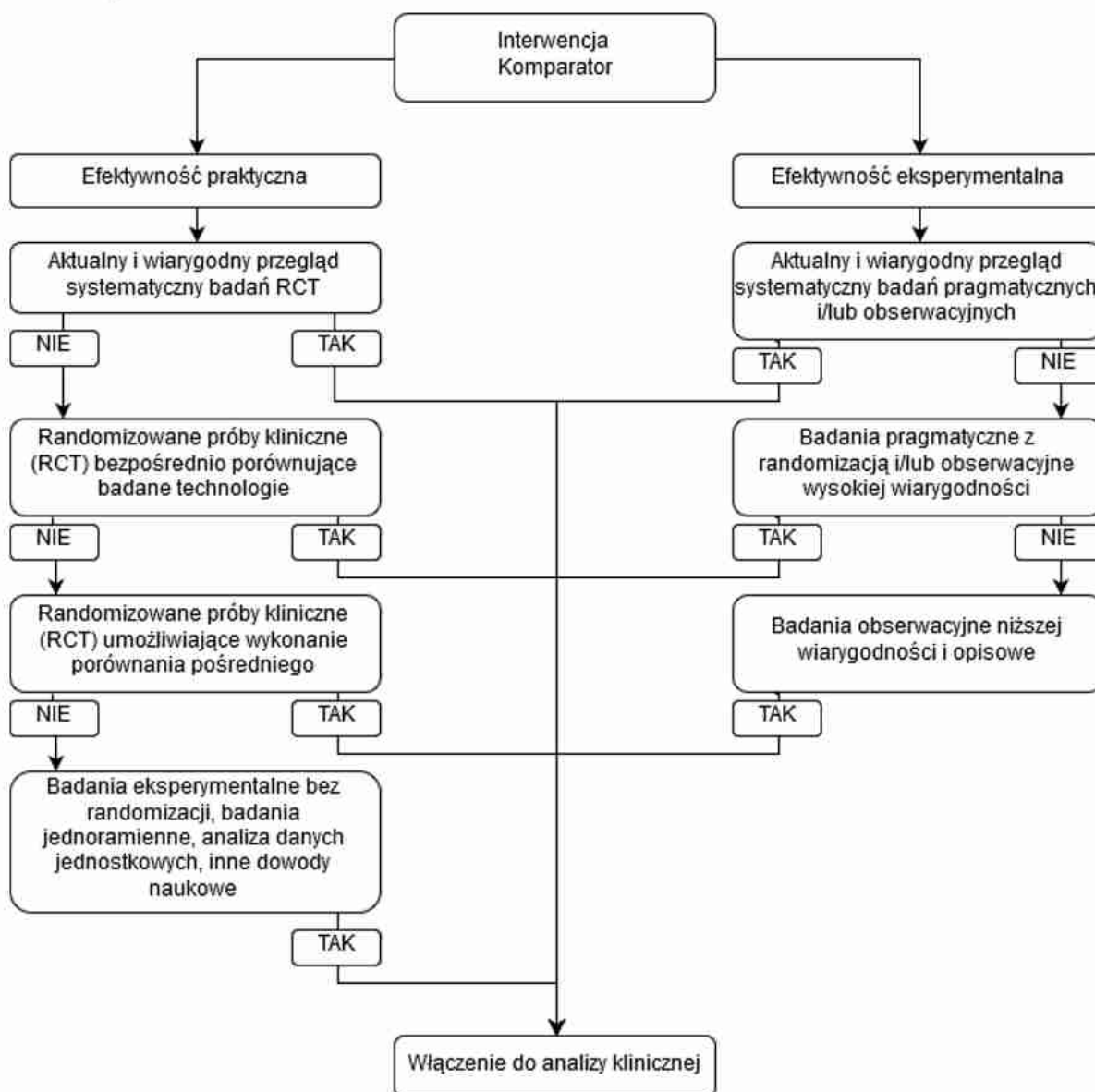


Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ( [REDACTED] ). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 16 kwietnia 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

**Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.**



Źródło: Wytoczne AOTMiT 2016

### 2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
  - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
  - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- interwencja – Keytruda® (pembrolizumab),
- komparator – paklitaksel lub docetaksel;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - skuteczność leczenia:
    - przeżycie całkowite (OS);
    - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
    - odpowiedź na leczenie;
  - bezpieczeństwo:
    - zdarzenia niepożądane;
    - ciężkie zdarzenia niepożądane;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

### 2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pembrolizumabem,

- badania oceniające stosowanie pembrolizumabu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- brak publikacji pełnotekstowej.

### 2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [REDACTED] według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 18). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

### 2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (IP). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (AB). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencję,
    - rodzaj badań,
    - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
  - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
  - skuteczności eksperymentalnej,
  - skuteczności praktycznej lub
  - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

## 2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

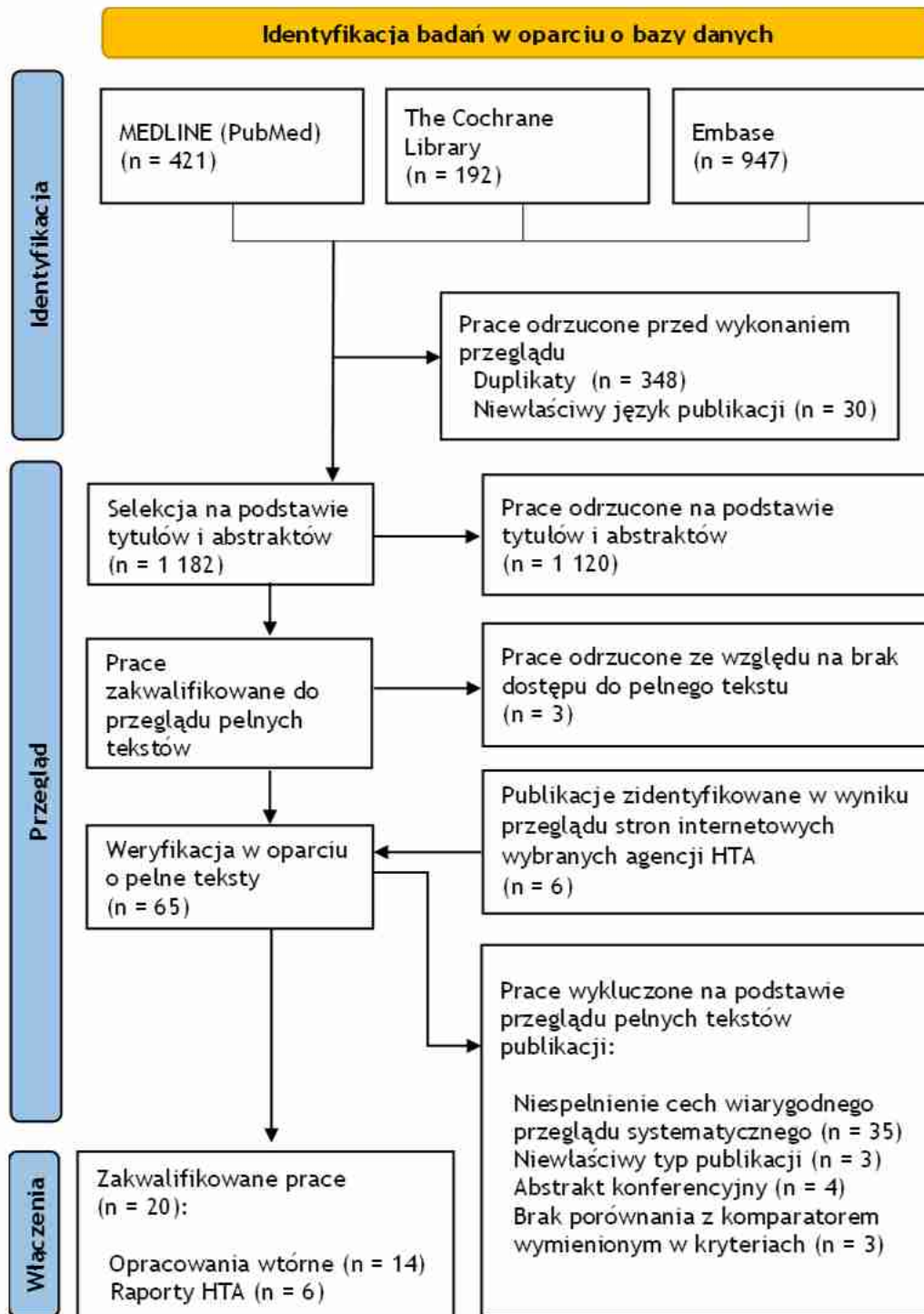
### 2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla pembrolizumabu oceniono wstępnie 1182 abstrakty. Po wykluczeniu 348 powtórzeń i 30 prac ze względu na niewłaściwy

język publikacji oraz po selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 59 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 6 raportów HTA dotyczących pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 45 publikacji zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 14 przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach (Bantanou 2023, Ciccarese 2019, Di Nunno 2018, Ferro 2023, Guo 2021, Gwynn 2018, Kardoust 2023, Liao 2023, Maiorano 2022, Maisch 2023, Narayan 2018, Pattanaik 2019, Rassy 2018 i Rijnders 2017) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.1 i 14.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania wtórnego, ocenę jego wiarygodności oraz wyniki z pracy przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



## **2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych**

Do opracowania włączono ostatecznie 14 przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 35). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Bantounou 2023	Do 21.09.2022r w bazach danych: EMBASE i PubMed	IB	Zbadanie molekularnych podstaw, uzasadnienia oraz dowodów klinicznych dotyczących nowych metod leczenia, które celują w kluczowe mutacje odpowiedzialne za rozwój nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC (raka urotelialnego, ang. <i>Urothelial carcinoma</i> )	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	Pembrolizumab i enfortumab wedytyny	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza jakościowa
Ciccarese 2019	Od 1998 do lutego 2018r w bazach danych: PubMed, Cochrane i abstrakty konferencyjne ASCO	IA	Określenie najlepszej opcji leczenia UC spośród immunoterapii, chemioterapii oraz celowanych terapii antyangiogennych	Pacjenci z rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, atezolizumab, cabazitaksel, docetaksel +ramucirumabem, docetaksel+icrucumab, docetaksel+vandetanib, pazopanib	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	OS, PFS	Analiza ilościowa
Di Nunno 2018	Od stycznia 2014 r. do lutego 2018 r. w bazach danych: PubMed i Cochrane	IA	Zbadanie roli ICIs u pacjentów z UC	Pacjenci z rakiem urotelialnym po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny	Pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, niwolumab	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	OS, ORR	Analiza ilościowa



Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Ferro 2023	Bazy danych: PubMed, Embase i Cochrane	IA	Zbadanie skuteczności ICIs w zaawansowanym UC	Pacjenci z rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, pembrolizumab+ChT, atezolizumab, atezolizumab+ChT, durwalmab, durwalmab+tremelimumab	Randomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza ilościowa
Guo 2021	Do grudnia 2020 roku w bazach danych: PubMed, Embase i Cochrane	IB	Ocena skuteczności i działania ICIs pod względem OS, PFS i ORR	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, durwalmab, atezolizumab, niwolumab	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	OS, PFS i ORR	Analiza jakościowa
Gwynn 2018	Od 2012 do 2017 roku w bazach danych: PubMed, CENTER, baza abstraktów ASCO	IB	Podsumowanie i ocena środków immunoterapeutycznych celujących w PD-1 oraz PD-L1, które niedawno zostały zatwierdzone do leczenia przerzutowego UC	Pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, atezolizumab, awelumab, durwalmab, niwolumab	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza jakościowa
Kardoust 2023	Do 2023 r, w bazach danych: Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane	IA	Zbadanie różnicowanej odpowiedzi na leczenie w zależności od organotropizmu przerzutów u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	W II linii: Pembrolizumab, pembrolizumab+ChT szczepionka peptydowa+BSC, docetaksel, docetaksel+ramucirumab, atezolizumab, nab-paklitaksel, enfortumab vedotyny, rucaparib	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	ORR, OS, PFS	Analiza ilościowa



Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Liao 2023	Do lipca 2022 r, w bazach danych: PubMed, Embase, Cochrane	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ICIs w leczeniu przerzutowego UC	Pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, awelumab, atezolizumab, durwalumab, niwolumab	Randomizowane badania kliniczne	PFS, OS, ORR, TRAE w stopniu 3 lub wyższym	Analiza ilościowa
Maiorano 2022	Bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane	IB	Podsumowanie głównych wyników dotyczących klinicznego zastosowania ICIs w zaawansowanym raku pęcherza moczowego	Pacjenci z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego	Pembrolizumab, niwolumab, awelumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, tremelimumab	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza jakościowa
Maisch 2023	Od 2000r do lipca 2022 r w bazach danych: Medline, Embase, Cochrane, trzy inne bazy oraz rejestry badań klinicznych	IA	Ocena efektów ICIs w porównaniu z chemioterapią jako leczenie pierwszej i drugiej linii w zaawansowanym lub przerzutowym UC	Pacjenci z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, niwolumab, awelumab, durwalumab, atezolizumab	Randomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza ilościowa
Narayan 2018	Od 2000r do lipca 2018r w bazach: Cochrane, Medline oraz rejestry badań klinicznych	IA	Ocena skutków monoterapii pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego UC u pacjentów, u których doszło do postępu choroby podczas lub po ChT zawierającej platinę	Pacjenci z rakiem urotelialnym	Pembrolizumab	Randomizowane badania kliniczne	Jakość życia, PFS, ORR, bezpieczeństwo, śmiertelność związana z leczeniem	Analiza ilościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Pattanaik 2019	Od stycznia 1980 r do grudnia 2017r w bazach danych: Cochrane, Embase, Medline, Web of Science	IA	Zebranie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ICIs w różnych ustawieniach leczenia	Pacjenci z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym	Pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, awelumab, durwalumab	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza ilościowa
Rassy 2018	Bazy danych: PubMed i Cochrane	IA	Określenie który, z zatwierdzonych ICIs jest optymalnym leczeniem w przerzutowym raku pęcherza moczowego o pochodzeniu urotelialnym	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pochodzeniu urotelialnym	Pembrolizumab, winflunina, atezolizumab	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne	Brak określonych z góry punktów końcowych	Analiza ilościowa
Rijnders 2017	Do marca 2017 r, w bazach danych: Medline, Embase, Cochrane, Web of Science, Google Scholar	IB	Przegląd literatury dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa ICIs u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem komórek urotelialnych, rakiem komórek nerkowych oraz rakiem gruczołu krokowego.	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urologicznym	Pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab	Randomizowane badania kliniczne	OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo, skuteczność w oparciu o stopień ekspresji PD-L1	Analiza jakościowa

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; BSC - leczenie wspomagające (ang. *Best supportive care*); ChT - chemioterapia, ICIs - inhibitor punktów końcowych (ang. *Immune-checkpoint inhibitors*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse event*) UC - rak urotelialny (ang. *Urothelial carcinoma*)

### 2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] opisanej w rozdziale 18. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 3). Dwa włączone do przeglądu opracowania uzyskały ogólnie wysoką ocenę, natomiast pozostałe krytycznie niską, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź													
	Bantanou 2023	Ciccarese 2019	Di Nunno 2018	Ferro 2023	Guo 2021	Gwynn 2018	Kardoust 2023	Liao 2023	Maiorano 2022	Maisch 2023	Narayan 2018	Pattanaik 2019	Rassy 2018	Rijnders 2017
Pytanie 1	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Rassy 2018	Nie
Pytanie 2	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Częściowo tak	Nie	Nie
Pytanie 3	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 4	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak
Pytanie 5	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Nie
Pytanie 6	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
Pytanie 7	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak
Pytanie 9a	Nie	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Nie
Pytanie 9b	Nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie	Nie	Nie	Zawiera tylko randomizowane badania.	Nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Częściowo tak	Nie	Zawiera tylko randomizowane badania.
Pytanie 10	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 11a	Nie przeprowadzono	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie przeprowadzono	Tak	Tak	Nie przeprowadzono	Tak	Nie przeprowadzono	Tak	Nie	Nie przeprowadzono

	metaana- lizy.					metaana- lizy.			metaana- lizy.		metaana- lizy.			metaana- lizy.
Pytanie 11b	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Zawiera tylko ran- domizo- wane ba- dania	Nie	Zawiera tylko ran- domizo- wane ba- dania	Nie	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie	Tak	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.
Pytanie 12	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Tak	Tak	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Tak	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Tak	Nie	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.
Pytanie 13	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Pytanie 14	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Pytanie 15	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Nie	Nie	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Tak	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.	Tak	Tak	Nie prze- prowa- dzono metaana- lizy.
Pytanie 16	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
Ogólnie	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Wysoka	Wysoka	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska	Krytycz- nie niska
<p>Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;</p> <p>Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.</p>														



## 2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

### 2.2.4.1 Przeglądy systematyczne

#### 2.2.4.1.1 Bantounou 2023

Celem opracowania Bantounou 2023 była ocena nowych metod leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, ukierunkowanych specyficznie na PD-L1 lub nektynę-4, czyli inhibitor PD-1 - pembrolizumab oraz koniugat przeciwciała przeciw nektynie-4 - enfortumab wedotyny.

W badaniu fazy III KEYNOTE-045 wykazano, że pembrolizumab ma lepsze wskaźniki przeżycia całkowitego i lepszy profil zdarzeń niepożądanych w porównaniu z chemioterapią standardową jako leczenie drugiej linii.

Badanie fazy II KEYNOTE-052 pokazało, że pembrolizumab jest odpowiednim leczeniem pierwszej linii dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Jednakże, wyniki tego badania należy interpretować ostrożnie, ze względu na otwartą formę badania i brak grupy kontrolnej. Dodatkowo, uczestnikami tej kohorty byli starsi pacjenci (49% z nich miało co najmniej 75 lat) z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi i licznymi współistniejącymi schorzeniami, co skutkowało niejednoznacznymi wynikami dotyczącymi wskaźnika odpowiedzi obiektywnej i przeżycia bez progresji.

Badanie fazy II EV-201 badało enfortumab wedotyny jako opcję leczenia pacjentów z przerzutowym UC, którzy wcześniej otrzymali ICIs i byli wcześniej leczeni platyną, lub nie kwalifikowali się do leczenia platyną. Wykazano, że enfortumab osiągnął najwyższy wskaźnik odpowiedzi u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny w porównaniu z innymi monoterapiami, co sprawia, że enfortumab wedotyny jest dobrym wyborem terapii dla pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 (receptor programowanej śmierci 1 (ang. *Death-ligand-1*)/ Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death Ligand-1*) w pierwszej linii. Niemniej jednak, z powodu braku grupy porównawczej, wyniki skuteczności z EV-201 nie mogą być uznane za rozstrzygające. W związku z tym przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie fazy III EV-301, które potwierdziło wyniki EV-201 i wskazało na przewagę enfortumabu w porównaniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią opartą na platynie i inhibitorami PD-1/PD-L1, przy podobnych zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem.

Zarówno monoterapia pembrolizumabem, jak i enfortumabem wedotyny, przyniosły lepsze wyniki w porównaniu z chemioterapią. Autorzy przeglądu informują także, że wczesne dowody sugerują, że leczenie skojarzone pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny może stanowić dodatkową opcję leczenia raka urotelialnego.

### 2.2.4.1.2 Ciccarese 2019

Celem przeglądu Ciccarese 2019 było określenie najlepszej opcji leczenia wśród immunoterapii, chemioterapii i terapii antyangiogennych.

Autorzy opisują, że immunoterapia z inhibitorami punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 stanowi jedną z najbardziej obiecujących opcji dla wcześniej leczonego przerzutowego raka urotelialnego. W szczególności, badanie fazy III KEYNOTE-045 wykazało znaczącą poprawę przeżycia całkowitego o 2,8 miesiąca (HR=0,73; p=0,002) przy stosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii jako terapii drugiej linii dla przerzutowego UC opornego na platynę, niezależnie od statusu PD-L1.

Sprzeczne wyniki przyniosło badanie fazy III IMvigor211, które porównywało atezolizumab z chemioterapią u pacjentów z przerzutowym UC, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie.

Atezolizumab uzyskał przyspieszoną zgodę w 2016 roku na rejestrację we wskazaniu wcześniej leczonego chemioterapią opartą o platyny przerzutowego raka urotelialnego, na podstawie wyników badania IMvigor210. Kontynuacja zgody na rejestrację była uzależniona od wyników badania IMvigor211. Początkowa analiza badania IMvigor211 nie osiągnęła założonego pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do OS. Atezolizumab nie wykazał statystycznie znamiennej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u wcześniej leczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

### 2.2.4.1.3 Di Nunno 2018

Przeprowadzono systematyczny przegląd i metaanalizę badań klinicznych Di Nunno 2018, aby ocenić skuteczność i aktywność terapii w odniesieniu do całkowitego przeżycia i wskaźnika odpowiedzi obiektywnej, koncentrując się zarówno na randomizowanych, jak i nierandomizowanych badaniach klinicznych.

Autorzy przeglądu podsumowali wyniki badania KEYNOTE-045. Badanie miało dwa równorzędne, pierwszorzędowe punkty końcowe (OS i PFS) i objęło 542 pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy doświadczyli progresji po co najmniej jednym leczeniu chemioterapią (w tym leczeniem opartym na platynie). Porównano wyniki pacjentów leczonych pembrolizumabem (w dawce 200 mg) z pacjentami leczonymi chemioterapią wybraną przez badaczy (docetaksel, paklitaksel lub winflunina). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,1 miesiąca przeżycie całkowite okazało się znacznie dłuższe u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab (mediana OS wynosiła 10,3 vs 7,4 miesiąca w przypadku chemioterapii, HR=0,73; 95%CI: 0,59-0,91), podczas gdy nie zaobserwowano statystycznej korzyści w zakresie PFS (mediana 2,1 vs 3,3 miesiąca, HR=0,98; 95%CI: 0,81-1,19). Ponadto pacjenci leczeni pembrolizumabem wykazali wyższy ORR w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią (21,1% vs 11,4%, z medianą czasu trwania odpowiedzi nieosiągniętą).

Autorzy opisują, że wyniki z ich przeglądu sugerują, że inhibitor punktów kontrolnych układu odpornościowego - pembrolizumab, celujący w PD-L1, jest związany z poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia chemioterapią.



#### 2.2.4.1.4 Ferro 2023

W przeglądzie systematycznym Ferro 2023 badano skuteczność ICIs w zaawansowanym raku urotelialnym.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie randomizowane badania kontrolowane III fazy, które porównywały inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego z chemioterapią lub bez z najlepszą opieką wspomagającą u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. IMvigor130 było badaniem III fazy, które badało skuteczność atezolizumabu w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią jako leczenie pierwszej linii w przerzutowym UC. KEYNOTE-361 to badanie III fazy, w którym porównano skuteczność pembrolizumabu lub pembrolizumabu z chemioterapią do samej chemioterapii jako leczenia pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym. IMvigor211 to badanie III fazy, w którym oceniono skuteczność atezolizumabu jako terapii drugiej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, leczonych wcześniej platyną. KEYNOTE-045 to badanie kliniczne, w którym oceniono skuteczność pembrolizumabu jako terapii drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na platynie. DANUBE to badanie III fazy, które porównywało skuteczność durwalumabu w monoterapii lub w połączeniu z tremelimumabem do chemioterapii, u wcześniej nieleczonych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC. Badanie JAVELIN Bladder 100 oceniało skuteczność leczenia podtrzymującego awelumabem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy nie wykazali progresji po chemioterapii pierwszej linii opartej na platynie.

Autorzy przeglądu wskazują na to, że leczenie monoterapią zawierającą inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego lub schematami skojarzonej chemioimmunoterapii opartej na platynie jest związane ze znacznym zmniejszeniem ryzyka śmierci u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Ponadto podkreślają, że potrzebna są dalsze badania nad optymalnym sekwencjonowaniem i strategiami kombinacji z udziałem ICIs w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym.

#### 2.2.4.1.5 Guo 2021

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Guo z 2021 roku było ocenienie skuteczności i aktywności inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego pod względem całkowitego przeżycia, przeżycia bez progresji oraz wskaźnika odpowiedzi obiektywnej.

W analizie wzięto pod uwagę pacjentów nieselekcjonowanych i podgrupę pacjentów charakteryzujących się wysokim stopniem ekspresji PD-L1. Zarówno pembrolizumab, jak i atezolizumab, wykazały poprawę OS w porównaniu z chemioterapią u pacjentów nieselekcjonowanych (HR=0,86; 95%CI: 0,80-0,93; p=0,0001) podczas gdy różnica nie była istotna statystycznie u pacjentów selekcjonowanych na podstawie PD-L1 (HR=0,91; 95%CI: 0,77-1,07; p=0,23). Różnica w PFS nie została zaobserwowana ani w populacji nieselekcjonowanej, ani u pacjentów selekcjonowanych na podstawie PD-L1. HR PFS dla immunoterapii w porównaniu z leczeniem kontrolnym wyniósł odpowiednio HR=1,05; 95%CI: 0,74-1,49; p=0,79 i HR=0,84; 95%CI: 0,68-1,03, p=0,09). Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku ORR. HR ORR dla



immunoterapii w porównaniu z leczeniem kontrolnym wyniósł odpowiednio HR=1,45; 95%CI: 0,53-3,98, p=0,47) i HR=2,19; 95%CI: 0,79-6,08, p=0,13).

Autorzy przeglądu podsumowują, że zarówno inhibitory PD-1, jak i PD-L1 mogą istotnie poprawić całkowite przeżycie w porównaniu z grupą kontrolną w populacji nieselekcjonowanej. Biorąc pod uwagę słabą wartość predykcyjną ekspresji PD-L1 w badaniach klinicznych, autorzy sugerują dalsze badania innych wiarygodnych markerów.

#### **2.2.4.1.6 Gwynn 2018**

Celem przeglądu Gwynn 2018 było podsumowanie i ocena ICIs skierowanych przeciwko białku programowanej śmierci komórki-1 oraz ligandowi programowanej śmierci, które zostały niedawno zatwierdzone do leczenia przerzutowego raka urotelialnego.

Opcje leczenia przerzutowego UC rozszerzyły się o terapię PD-1/PD-L1. Autorzy opracowania opisują, że następujące środki - atezolizumab, awelumab, durwalumab, niwolumab i pembrolizumab - powinny być zdecydowanie rozważane jako terapia drugiej linii zamiast monoterapii chemioterapeutycznej u pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie oparte na platynie lub u których nastąpiła progresja choroby po takim leczeniu.

W opinii autorów, pembrolizumab jest obecnie jedynym dostępnym środkiem z dojrzałymi danymi z fazy III, które wykazują poprawę całkowitego przeżycia oraz bardziej korzystny profil toksyczności w porównaniu z chemioterapią. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczące raka pęcherza moczowego wskazują pembrolizumab jako jedyne zalecenie kategorii 1 dla kolejnej terapii systemowej w przypadku miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby po chemioterapii opartej na platynie. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną w terapii pierwszej linii, wytyczne NCCN obecnie rekomendują zarówno atezolizumab, jak i pembrolizumab.

#### **2.2.4.1.7 Kardoust 2023**

Celem przeglądu Kardoust z 2023 roku było zbadanie różnic w odpowiedzi na leczenie w zależności od lokalizacji przerzutów u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Wyniki analizy pokazują, że zastosowanie durwalumabu w połączeniu z tremelimumabem jako terapii systemowej pierwszej linii było znacząco związane z lepszym całkowitym przeżyciem w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z przerzutami trzewnymi (HR= 0,81; 95%CI: 0,67-0,98). Pembrolizumab jako terapia systemowa drugiej linii był znacząco związany z lepszym OS niż chemioterapia u pacjentów z przerzutami trzewnymi (HR=0,75; 95% CI 0,60;0,95). Atezolizumab jako terapia systemowa drugiej linii był znacząco związany z lepszym OS niż chemioterapia u pacjentów z przerzutami do wątroby (w populacji z >5% komórek immunologicznych naciekających nowotwór) oraz przerzutami do węzłów chłonnych (odpowiednio HR=0,51; 95%CI 0,28;0,96 oraz HR=0,59; 95%CI 0,37;0,96).

Autorzy przeglądu podsumowali, że stosowanie terapii immuno-onkologicznych w zależności od lokalizacji przerzutów u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC może mieć



pozytywny wpływ na wyniki przeżycia zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia. Niemniej jednak, konieczne są dalsze badania skupiające się na różnicach w odpowiedzi w zależności od organotropizmu przerzutów z użyciem wiarygodnych markerów.

#### **2.2.4.1.8 Liao 2023**

Celem badania Liao z 2023 roku była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego.

Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że inhibitory PD-1/PD-L1 - pembrolizumab i atezolizumab stosowane jako terapia drugiej linii zmniejszają ryzyko śmierci u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (HR=0,82; 95%CI: 0,69;0,93; p=0,003). Podobnych wyników nie uzyskano jednak w terapii pierwszej linii. Badanie Ciccarese opisywane w przeglądzie przyniosło zbliżone wnioski (HR=0,81; 95%CI: 0,71-0,92; p<0,001), wykazując, że immunoterapia przewyższała taksany (HR=0,75; 95%CI: 0,64-0,87; p<0,001), ale nie winfluninę (HR=0,80; 95%CI: 0,55-1,17; p=0,26) pod względem całkowitego przeżycia. Autorzy publikacji Yoon pokazali, że ani atezolizumab, ani pembrolizumab nie zapewniły znaczącej poprawy OS w porównaniu z winfluniną w analizie sieciowej. Autorzy sugerują, że głównym powodem tych rozbieżności były różnice w danych z dwóch badań, które używały różnych inhibitorów PD-1/PD-L1, co wpłynęło na wyniki porównania inhibitorów i środków cytotoksycznych.

Autorzy przeglądu podsumowują, że pomimo ograniczeń wynikających z małej liczby badań, stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 jako monoterapii nie wydawało się atrakcyjną alternatywą w porównaniu do chemioterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym w leczeniu pierwszej linii lub przy statusie PD-L1  $\geq$  5%, z wyjątkiem pacjentów niekwalifikujących się do leczenia platyną. Jednakże opcje terapeutyczne drugiej linii w przerzutowym raku urotelialnym wykazują przewagę w zakresie całkowitego przeżycia dla immunoterapii w porównaniu z chemioterapią.

#### **2.2.4.1.9 Maiorano 2022**

Przegląd Maiorano 2022 miał na celu podsumowanie głównych wyników dotyczących klinicznego zastosowania ICIs w zaawansowanym raku pęcherza moczowego. W ciągu ostatnich pięciu lat oceniano skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu, pembrolizumabu, niwolumabu, durwalumabu i awelumabu w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których doszło do progresji po terapii opartej na platynie.

W badaniu fazy III KEYNOTE-045, 542 pacjentów z progresją po terapii pierwszej linii opartej na platynie zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab (200 mg co trzy tygodnie) lub chemioterapię wybraną przez badaczy (paklitaksel, docetaksel, winflunina). Oceniano całkowite przeżycie oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią wydłużył czas OS (10,3 miesiąca vs. 7,4 miesiąca; HR=0,73; 95%CI: 0,59-0,91; p=0,002). Nie stwierdzono jednak różnic w PFS. Pembrolizumab był lepiej tolerowany niż chemioterapia, z działaniami niepożądanymi występującymi u 60,9% pacjentów w porównaniu do 90,2% w grupie otrzymującej chemioterapię, a ciężkie



działania niepożądane (AE w stopniu 3.-5.) wystąpiły u 15,0% pacjentów w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 49,4% w grupie chemioterapii. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 21,1% w grupie pembrolizumabu i 11,4% w grupie chemioterapii ( $p=0,001$ ).

Po roku 68% odpowiedzi na pembrolizumab było nadal obecnych, a po dwóch latach odsetek pacjentów żyjących wynosił 44,2% po roku i 26,9% po dwóch latach, w porównaniu do 29,8% i 14,3% odpowiednio dla chemioterapii. Pięcioletnie obserwacje potwierdziły skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią, a 32,8% odpowiedzi było nadal obecnych.

#### **2.2.4.1.10 Maisch 2023**

Celem badania Maisch 2023 była ocena efektów stosowania inhibitorów punktów kontrolnych immunologicznych w porównaniu z chemioterapią jako terapii pierwszej i drugiej linii w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym.

Inhibitory PD-1 (niwolumab) oraz inhibitory PD-L1 (awelumab i durwalumab), a także pembrolizumab i atezolizumab, są zatwierdzone jako terapia drugiej linii. Immunoterapia jako leczenie drugiej linii może zmniejszyć ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz może mieć niewielki lub żaden wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu do chemioterapii, przy założeniu minimalnej klinicznej istotnej różnicy wynoszącej co najmniej 10 punktów w skali EORTC QLQ. Dodatkowo, autorzy omawiają, iż immunoterapia może zmniejszyć liczbę zdarzeń niepożądanych stopnia 3 do 5 oraz może zmniejszyć liczbę przerwać terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie znaleziono dowodów dotyczących czasu do zgonu z powodu raka pęcherza moczowego. Istnieje bardzo niska pewność, że immunoterapia zmniejsza ryzyko progresji choroby.

#### **2.2.4.1.11 Narayan 2018**

Celem badania Narayan 2018 była ocena efektów stosowania monoterapii pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego z progresją choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej platynę.

Autorzy analizowali badanie KEYNOTE-045, które objęło 542 uczestników, porównując monoterapię pembrolizumabem z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego z progresją choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej platynę. Wyniki uzyskano po medianie 14,1 miesiący obserwacji (zakres od 9,9 do 22,1 miesiący).

Wyniki badania pokazały, że pembrolizumab prawdopodobnie zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ( $HR=0,73$ ; 95%CI: 0,59; 0,90 umiarkowana pewność dowodów). To oznacza 115 mniej zgonów na 1000 uczestników po 12 miesiącach oraz nieznacznie poprawia jakość życia. Dodatkowo, pembrolizumab może mieć niewielki wpływ na progresję choroby oraz śmiertelność związaną z leczeniem, poprawia odpowiedź na leczenie oraz może zmniejszać liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Autorzy przeglądu podsumowali, iż stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją choroby podczas lub po chemioterapii zawierającej platynę prawdopodobnie poprawia przeżywalność w porównaniu z samą chemioterapią. Po 12 miesiącach obserwacji około 70% pacjentów z grupy chemioterapii zmarło, w porównaniu



do 59% pacjentów leczonych pembrolizumabem. Niepewność co do wpływu pembrolizumabu na jakość życia jest bardzo duża. Pembrolizumab może również poprawić wskaźniki odpowiedzi na leczenie i zmniejszyć ryzyko poważnych działań niepożądanych, ale może mieć niewielki lub żaden wpływ na przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. Wnioski te opierają się na jednym badaniu sponsorowanym przez producenta pembrolizumabu.

#### **2.2.4.1.12 Pattanaik 2019**

Celem przeglądu Pattanaik 2019 było zebranie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PD-1 i PD-L1.

Przeciwciała monoklonalne przeciwko PD-1 i PD-L1 są najnowszą klasą leków dostępnych do leczenia zaawansowanego nowotworu urotelialnego. Atezolizumab, został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w maju 2016 roku. Następnie zatwierdzono cztery inne, mianowicie niwolumab, durwalumab, awelumab i pembrolizumab. Wszystkie zostały oznaczone jako leki drugiej linii, przeznaczone do stosowania w przypadku postępu choroby podczas leczenia schematami opartymi na platynie.

Podsumowanie recenzji Pattanaik 2019 wskazuje, że inhibitory PD-1/PD-L1 wydają się obiecujące w leczeniu zaawansowanych raków urotelialnych z wyższą ekspresją PD-L1. Wynik złożony (CPS) może być uważany za potencjalnie wiarygodny biomarker przewidujący odpowiedź na te leki, ale wymaga dalszej walidacji jako uniwersalny biomarker do podejmowania decyzji terapeutycznych. Zaleca się ostrożność, dopóki nie będzie dostępnych więcej danych dotyczących długoterminowych działań niepożądanych. Konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić ich wartość jako standardowej opieki.

#### **2.2.4.1.13 Rassy 2018**

Przegląd Rassy 2018 miał na celu określenie, który z zatwierdzonych punktów kontrolnych układu odpornościowego jest optymalnym leczeniem w przerzutowym raku pęcherza moczowego.

W badaniu KEYNOTE-045 losowo przydzielono 542 pacjentów do pembrolizumabu (200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie) lub chemioterapii (taksany lub winflunina) i wykazano przewagę pierwszego leku pod względem skuteczności, ze odwodnieniem korzyści w przeżyciu (10,3 vs 7,4 miesiąca; HR=0,73; 95%CI: 0,52-0,91) i przewadze w ORR (21,1 vs 11,4%), jak również bezpieczeństwa z zdarzeniami niepożądanymi (60,9 vs 90,2%) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (15 vs 49,4%).

Autorzy podsumowują, iż nadejście inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego zrewolucjonizowało arsenał terapeutyczny w leczeniu raka pęcherza moczowego urotelialnego. Wykorzystanie pembrolizumabu wykazało bardzo obiecującą przewagę w przeżyciu ogólnym i bez wątplenia wpłynęłoby na praktykę kliniczną. Trwała odpowiedź związana z atezolizumabem mogłaby złagodzić jego brak przewagi w przeżyciu ogólnym w porównaniu z chemioterapią. Warto byłoby porównać wyniki dotyczące danych efektywności w oparciu o poziom ekspresji PD-L1 we wszystkich próbach pembrolizumabu i atezolizumabu. Jednakże, różne przeciwciała przeciwko PD-L1, różne testy immunohistochemiczne i różne sys-

temy oceniające ekspresję PD-L1 (TPS/CPS) uniemożliwiają takie porównania. Te wyniki potwierdziły przewagę w przeżyciu i profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej.

#### 2.2.4.1.14 Rijnders 2017

Celem publikacji Rijnders 2017 był przegląd literatury dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym, rakiem nerkowokomórkowym i rakiem gruczołu krokowego.

Dla zaawansowanego raka urotelialnego badacze zidentyfikowali jedno badanie randomizowane KEYNOTE-045, w którym 542 pacjentów z postępem choroby po chemioterapii pierwszoliniowej opartej na platynie zostało losowo przydzielonych do otrzymywania pembrolizumabu (200 mg dożylnie co 3 tygodnie) lub wyboru leczenia według uznania badacza (docektaksel, paklitaksel lub winflunina). Pacjenci leczeni pembrolizumabem mieli znacznie dłuższą medianę OS niż leczeni terapią wybraną przez badacza (10,3 vs 7,4 miesiąca). Chociaż nie było istotnej różnicy między grupami pod względem PFS (HR dla postępu choroby lub zgonu, 0,98 [95% CI, 0,81-1,19],  $p=0,42$ ), szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach był wyższy u pacjentów leczonych pembrolizumabem (16,8% vs 6,2%, nie podano HR). Wskaźnik ORR był prawie dwukrotnie wyższy dla grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (21,1% vs 11,4%,  $p = 0,001$ ). Wśród pacjentów reagujących na leczenie pembrolizumabem, 7% miało całkowitą odpowiedź, a 14,1% miało częściową odpowiedź. W grupie otrzymującej pembrolizumab mediana DoR nie została osiągnięta, podczas gdy DoR w grupie otrzymującej chemioterapię wyniósł 4,3 miesiąca

Autorzy podsumowując stwierdzają, że pembrolizumab wykazuje wyższą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym i rakiem nerkowokomórkowym. Trwające badania, również oceniające nowe strategie połączeń z ICIs, mogą dodatkowo zwiększyć skuteczność w wcześniejszych liniach leczenia i stopniach zaawansowania nowotworów układu moczowego. Ponieważ ekspresja PD-L1 do tej pory wydaje się być niejednoznaczna jako marker predykcyjny, przyszłe badania powinny skupić się na alternatywnych markerach.

#### 2.2.4.2 Raporty HTA

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 6 raportów HTA dotyczących pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego:

- CADTH 2018,
- HAS 2018,
- IQWiG 2017,
- NCPE 2019,
- NICE 2021,



- SMC 2018.

Wszystkie raporty wykonano we współpracy z podmiotem odpowiedzialnym. Analizę kliniczną w każdym z raportów oparto na randomizowanym badaniu klinicznym KEYNOTE-045 porównującym skuteczność terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Zaprezentowane w raportach wyniki były zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdziałach 6 i 7 niniejszej analizy.

## **2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych**

We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono porównanie pembrolizumabu z chemioterapią wśród pacjentów z rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że pembrolizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z chemioterapią i dobrym profilem bezpieczeństwa.

## 3 Przegląd badań pierwotnych

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w Aneksie. Strategię dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 16 kwietnia 2024 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov),
- [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 09.05.2024 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa pembrolizumabu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) / FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
- WHO VigiBase.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 27 maja 2024 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 16.

### 3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 16 kwietnia 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

### 3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- interwencja – 200mg preparatu Keytruda® (pembrolizumab) co 3 tygodnie
- komparator – paklitaksel lub docetaksel;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - skuteczność leczenia:
    - przeżycie całkowite (OS);
    - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
    - odpowiedź na leczenie;
  - bezpieczeństwo:
    - zdarzenia niepożądane;
    - ciężkie zdarzenia niepożądane;
- metodyka badania:
  - analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
  - analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,



- analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe,
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

### 3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) – włączone jedynie w analizie bezpieczeństwa,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające stosowanie interwencji i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- brak publikacji pełnotekstowej,
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
- populacja o znacząco innym pochodzeniu niż populacja polska (np. populacja azjatycka) - różnice w genetyce, środowisku i stylu życia mogą wpływać na rozwój, progresję oraz odpowiedź na leczenie raka urotelialnego, np. w zakresie przeżycia [Chierigo 2022, Ruvolo 2021]. Kryterium to pozwala zapewnić, że wyniki analizy będą bardziej spójne i istotne dla populacji polskiej.

### 3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 17.

Publikacje oceniono również pod kątem:

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

- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 35.

### 3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

## 3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych

### 3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

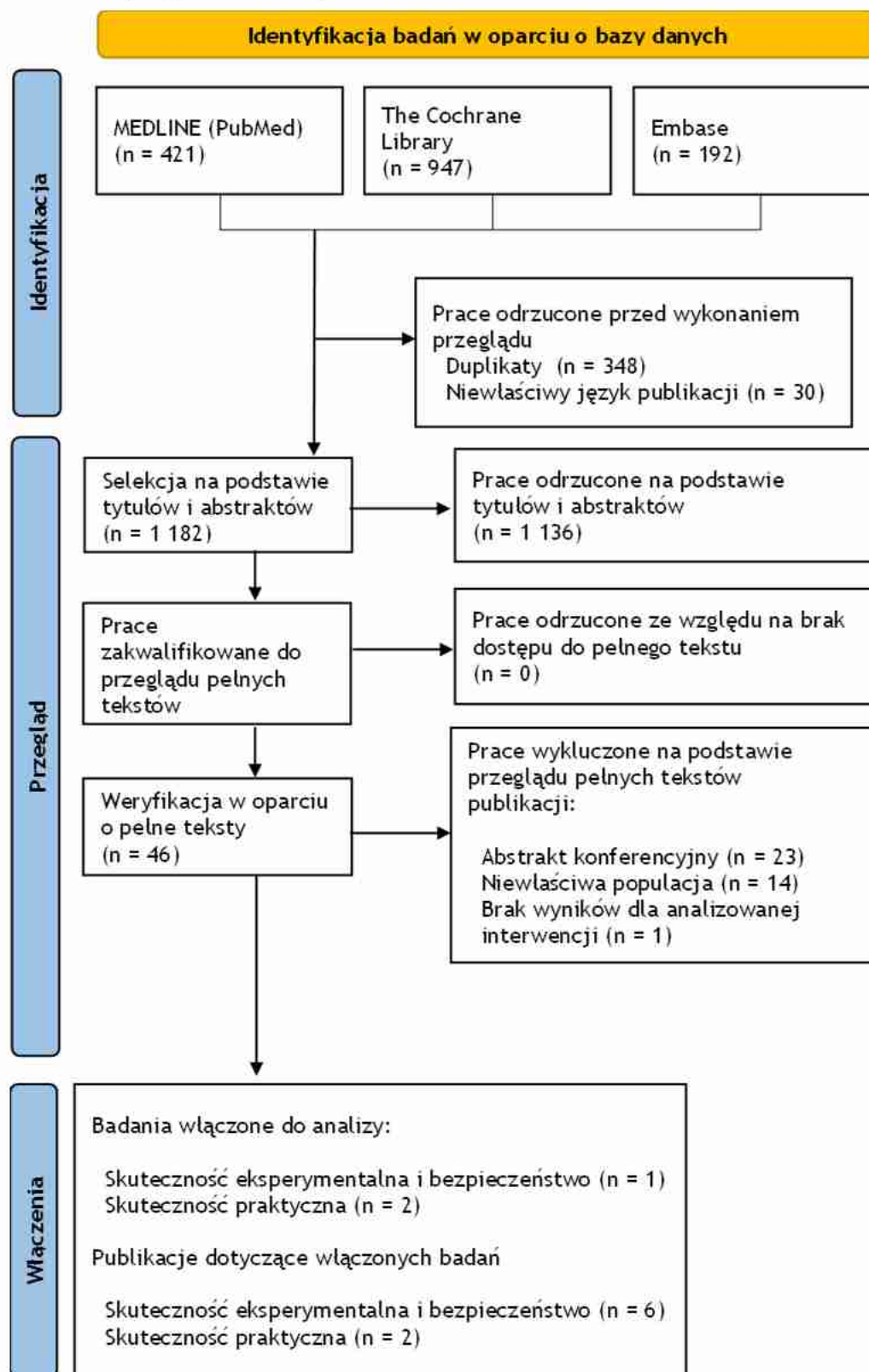
W przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla pembrolizumabu oceniono wstępnie 1 182 abstrakty. Po wykluczeniu 348 powtórzeń i 30 prac ze względu na niewłaściwy język publikacji oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów zidentyfikowano 46 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 38 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie KEYNOTE-045 - opisane w 6 publikacjach, w tym w 1 abstrakcie konferencyjnym, który zdecydowano się uwzględnić ze względu na istotne z perspektywy niniejszej analizy wyniki dotyczące analizy w podgrupach. Do przeglądu włączono także trzy badania dotyczące skuteczności praktycznej (Dang 2022, Swami

2021). Dnia 16 grudnia 2024 roku w bazie PubMed przeprowadzono dodatkowy przegląd dla pacjentów w stanie ECOG 2. Wykorzystano tę samą strategię wyszukiwania, co wcześniej (Tab. 27), wzbogacając ją o słowa kluczowe: „real-world”, „real world” oraz „RWE”. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano jedno badanie RWE (Rizzo 2024).

Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.2 i 14.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA).





### 3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 4) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 5). Przeszukiwanie wykonano pod kątem badań z dostępnymi wynikami, które dotyczyły zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. Odnaleziono 1 badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 26 badań, które wykluczono z przeglądu ze względu na niewłaściwą interwencję lub niewłaściwą populację.

**Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 09.05.2024.**

Nr	Numer NCT	Tytuł	Status badania	Nazwa badania
<b>badania włączone do niniejszego przeglądu</b>				
1.	NCT02256436	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer	zakończone	KEYNOTE-045
<b>badania wyłączone z niniejszego przeglądu</b>				
1.	NCT02335424	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer	zakończone	KEYNOTE-052
2.	NCT03287050	FAST: Feasibility Trial of Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma	wstrzymane (ze względu na zmieniający się krajobraz terapeutyczny w przerzutowym raku pęcherza moczowego oraz brak synergii ogólnostrajowej radioterapii i immunoterapii w innych nowotworach	FAST



Nr	Numer NCT	Tytuł	Status badania	Nazwa badania
3.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination with INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEY-NOTE-037)	zakończone	ECHO-202/KEY-NOTE-037
4.	NCT03361865	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants With Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEY-NOTE-672/ECHO-307)	zakończone	KEYNOTE-672/ECHO-307
5.	NCT02351739	Randomized Phase 2 Trial of ACP-196 and Pembrolizumab Immunotherapy Dual CHECKpoint Inhibition In Platinum Resistant Metastatic Urothelial Carcinoma (RAPID CHECK Study)	zakończone	KEYNOTE-143
6.	NCT03374488	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients Who Have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEY-NOTE-698/ECHO-303)	zakończone	KEYNOTE-698/ECHO-303
7.	NCT02500121	A Randomized, Double-blinded, Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Urothelial Cancer	zakończone	-
8.	NCT03898180	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1, and in Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy Regardless of PD-L1 Expression	badanie w toku, nierekrutujące uczestników	LEAP-011

Nr	Numer NCT	Tytuł	Status badania	Nazwa badania
9.	NCT04003610	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement	wstrzymane (ze względów biznesowych)	FIGHT-205
10.	NCT02853305	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or Without Platinum-Based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	zakończone	KEYNOTE-361
11.	NCT03606174	A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	wstrzymane (ze względu na decyzję sponsora)	-
12.	NCT03123055	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined with Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy	wstrzymane (ze względu na decyzję sponsora)	FIERCE-22
13.	NCT02581982	Single-Arm Phase II Combination Study of Low-Dose Paclitaxel with Pembrolizumab in Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma	zakończone	-
14.	NCT03115801	A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death - 1/Programmed Death Ligand-1 (PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies	wstrzymane (ze względu na brak wystarczającej liczby uczestników)	-
15.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination with Immune Checkpoint Therapy in Patients	zakończone	KEYNOTE-741

Nr	Numer NCT	Tytuł	Status badania	Nazwa badania
		With Advanced/Metastatic Solid Tumors		
16.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors	zakończone	KEYNOTE-523
17.	NCT02808143	A Phase 1 Dose-Escalation Study of Intravesical MK-3475 and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Subjects with High Risk and BCG-Refractory Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer	badanie w toku, nierekrutujące uczestników	-
18.	NCT03311334	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors	wstrzymane (ze względu na decyzję sponsora)	-
19.	NCT03361228	An Open-Label, Multicenter, Non-randomized, Dose-Escalation, and Tumor-Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat (INCB024360), With or Without Pembrolizumab, in Subjects with Advanced Solid Tumors	wstrzymane (ze względu na pojawiające się dane dotyczące epacadostatu i pembrolizumabu)	
20.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination with Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies	wstrzymane (ze względu na pojawienie się danych z innego badania)	-
21.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal and Genitourinary Tumors	zakończone	-
22.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects with Advanced Malignancies	wstrzymane	FIGHT-101



Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 09.05.2024.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Status badania	Nazwa badania
<b>badania włączone do niniejszego przeglądu</b>				
1.	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer	zakończone	KEYNOTE-045
<b>badania wyłączone z niniejszego przeglądu</b>				
1.	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	zakończone	KEYNOTE-361
2.	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer	zakończone	-
3.	2017-002311-34	A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma	zakończone	KEYNOTE-672/ECHO-307
4.	2017-002310-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease	zakończone	KEYNOTE-698/ECHO-303
5.	2019-000721-50	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement	zakończone	FIGHT-205

Nr	Numer Eu-draCT	Tytuł	Status badania	Nazwa badania
6.	2016-004289-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination with Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite-Stable Colorectal Cancer	zakończony	-
7.	2016-004678-16	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination with Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors	wstrzymane	ECHO-207/KEY-NOTE-723
8.	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade.	wstrzymane	-
9.	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors	badanie w toku	-

### 3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie randomizowane (KEYNOTE-045, w 6 publikacjach), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa oraz dwa badania dotyczące skuteczności praktycznej. Charakterystykę badań skuteczności praktycznej przedstawiono w rozdz. 9.

Badane KEYNOTE-045 to poprawnie zaprojektowane, przeprowadzone w wielu (120) ośrodkach na całym świecie, w tym również w Polsce, badanie RCT III fazy, dotyczące skuteczności pembrolizumabu (preparat Keytruda®) względem standardowej chemioterapii wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby



po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. W ramach chemioterapii podawano paklitaksel, docetaksel lub winfluninę w zależności od decyzji badacza, a także dostępności poszczególnych opcji w ośrodkach biorących udział w badaniu.

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

KEYNOTE-045 było badaniem *open-label* ze względu na obiektywne trudności związane z przeprowadzeniem zaślepienia, m.in. mnogość opcji możliwych do zastosowania w grupie kontrolnej - 3 różne chemioterapie podawane we wlewach o różnej długości trwania. Ponadto, zaślepienie byłoby nieskuteczne z powodu różnic w profilu bezpieczeństwa immunoterapii i chemioterapii.

Randomizacja przeprowadzona została metodą komputerową, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą wynik w skali ECOG (0/1 vs 2), obecność przerzutów do wątroby (brak vs obecność), poziom Hb (<10 g/dl vs ≥10 g/dl) oraz czas od ostatniej chemioterapii (<3 mies. vs ≥3 mies.). Stratyfikacja miała na celu równomierne rozdzielanie do grup pacjentów w gorszym stanie ogólnym i zapewnienie równowagi niekorzystnych czynników rokowniczych. Warto zaznaczyć, że pacjenci posiadający w skali ECOG wynik 2 byli włączani do badania tylko w przypadku spełnienia dodatkowych warunków: brak przerzutów do wątroby, poziom Hb ≥10 g/dl oraz czas od ostatniej chemioterapii ≥3 mies.

Łącznie w badaniu wzięło udział 542 pacjentów, w tym w grupie pembrolizumabu 270 osób oraz w grupie chemioterapii 272 chorych. W ramach chemioterapii 84 pacjentów otrzymało docetaksel, 84 paklitaksel i 87 winfluninę. Odsetek mężczyzn w obu grupach wynosił 74%. Mediana wieku w grupie pembrolizumabu wynosiła 67 lat, a w grupie chemioterapii 65 lat. Większość pacjentów uczestniczących w badaniu cechowała się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1: 97%, 2: 1-2%).

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Dodatkowo, oceniano również odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki obejmujące skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano

wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (analiza APaT, *all patients as treated*).

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 6). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 19.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy ( <i>superiority, non-inferiority, equivalence</i> )	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
KEYNOTE-045	IIA	<i>superiority</i>	120	Australia, Austria, Belgia, Kanada, Chile, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Peru, Polska, Portugalia, Portoryko, Rumunia, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	Pembrolizumab (200 mg raz na 3 tygodnie, podawany dożylnie przez 30 min. w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu)	Standardowa chemioterapia (paklitaksel, docetaksel lub winflunina w zależności od decyzji badacza, a także dostępności poszczególnych opcji w ośrodkach biorących udział w badaniu)	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	Merck Sharp & Dohme LLC

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].



### 3.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

### 3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-045 oceniono na wysokie (por. Tab. 7).

**Tab. 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-045.**

<b>Badanie</b>	KEYNOTE-045	
<b>Randomizacja</b>	Niskie	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niskie	
<b>Zaślepienie badaczy i pacjentów</b>	Wysokie	
<b>Zaślepienie oceny efektów</b>	<b>OS, PFS, ORR</b>	Niskie
	<b>Jakość życia, bezpieczeństwo</b>	Wysokie
<b>Niekompletne dane zaadresowane</b>	Niskie	
<b>Selektywne raportowanie</b>	Niskie	
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	Wysokie	

Ocenę wiarygodności badań skuteczności praktycznej przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE [NICE 2003] opisanej w rozdziale 19. Obydwie publikacje otrzymały 5 z 8 możliwych punktów (por. Tab. 8).

**Tab. 8 Ocena wiarygodności badań skuteczność praktycznej wg skali NICE.**

Pytanie	Odpowiedź		
	Dang 2022	Swami 2021	Rizzo 2024
1	nie	tak	nie
2	tak	tak	tak
3	tak	tak	nie
4	tak	nie	tak
5	nie	nie	nie
6	nie	nie	nie
7	tak	tak	tak
8	tak	tak	tak
<b>Podsumowanie</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>	<b>4/8</b>



## 4 Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

## 5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE (błąd standardowy, ang. *standard error*), SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągle przedstawiano w formie mediany i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość *p* nie wyznaczano mediany.

W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

W przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się nie przeprowadzać porównania pośredniego w niniejszej analizie. Wynika to z dużej niepewności wnioskowania opartego na porównaniu pośrednim.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel.

## 6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim pembrolizumabu z chemioterapią. W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla pembrolizumabu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-045) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Wyniki głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności zaprezentowano dla populacji ITT. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowych:
  - OS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.
  - PFS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do progresji choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny.
- Drugorzędowych:
  - ORR, zdefiniowanego jako procent pacjentów, u których potwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź.
  - DOR, zdefiniowanego jako czas od pierwszej potwierdzonej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do progresji choroby lub śmierci.

Inne drugorzędowe punkty końcowe ujęte w badaniu obejmowały między innymi jakość życia oraz bezpieczeństwo.

W niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki dla głównych punktów końcowych, pochodzących z trzech analiz badania KEYNOTE-045 z medianami obserwacji wynoszącymi:

- 14,1 miesiąca (data odcięcia: 7 września 2016 r.) [Bellmunt 2017],
- 27,7 miesiąca (data odcięcia: 26 października 2017 r.) [Fradet 2019] oraz
- 62,9 miesiąca (data odcięcia: 1 października 2020 r.) [Balar 2023].

Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia z analizy z medianą czasu obserwacji równą 18,5 miesiąca (data odcięcia: 18 stycznia 2017) [Vaughn 2018].

Wyniki dla punktów końcowych zebrano w rozdziałach 6.1-6.4.

### 6.1 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki analiz badania KEYNOTE-045 wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów w populacji docelowej. Wartość ilorazu ryzyka w najnowszej analizie z medianą czasu obserwacji wynoszącą 62,9 miesiąca (HR=0,71 [0,59; 0,86]) oznacza, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza prawdopodobieństwo zgonu o 29% w porównaniu do grupy

leczonej chemioterapią. W grupie otrzymującej pembrolizumab wyższe było również prawdopodobieństwo przeżycia mierzone odsetkiem pacjentów po 12, 24, 36 i 48 miesiącach terapii (por. Tab. 9, Tab. 10).

**Tab. 9 Przeżycie całkowite w badaniu KEYNOTE-045.**

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT	p
	Mediana OS (mies.) [95% CI]	Mediana OS (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	10,3 [8,0; 11,8]	7,4 [6,1; 8,3]	0,73 [0,59; 0,91]	0,002
Fradet 2019 27,7 miesiąca	10,1 [8,0; 12,3]	7,3 [6,1; 8,1]	0,70 [0,57; 0,85]	<0,001
Balar 2023 62,9 miesiąca	10,1 [8,0; 12,3]	7,2 [6,1; 8,0]	0,71 [0,59; 0,86]	b.d.

b.d. - brak danych; CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; HR - iloraz ryzyka; N - liczba badanych; OS - przeżycie całkowite; p - wartość p; PEMB - pembrolizumab.

**Tab. 10 Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12, 24, 36 i 48 miesiącu w badaniu KEYNOTE-045.**

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	OB (mies.)	PEMB (N=270)	CT (N=272)
		Prawdopodobieństwo OS, % [95% CI]	Prawdopodobieństwo OS, % [95% CI]
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	12	43,9 [37,8; 49,9]	30,7 [25,0; 36,7]
Fradet 2019 27,7 miesiąca	12	44,2 [b.d.; b.d.]	29,8 [b.d.; b.d.]
	24	26,9 [b.d.; b.d.]	14,3 [b.d.; b.d.]
Balar 2023 62,9 miesiąca	36	20,7 [b.d.; b.d.]	11,0 [b.d.; b.d.]
	48	16,7 [b.d.; b.d.]	10,1 [b.d.; b.d.]

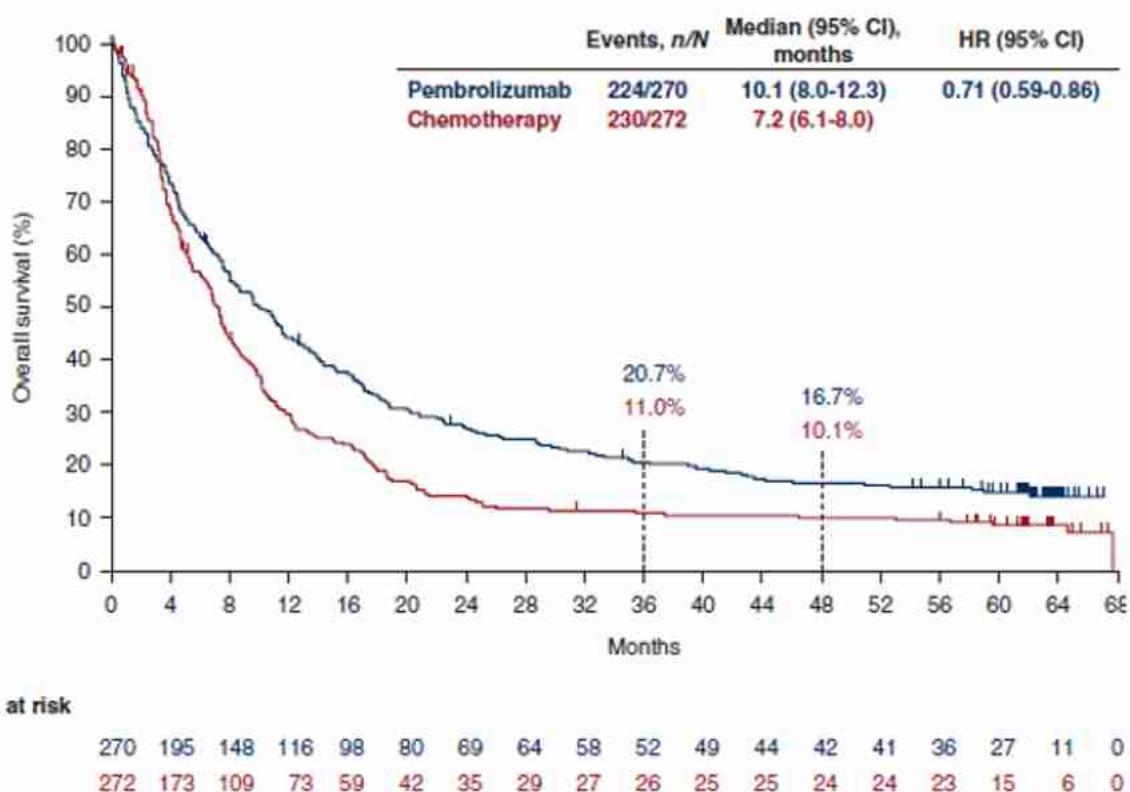
b.d. - brak danych; CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; N - liczba badanych; OB - okres obserwacji; OS - przeżycie całkowite; PEMB - pembrolizumab.

Analiza wykresu przeżycia całkowitego dla ramienia pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wykazała, że krzywe pozostają trwale rozdzielone od 4 miesiąca i widoczna jest stale utrzymująca się przewaga pembrolizumabu nad grupą kontrolną w długim okresie obserwacji (por. Rys. 4). Przewaga ta obecna jest także w okresie od randomizacji do 2 miesiąca, natomiast między 2 i 4 miesiącem krzywa dla pembrolizumabu ma wyższy przebieg względem krzywej dla chemioterapii. W celu wytłumaczenia tych obserwacji, producent leku przeprowadził szczegółowy przegląd zdarzeń OS pacjentów do 4 miesiąca. W okresie od randomizacji do 2 miesięcy odnotowano więcej zgonów, ale znacznie mniej osób oceniano w ramieniu pembrolizumabu niż w ramieniu kontrolnym (odpowiednio 43 vs. 24 zgony; 3 vs. 17 ocenianych). W okresie od 2. do 4. miesiąca w grupie kontrolnej zmarło dwa razy więcej pacjentów niż w grupie pembrolizumabu (56 w porównaniu z 28), z odpowiednio 4 pacjentami i 2 pacjentami ocenianymi. Ogółem w grupie otrzymującej pembrolizumab odnotowano o 9 mniej zgonów w okresie do 4 miesięcy (71 zgonów) w porównaniu z



grupą kontrolną (80 zgonów) i ocenowano znacznie mniej pacjentów (5 vs. 21) [EPAR Keytruda].

Rys. 4 Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca.



Źródło: Balar 2023

Z kolei analiza w podgrupach w zależności od rodzaju chemioterapii w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje na przewagę pembrolizumabu nad każdym z ocenianych chemioterapeutyków, o czym świadczą wartości parametru HR dla każdego z porównań, które w najnowszej analizie Balar 2023 mieszczą się w przedziale od 0,68 do 0,78, a zatem są zbliżone do wyniku łącznego w populacji ITT (HR = 0,71; por.

Tab. 11). W przypadku porównania pembrolizumab vs docetaksel wartości parametru HR nie osiągnęły wprawdzie progu istotności statystycznej, niemniej jednak należy pamiętać, że badanie KEYNOTE-045 nie było zaprojektowane, do wykazania różnic pomiędzy pembrolizumabem a każdym z chemioterapeutyków osobno. Na Rys. 5 -

Rys. 7 graficznie przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego w poszczególnych podgrupach dla omawianych analiz.

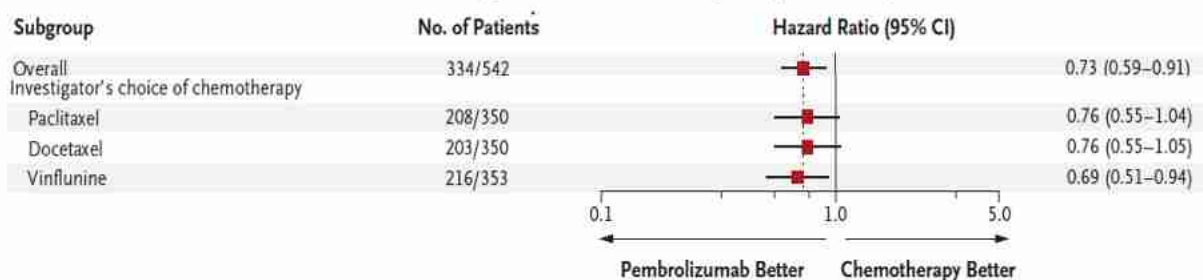
Tab. 11 Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEY-NOTE-045.

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	Komparator	n/N	PEMB vs CT
			HR [95% CI)
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	Paklitaksel	208/350	0,76 [0,55; 1,04]
	Docetaksel	203/350	0,76 [0,55; 1,05]
	Winflunina	216/353	0,69 [0,51; 0,94]
	Paklitaksel + docetaksel (wynik łączny)	b.d.*	0,76 [0,61; 0,95]*
	Ogółem	334/542	0,73 [0,59; 0,91]
Balar 2023 62,9 miesiąca	Paklitaksel	300/350	0,70 [0,53; 0,91]
	Docetaksel	288/350	0,78 [0,59; 1,04]
	Winflunina	297/353	0,68 [0,52; 0,90]
	Ogółem	454/542	0,71 [0,59; 0,86]

\* Wartość raportowana przez autorów Analizy Klinicznej „Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego” [AKL Keytruda 2019].

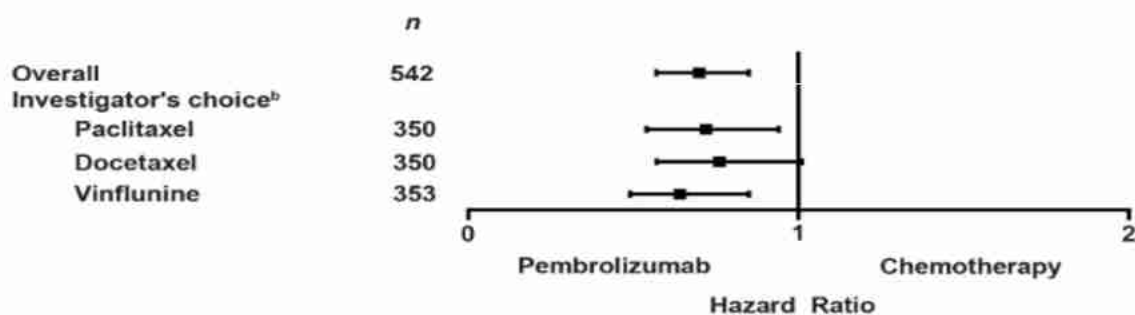
b.d. -brak danych; CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; HR - iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PEMB - pembrolizumab.

Rys. 5 Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEY-NOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 14,1 miesiąca.



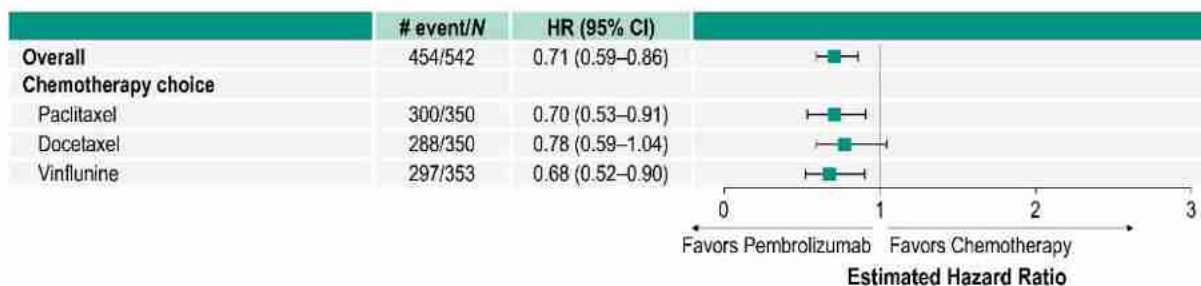
Źródło: Bellmunt 2017

Rys. 6 Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEY-NOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 27,7 miesiąca.



Źródło: Fradet 2019

Rys. 7 Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEY-NOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca.



Źródło: Balar 2023

## 6.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki analiz cząstkowych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Niemniej jednak, w grupie pembrolizumabu obserwowano wyższy odsetek przeżywających bez progresji 12, 24, 36 i 48 miesiące w porównaniu do chemioterapii (por. Tab. 12, Tab. 13).

Tab. 12 Przeżycie wolne od progresji w badaniu KEYNOTE-045.

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (me- diana)	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT	P
	Mediana PFS (mies.) [95% CI]	Mediana PFS (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,3; 3,5]	0,98 [0,81; 1,19]	0,42
Fradet 2019 27,7 miesiąca	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,4; 3,6]	0,96 [0,79; 1,16]	0,31295
Balar 2023 62,9 miesiąca	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,4; 3,5]	0,95 [0,79; 1,14]	b.d.

b.d. - brak danych; CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; HR - iloraz ryzyka; N - liczba badanych; p - wartość p; PEMB - pembrolizumab; PFS - przeżycie wolne od progresji.



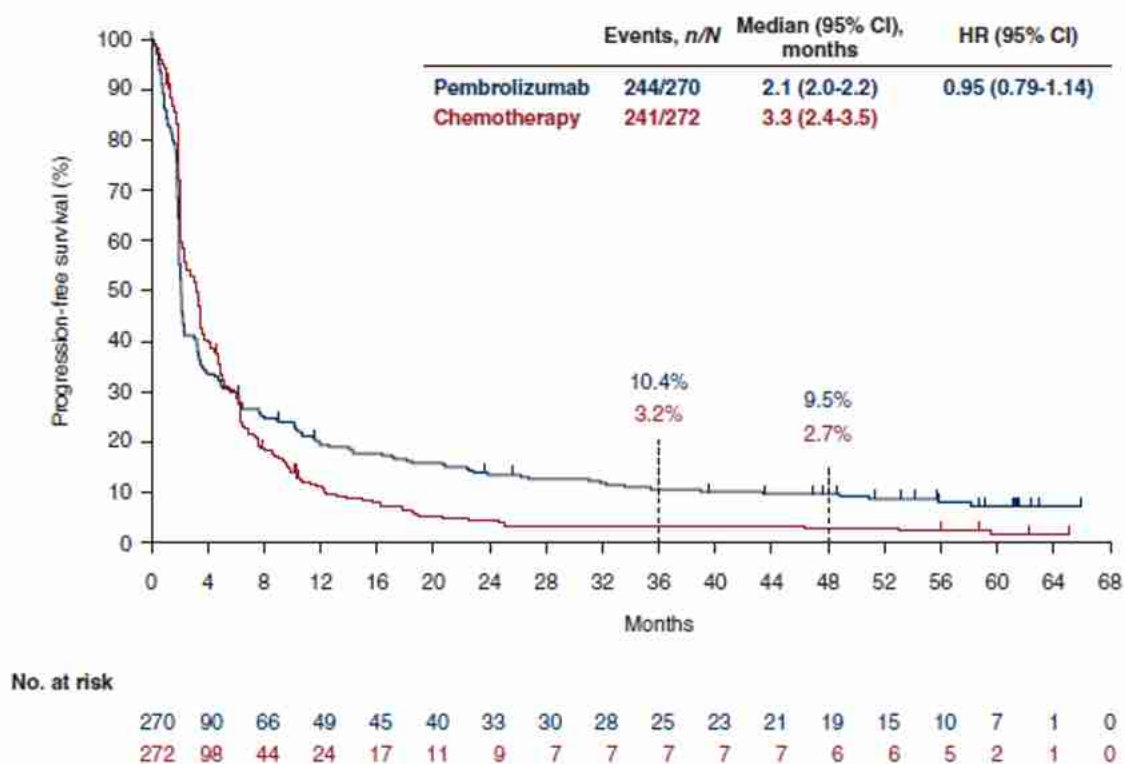
Tab. 13 Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12, 24, 36 i 48 miesiącu w badaniu KEYNOTE-045.

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	OB (mies.)	PEMB (N=270)	CT (N=272)
		Prawdopodobieństwo PFS , % [95% CI]	Prawdopodobieństwo PFS, % [95% CI]
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	12	16,8 [12,3; 22,0]	6,2 [3,3; 10,2]
Fradet 2019 27,7 miesiąca	12	18,2 [b.d.; b.d.]	9,9 [b.d.; b.d.]
	24	12,4 [b.d.; b.d.]	3,0 [b.d.; b.d.]
Balar 2023 62,9 miesiąca	36	10,4 [b.d.; b.d.]	3,2 [b.d.; b.d.]
	48	9,5 [b.d.; b.d.]	2,7 [b.d.; b.d.]

b.d. - brak danych; CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; N - liczba badanych; OB - okres obserwacji; PEMB - pembrolizumab; PFS - przeżycie wolne od progresji.

Interpretacja graficzna wykresu Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wskazuje na separację krzywych na korzyść pembrolizumabu po 6 miesiącach z wypłaszczeniem na końcu krzywej. Sugeruje to znaczącą i utrzymującą się korzyść dla pacjentów po 6 miesiącach terapii i później. Wskaźniki PFS po 36 i 48 miesiącach były wyższe w grupie pembrolizumabu (por. Rys. 8).

Rys. 8 Przeżycie wolne od progresji w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca.



Źródło: Balar 2023



## 6.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR)

Wyniki analiz badania KEYNOTE-045 wskazują, że odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR), w tym odpowiedzią całkowitą (CR) w grupie stosującej pembrolizumab był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie chemioterapii. W najnowszej analizie z medianą obserwacji wynoszącą 62,9 miesiąca, ORR uzyskało 21,9% pacjentów z grupy pembrolizumabu w porównaniu z 11,4% dla ramienia chemioterapii.

W przypadku odpowiedzi całkowitej (CR), odsetki te wynosiły odpowiednio 10,0% i 2,9%.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową (PR) także był wyższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii, jednakże obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (por. Tab. 14).

Tab. 14 Odpowiedź na leczenie w badaniu KEYNOTE-045.

Punkt końcowy	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT
	n/N (%)	n/N (%)	Wyniki: wartość [95%CI], p (dla OR lub RD)
<b>Bellmunt 2017: OB (mediana) 14,1 miesiąca</b>			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	57/270 (21,1)	31/272 (11,4)	OR=2,08 [1,29; 3,34], 0,0025 RD=0,10 [0,04; 0,16], 0,002 10,29 NNT [6,30; 28,14] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	19/270 (7,0)	9/272 (3,3)	OR=2,21 [0,98; 4,98], 0,0552 RD=0,04 [0,00; 0,07], 0,049 26,82 NNT [13,43; 10179,36] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	38/270 (14,1)	22/272 (8,1)	OR=1,86 [1,07; 3,24], 0,0281 RD=0,06 [0,01; 0,11], 0,026 16,71 NNT [8,89; 138,47] NNT
Stabilizacja choroby (SD)	47/270 (17,4)	91/272 (33,5)	OR=0,42 [0,28; 0,63], 0,0000 RD=-0,16 [-0,23; -0,09], 0,000 6,23 NNH [4,30; 11,31] NNH
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	104/270 (38,5)	122/272 (44,9)	OR=0,77 [0,55; 1,08], 0,1351 RD=-0,06 [-0,15; 0,02], 0,134 15,79 NNH [6,84 NNH; 51,29 NNT]
Progresja choroby (PD)	131/270 (48,5)	90/272 (33,1)	OR=1,91 [1,35; 2,70], 0,0003 RD=0,15 [0,07; 0,24], 0,000 6,48 NNH [4,24; 13,78] NNH
<b>Fradet 2019: OB (mediana) 27,7 miesiąca</b>			
	57/270 (21,1)	30/272 (11,0)	OR=2,16 [1,34; 3,48], 0,0016

Punkt końcowy	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT
	n/N (%)	n/N (%)	Wyniki: wartość [95%CI], p (dla OR lub RD)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)			RD=0,10 [0,04; 0,16], 0,001 9,92 NNT [6,17; 25,29] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	25/270 (9,3)	8/272 (2,9)	OR=3,37 [1,49; 7,61], 0,0035 RD=0,06 [0,02; 0,10], 0,002 15,83 NNT [9,69; 43,11] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	32/270 (11,9)	22/272 (8,1)	OR=1,53 [0,86; 2,70], 0,1457 RD=0,04 [-0,01; 0,09], 0,143 26,57 NNT [78,58 NNH; 11,36 NNT]
Stabilizacja choroby (SD)	47/270 (17,4)	92/272 (33,8)	OR=0,41 [0,28; 0,62], 0,0000 RD=-0,16 [-0,24; -0,09], 0,000 6,09 NNH [4,23; 10,87] NNH
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	104/270 (38,5)	122/272 (44,9)	OR=0,77 [0,55; 1,08], 0,1351 RD=-0,06 [-0,15; 0,02], 0,134 15,79 NNH [6,84 NNH; 51,29 NNT]
Progresja choroby (PD)	131/270 (48,5)	90/272 (33,1)	OR=1,91 [1,35; 2,70], 0,0003 RD=0,15 [0,07; 0,24], 0,000 6,48 NNH [4,24; 13,78] NNH
<b>Balar 2023: OB (mediana) 62,9 miesiąca</b>			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	59/270 (21,9)	30/272 (11,0)	OR=2,26 [1,40; 3,63], 0,0008 RD=0,11 [0,05; 0,17], 0,001 9,24 NNT [5,88; 21,53] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	27/270 (10,0)	8/272 (2,9)	OR=3,67 [1,63; 8,23], 0,0016 RD=0,07 [0,03; 0,11], 0,001 14,17 NNT [8,96; 33,84] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	32/270 (11,9)	22/272 (8,1)	OR=1,53 [0,86; 2,70], 0,1457 RD=0,04 [-0,01; 0,09], 0,143 26,57 NNT [78,58 NNH; 11,36 NNT]
Stabilizacja choroby (SD)	47/270 (17,4)	92/272 (33,8)	OR=0,41 [0,28; 0,62], 0,0000 RD=-0,16 [-0,24; -0,09], 0,000 6,09 NNH [4,23; 10,87] NNH
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	106/270 (39,3%)	122/272 (44,9%)	OR=0,79 [0,56; 1,12], 0,1874 RD=-0,06 [-0,14; 0,03], 0,186 17,88 NNH [7,20 NNH; 36,97 NNT]
Progresja choroby (PD)	129/270 (47,8)	90/272 (33,1)	OR=1,85 [1,31; 2,62], 0,0005 RD=0,15 [0,07; 0,23], 0,000



Punkt końcowy	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT
	n/N (%)	n/N (%)	Wyniki: wartość [95%CI], p (dla OR lub RD)
			6,81 NNH [4,37; 15,34] NNH

CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OB - okres obserwacji; OR – iloraz szans; p – wartość p; PEMB - pembrolizumab; RD – różnica ryzyka.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) była mierzona tylko u tych chorych, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową (CR + PR) - odpowiednio z publikacji Balar 2023 było to 59 chorych w grupie pembrolizumabu i 30 chorych w grupie chemioterapii i dla obu grup badania wynosiła 2,1 miesiąca.

Zgodnie z najnowszą analizą Balar 2023, u pacjentów otrzymujących pembrolizumab mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) była ponad sześciokrotnie dłuższa w porównaniu z chemioterapią (29,7 mies. vs 4,4 mies.). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą przynajmniej 36 miesięcy wyniósł 44,4% w grupie odpowiadającej na pembrolizumab i 28,3% w grupie odpowiadającej na chemioterapię, a z odpowiedzią trwającą przynajmniej 48 miesięcy odpowiednio 40,9% i 28,3% (por. Tab. 15).

**Tab. 15 Punkty końcowe związane z czasem do odpowiedzi na leczenie (TTR) i czasem trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu KEYNOTE-045.**

Punkt końcowy	PEMB (N=59)	CT (N=30)
<b>Bellmunt 2017: OB (mediana) 14,1 miesiąca</b>		
Mediana TTR (mies.) (zakres)	2,1 (1,4-6,3)	2,1 (1,7-4,9)
Mediana DOR (mies.) (zakres)	NR (1,6+-15,6+)	4,3 (1,4+-15,4+)
Szacowany odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 6 miesięcy (%)	78	40
Szacowany odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 12 miesięcy (%)	68	35
<b>Fradet 2019: OB (mediana) 27,7 miesiąca</b>		
Mediana TTR (mies.) (zakres)	2,1 (1,4-6,3)	2,1 (1,7-4,9)
Mediana DOR (mies.) (zakres)	NR (1,6+-30+)	4,4 (1,4+-29,9+)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 6 miesięcy (%)	84	47
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 12 miesięcy (%)	68	35
<b>Balar 2023: OB (mediana) 62,9 miesiąca</b>		
Mediana TTR (mies.) (zakres)	2,1 (1,4-6,3)	2,1 (1,7-4,9)
Mediana DOR (mies.) (zakres)	29,7 (1,6+-60,5+)	4,4 (1,4+-63,1+)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 36 miesięcy (%)	44,4	28,3

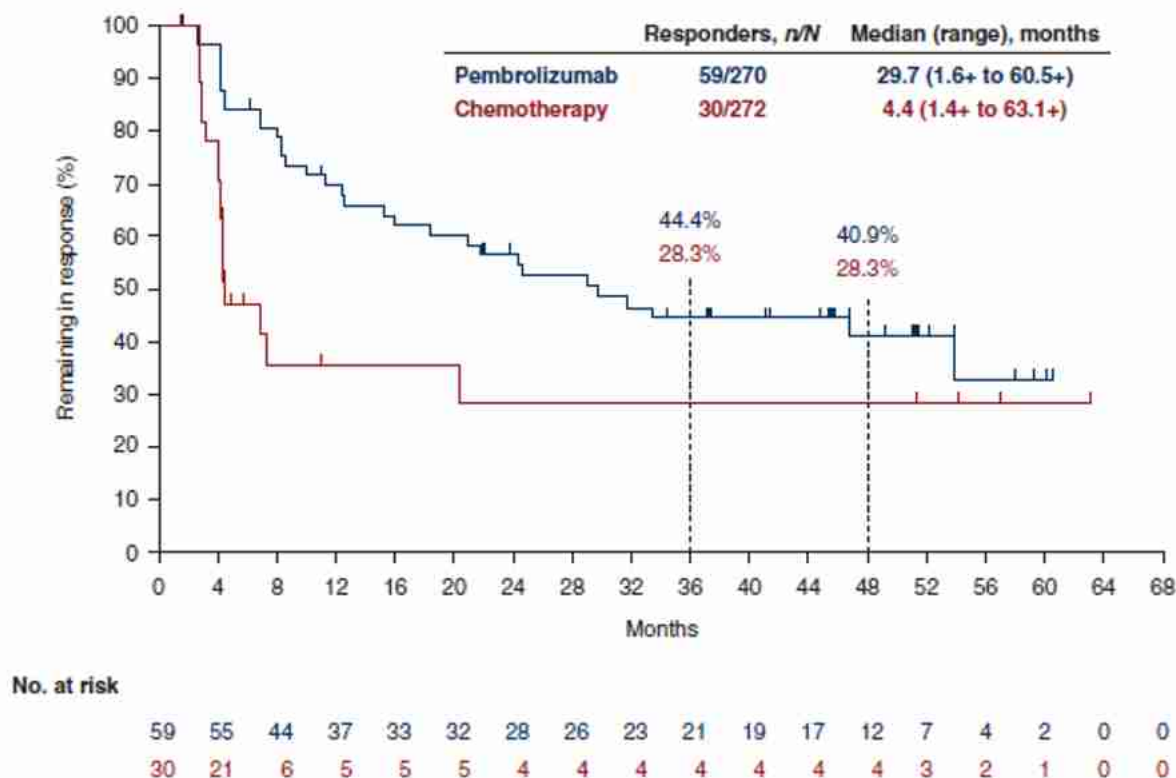
Punkt końcowy	PEMB (N=59)	CT (N=30)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 48 miesięcy (%)	40,9	28,3

+ - wskazuje, że do czasu ostatniej oceny choroby nie wystąpiła progresja choroby.

CT - chemioterapia; DOR - czas trwania odpowiedzi; N - liczba badanych; NR - nie osiągnięto; OB - okres obserwacji; PEMB - pembrolizumab; TTR - czas do odpowiedzi na leczenie.

Analiza graficzna wykresu dla czasu trwania odpowiedzi (DoR) wykazała, że krzywe pembrolizumabu i chemioterapii pozostają trwale rozdzielone od 4 miesiąca, a przewaga pembrolizumabu nad kontrolą utrzymuje się w długim okresie obserwacji (por. Rys. 9).

Rys. 9 Mediana czasu trwania odpowiedzi - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca.



Źródło: Balar 2023

## 6.4 Jakość życia

Wyniki badania KEYNOTE-045 dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) przedstawiono w publikacji Vaughn 2018. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,5 miesiąca. HRQoL w badaniu KEYNOTE-045 mierzono za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D oraz EQ-5D VAS. Kluczowe, wcześniej określone analizy w ramach HRQoL obejmowały czas do



pogorszenia (TTD) i średnią zmianę od wartości wyjściowej do 15. tygodnia mierzoną za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Spośród 542 pacjentów przydzielonych losowo w badaniu, do analizy jakości życia włączono 519 (pembrolizumab, n = 266; chemioterapia, n = 253).

Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych pembrolizumabem wykazywała stabilny charakter, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię uległa pogorszeniu, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (9,05 [4,61; 13,50],  $p < 0,001$ ) (por. Tab. 16, Rys. 10).

Na Rys. 11 i Rys. 12 przedstawiono zmiany względem wartości wyjściowej w domenach funkcjonalnych i domenach związanych z objawami kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Na podstawie oceny graficznej wnioskować można o przewadze pembrolizumabu nad chemioterapią w zakresie domen funkcjonalnych takich jak: ogólna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz pamięć i koncentracja, natomiast w zakresie domen związanych z objawami obserwowano przewagę pembrolizumabu w odniesieniu do: zmęczenia, bólu, duszności, zaparcí oraz biegunki.

**Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu w porównaniu z ramieniem stosującym chemioterapię (3,5 vs 2,3 miesiąca, HR=0,72,  $p=0,004$ ) (por.**

Rys. 13) [Vaughn 2018].

**Tab. 16** Zmiana w skali EORTC-QLQ-C30 od wartości wyjściowej do 15. tygodnia.

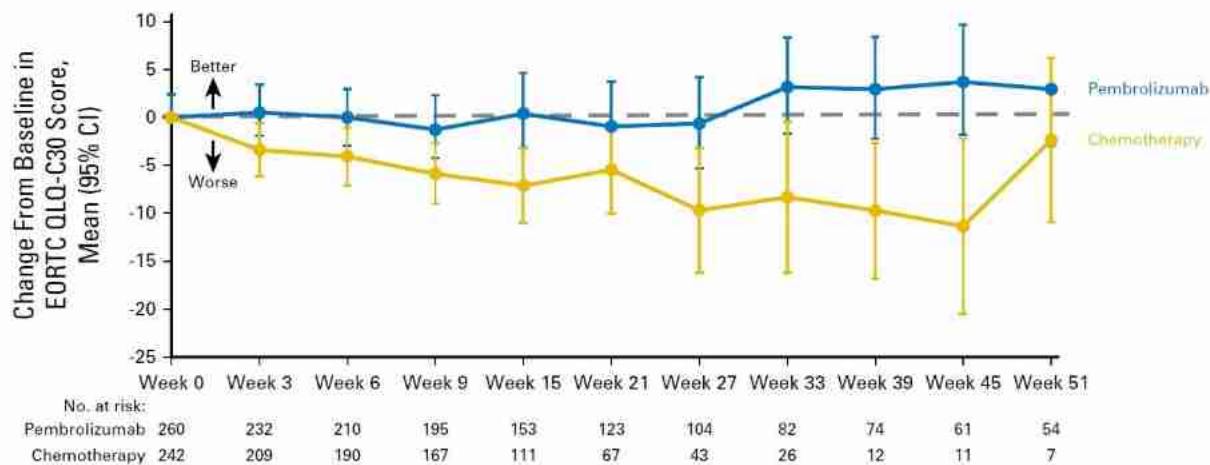
Punkt końcowy	N PEMB/CT	PEMB	CT
Średnia wartość wyjściowa (SD)	260/242*	61,5 (23,1)	59,2 (22,1)
Średnia wartość w 15. tygodniu (SD)	157/117*	67,6 (22,6)	57,8 (19,6)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej do 15. tygodnia [95% CI]	266/253#	0,69 [-2,40; 3,77]	-8,36 [-11,84; -4,89]
Średnia różnica w zmianie wyniku od wartości początkowej do 15. tygodnia [95% CI], p	266/253#	9,05 [4,61; 13,50], $< 0,001$	

\* - liczba pacjentów, którzy ukończyli kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 w danym punkcie czasowym.

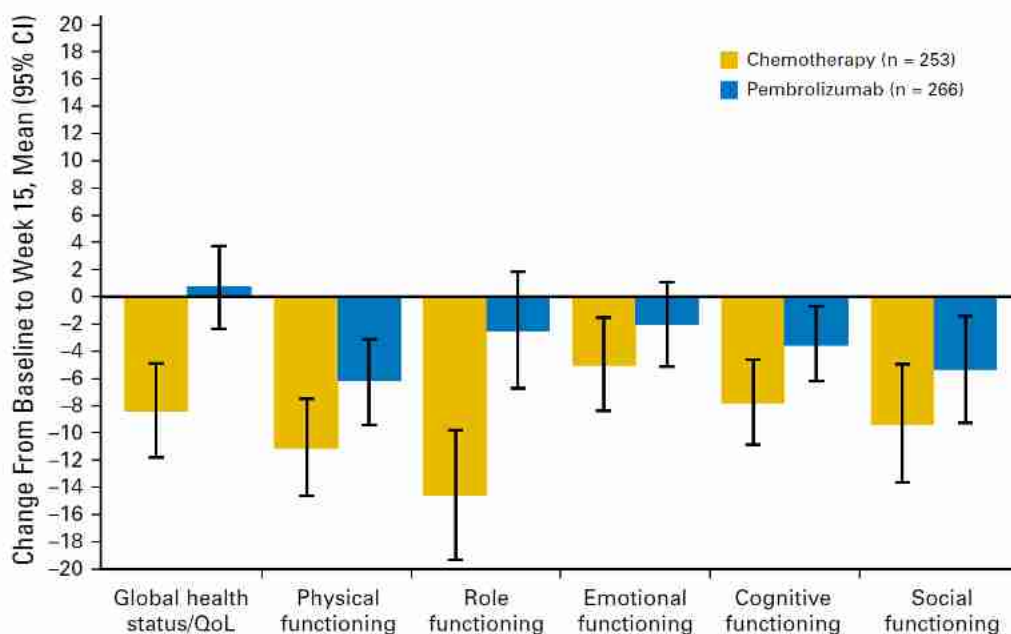
# - liczba pacjentów w całkowitej populacji w analizie HRQoL.

CI - przedział ufności; CT - chemioterapia; N - liczba badanych; p - wartość p; PEMB - pembrolizumab; SD - odchylenie standardowe.

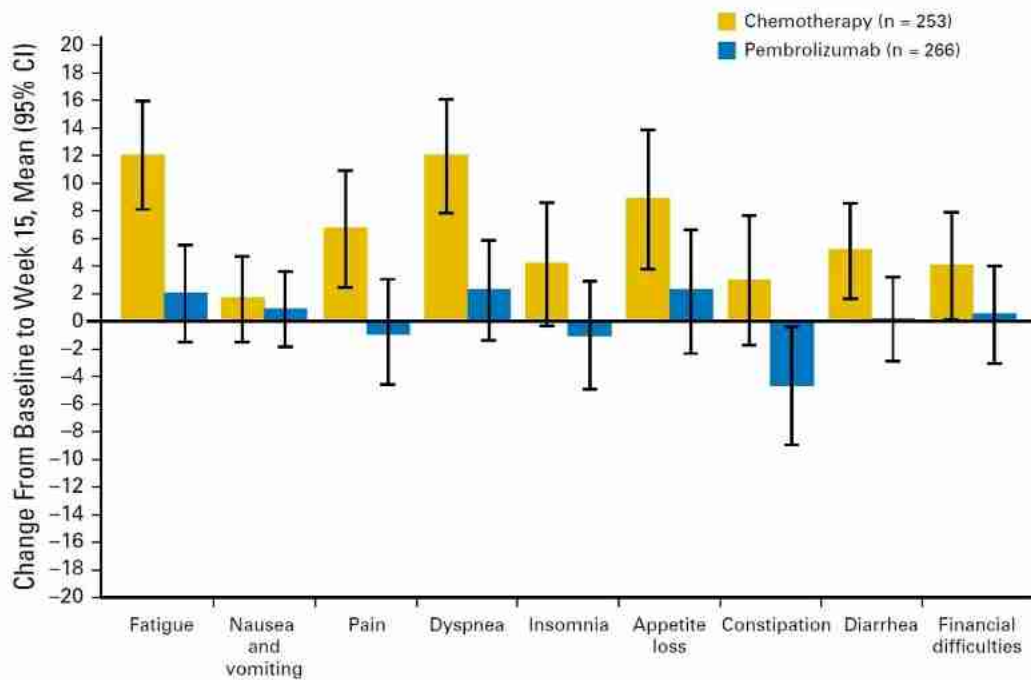
**Rys. 10** Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045.



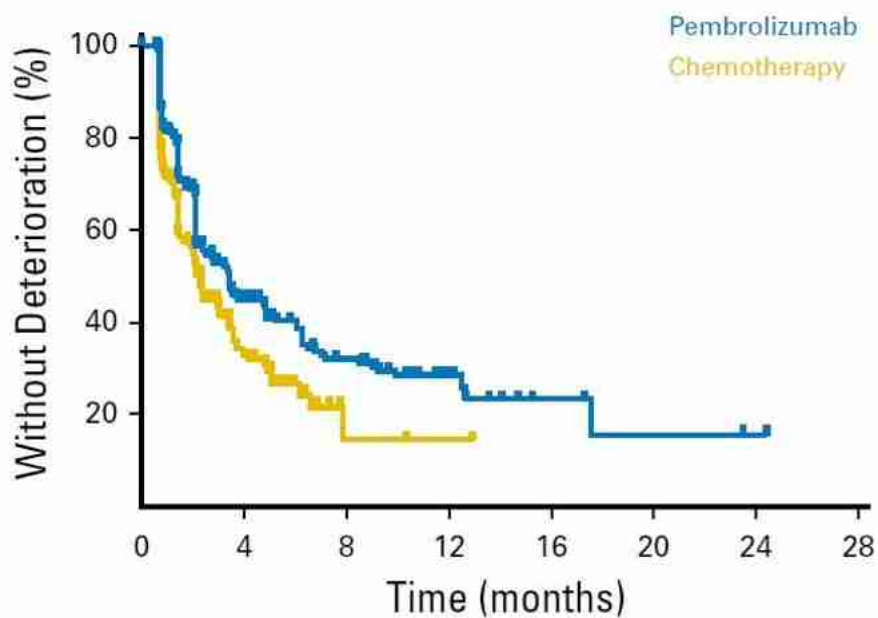
Rys. 11 Zmiana względem wartości wyjściowej w domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045.



Rys. 12 Zmiana względem wartości wyjściowej w domenach związanych z objawami kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045.



Rys. 13 Krzywa Kaplana-Meiera w skali EORTC-QLQ-C30 dla czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia w badaniu KEYNOTE-045.



No. at risk:							
Pembrolizumab	260	76	39	12	4	2	1
Chemotherapy	242	34	2	1	0	0	0

Źródło: Vaughn 2018

## 7 Analiza bezpieczeństwa

### 7.1 Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: KEYNOTE-045. W części analizy dotyczącej bezpieczeństwa skupiono się na wynikach przedstawionych w publikacji Balar 2023, która pokazuje wyniki z 5-letniego okresu obserwacji. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem była chemioterapia. Rodzaj chemioterapii wybierany był przez badacza - paklitaksel, docetaksel lub winflunina. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w populacji wszystkich leczonych pacjentów tj. dla pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nastąpiła progresja po chemioterapii zawierającej platynę.

Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji wszystkich pacjentów w trakcie leczenia *all-patients-as-treated* - czyli wszyscy pacjenci, którzy otrzymali jedną dawkę pembrolizumabu lub chemioterapii (w grupie kontrolnej).

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: <0,1; 20,0) w grupie pembrolizumabu i 1,5 (zakres: <0,1; 14,2) miesiąca w grupie leczonych wyłącznie chemioterapią.

#### 7.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 17 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z chemioterapią w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub nie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, związanych z leczeniem bądź nie. Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu na leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

Wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,0% pacjentów z grupy leczonych pembrolizumabem, w tym 55,3% doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych doświadczyło 98,0% pacjentów, a 65,1% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną pembrolizumabem a grupą leczoną chemioterapią w zakresie wystąpienia: ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5., zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w jakimkolwiek stopniu, lub w stopniu 3.-5., ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia.



Tab. 17 Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii: zdarzenia niepożądane ogółem.

Zdarzenie niepożądane	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT(H) (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	250	266	94,0	250	255	98,0	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,0253	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,017	24,67 NNT (13,55; 137,26)
AE 3.-5. stopnia	147	266	55,3	166	255	65,1	-0,10 (-0,18; -0,01) p=0,0222	-0,10 (-0,18; -0,01) p=0,021	10,17 NNT (5,50; 67,92)
AE związane z leczeniem**	165	266	62,0	231	255	90,6	-0,29 (-0,35; -0,22) p<0,001	-0,29 (-0,35; -0,22) p=0,000	3,50 NNT (2,82; 4,61)
AE związane z leczeniem 3.-5. stopnia	45	266	16,9	128	255	50,2	-0,33 (-0,41; -0,26) p<0,001	-0,33 (-0,41; -0,26) p=0,000	3,00 NNT (2,45; 3,90)
Ciężkie AE	105	266	39,5	104	255	40,8	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,7630	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,760	-
Ciężkie AE związane z leczeniem	34	266	12,8	57	255	22,4	-0,10 (-0,16; -0,03) p=0,0044	-0,10 (-0,16; -0,03) p=0,004	10,45 NNT (6,22; 32,56)
AE prowadzące do przerwania leczenia	19	266	7,1	32	255	12,5	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,0403	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,038	18,50 NNT (9,51; 337,61)
Zgon	13	266	4,9	10	255	3,9	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,5924	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,591	-
AE prowadzące do zgonu	4	266	1,5	4	255	1,6	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9520	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,952	-

\*Chemioterapia wybrana przez badacza: paklitaksel/docetaksel/winflunina

\*\*oceniane przez badacza

## 7.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zarejestrowane u co najmniej 5% pacjentów

W Tab. 18 zestawiono zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny zarejestrowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *Treatment related adverse event*) u pacjentów otrzymujących pembrolizumab były świąd, zmęczenie i nudności, natomiast najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów otrzymujących chemioterapię obejmowały łysienie, zmęczenie i anemię.

W kategorii zdarzeń niepożądanych w grupie pembrolizumabu odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia - w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5., nudności, zmniejszonego apetytu, astenii, wymiotów, niedokrwistości w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5., zaparc, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błony śluzowej, bólu kończyn, obwodowej neuropatii czuciowej, zmniejszonej liczby neutrofilów w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5., neuropatii obwodowej, obrzęku obwodowego, zmniejszonej liczby białych krwinek w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5., łysienia, neutropenii w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5. oraz gorączki neutropenicznej w jakimkolwiek stopniu oraz w stopniu 3.-5. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: świądu (OR=7,68; 95%CI: 3,57; 16,52; p<0,0001), wysypki (OR=2,32; 95%CI:1,08; 4,98; p=0,0308) i niedoczynności tarczycy (OR=40,26; 95%CI: 2,42; 670,47; p=0,0100).

W badaniu KEYNOTE-045 pacjenci, którzy ukończyli planowy 24-miesięczny kurs leczenia i nie doświadczyli w tym czasie progresji lub nietolerancji mogli, zgodnie z decyzją lekarza otrzymać dodatkowy roczny kurs terapii pembrolizumabem, jeśli progresja nastąpiła po zatrzymaniu leczenia po 24 miesiącach. Ponadto chorzy, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź (CR) i byli w terapii przez co najmniej 24 tygodnie (plus 2 dodatkowe cykle leczenia pembrolizumabem licząc od daty uzyskania CR - dla potwierdzenia CR), i u których następnie wystąpiła progresja choroby mogli wg decyzji lekarza być zakwalifikowani do dodatkowego roku terapii.

Podczas drugiego kursu leczenia nie stwierdzono nowych sygnałów bezpieczeństwa. Spośród 11 pacjentów, którzy otrzymali drugi kurs leczenia pembrolizumabu, 5 z nich (45,5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Nie wystąpiły zdarzenia stopnia 3-5. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem podczas drugiego kursu leczenia były świąd i zapalenie jelita grubego (po 2 przypadki; 18,2%). Wyniki zestawiono w Tab. 19

Tab. 18 Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia								Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.							
	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek TEAE	165	266	62,0	231	255	90,6	0,17 (0,10; 0,28) p<0,0001	-0,29 (-0,35; -0,22) p=0,000	45	266	16,9	128	255	50,2	0,20 (0,13; 0,30) p<0,0001	-0,33 (-0,41; -0,26) p=0,000
Świąd	53	266	19,9	8	255	3,1	7,68 (3,57; 16,52) p<0,0001	0,17 (0,12; 0,22) p=0,000	1	266	0,4	1	255	0,4	0,96 (0,06; 15,41) p=0,9761	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,976
Zmęczenie	38	266	14,3	71	255	27,8	0,43 (0,28; 0,67) p<0,0002	-0,14 (-0,20; -0,07) p=0,000	4	266	1,5	12	255	4,7	0,31 (0,10; 0,97) p=0,0445	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,035
Nudności	30	266	11,3	62	255	24,3	0,40 (0,25; 0,64) p<0,0001	-0,13 (-0,20; -0,07) p=0,000	1	266	0,4	4	255	1,6	0,24 (0,03; 2,13) p=0,1990	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,167
Biegunka	25	266	9,4	33	255	12,9	0,70 (0,40; 1,21) p=2004	-0,04 (-0,09; 0,02) p=0,199	3	266	1,1	2	255	0,8	1,44 (0,24; 8,71) p=0,6893	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,687
Zmniejszony apetyt	25	266	9,4	43	255	16,9	0,51 (0,30; 0,87) p=0,0125	-0,07 (-0,13; -0,02) p=0,011	0	266	0,0	3	255	1,2	0,14 (0,01; 2,63) p=0,1866	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,128
Wysypka	23	266	8,6	10	255	3,9	2,32 (1,08; 4,98) p=0,0308	0,05 (0,01; 0,09) p=0,025	2	266	0,8	0	255	0,0	4,83 (0,23; 101,10) p=0,3101	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,248
Niedoczynność tarczycy	19	266	7,1	0	255	0,0	40,26 (2,42; 670,47) p=0,0100	0,07 (0,04; 0,10) p=0,000	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	
Astenia	17	266	6,4	36	255	14,1	0,42 (0,23; 0,76) p=0,0044	-0,08 (-0,13; -0,03) p=0,004	1	266	0,4	7	255	2,7	0,13 (0,02; 1,09) p=0,0607	-0,02 (-0,05; 0,00) p=0,030



Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥5% pacjentów	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia								Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.							
	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Gorączka	17	266	6,4	9	255	3,5	1,87 (0,82; 4,27) p=0,1392	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,131	0	266	0,0	1	255	0,4	0,32 (0,01; 7,85) p=0,4839	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,472
Wymioty	12	266	4,5	25	255	9,8	<b>0,43 (0,21; 0,89) p=0,0216</b>	<b>-0,05 (-0,10; -0,01) p=0,019</b>	0	266	0,0	1	255	0,4	0,32 (0,01; 7,85) p=0,4839	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,472
Ból stawów	9	266	3,4	17	255	6,7	0,49 (0,21; 1,12) p=0,0912	-0,03 (-0,07; 0,00) p=0,087	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	
Niedokrwistość	8	266	3,0	64	255	25,1	<b>0,09 (0,04; 0,20) p&lt;0,0001</b>	<b>-0,22 (-0,28; -0,16) p=0,000</b>	2	266	0,8	24	255	9,4	<b>0,07 (0,02; 0,31) p=0,0004</b>	<b>-0,09 (-0,12; -0,05) p=0,000</b>
Zaparcie	7	266	2,6	52	255	20,4	<b>0,11 (0,05; 0,24) p&lt;0,0001</b>	<b>-0,18 (-0,23; -0,12) p=0,000</b>	0	266	0,0	7	255	2,7	0,06 (0,00; 1,09) p=0,0576	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,012
Zapalenie jamy ustnej	5	266	1,9	21	255	8,2	<b>0,21 (0,08; 0,58) p=0,0023</b>	<b>-0,06 (-0,10; -0,03) p=0,001</b>	2	266	0,8	1	255	0,4	1,92 (0,17; 21,35) p=0,5940	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,585
Zapalenie błony śluzowej	4	266	1,5	17	255	6,7	<b>0,21 (0,07; 0,64) p=0,0061</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,02) p=0,003</b>	1	266	0,4	2	255	0,8	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5470	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,541
Ból kończyny	3	266	1,1	13	255	5,1	<b>0,21 (0,06; 0,75) p=0,0166</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,009</b>	0	266	0,0	1	255	0,4	0,32 (0,01; 7,85) p=0,4839	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,472
Obwodowa neuropatia czuciowa	2	266	0,8	28	255	11,0	<b>0,06 (0,01; 0,26) p=0,0002</b>	<b>-0,10 (-0,14; -0,06) p=0,000</b>	0	266	0,0	5	255	2,0	0,09 (0,00; 1,55) p=0,0964	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,038
Zmniejszona liczba neutrofilii	1	266	0,4	37	255	14,5	<b>0,02 (0,00; 0,16) p=0,0002</b>	<b>-0,14 (-0,19; -0,10) p=0,000</b>	1	266	0,4	31	255	12,2	<b>0,03 (0,00; 0,20) p=0,0004</b>	<b>-0,12 (-0,16; -0,08) p=0,000</b>
Neuropatia obwodowa	1	266	0,4	27	255	10,6	<b>0,03 (0,00; 0,24) p=0,0007</b>	<b>-0,10 (-0,14; -0,06) p=0,000</b>	0	266	0,0	2	255	0,8	0,19 (0,01; 3,98) p=0,2849	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,241
Obrzęk obwodowy	1	266	0,4	19	255	7,5	<b>0,05 (0,01; 0,35) p=0,0030</b>	<b>-0,07 (-0,10; -0,04) p=0,000</b>	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	



Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥5% pacjentów	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia								Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.							
	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Zmniejszona liczba białych krwinek	1	266	0,4	19	255	7,5	0,05 (0,01; 0,35) p=0,0030	-0,07 (-0,10; -0,04) p=0,000	1	266	0,4	13	255	5,1	0,07 (0,01; 0,54) p=0,0108	-0,05 (-0,08; -0,02) p=0,001
Łysienie	0	266	0,0	97	255	38,0	0,00 (0,00; 0,05) p<0,0001	-0,38 (-0,44; -0,32) p=0,000	0	266	0,0	2	255	0,8	0,19 (0,01; 3,98) p=0,2849	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,241
Neutropenia	0	266	0,0	40	255	15,7	0,01 (0,00; 0,16) p=0,0012	-0,16 (-0,20; -0,11) p=0,000	0	266	0,0	35	255	13,7	0,01 (0,00; 0,19) p=0,0018	-0,14 (-0,18; -0,09) p=0,000
Gorączka neutropeniczna	0	266	0,0	19	255	7,5	0,02 (0,00; 0,38) p=0,0084	-0,07 (-0,11; -0,04) p=0,000	0	266	0,0	19	255	7,5	0,02 (0,00; 0,38) p=0,0084	-0,07 (-0,11; -0,04) p=0,000

\*Chemioterapia wybrana przez badacza: paklitaksel/docetaksel/winflunina

n.d. - w badaniu KEYNOTE-045 zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń 3.-5. stopnia, tj. niedoczynności tarczycy, bólu stawów i obrzęku obwodowego.

Tab. 19 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące podczas drugiego kursu leczenia pembrolizumabem.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	PEMB (N=11)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n(%)	5 (45,5)
Świąd, n(%)	2 (18,2)
Zapalenie jelita grubego, n(%)	2 (18,2)
Zaparcie, n(%)	1 (9,1)
Zmęczenie, n(%)	1 (9,1)
Ból głowy, n(%)	1 (9,1)
Ból jamy ustnej i gardła, n(%)	1 (9,1)
Rumień, n(%)	1 (9,1)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	PEMB (N=11)
Nadmierna potliwość, n(%)	1 (9,1)
Wysypka, n(%)	1 (9,1)

### 7.1.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W Tab. 20 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, które zostały zdefiniowane przez sponsora badania, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 52 z 266 (19,5%) pacjentów leczonych pembrolizumabem, w tym 6% doświadczyło zdarzeń 3.-5. Stopnia. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię 17 z 255 (6,7%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

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

- Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (OR=3,40; 95%CI: 1,91; 6,06;  $p<0,0001$ ), niedoczynności tarczycy (OR=7,20; 95%CI: 2,12; 24,45;  $p=0,0016$ ), zapalenia płuc (OR=15,18; 95%CI: 1,99; 115,78;  $p=0,0087$ ) oraz nadczynności tarczycy (OR=10,96; 95%CI: 1,40; 85,50;  $p=0,0224$ ),
- Zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (OR=8,10; 95%CI: 1,84; 35,58;  $p=0,0056$ ).



Tab. 20 Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabu z chemioterapią: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia								Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.							
	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek AE o podłożu immunologicznym	52	266	19,5	17	255	6,7	3,40 (1,91; 6,06) p<0,0001	0,13 (0,07; 0,19) p=0,000	16	266	6,0	2	255	0,8	8,10 (1,84; 35,58) p=0,0056	0,05 (0,02; 0,08) p=0,001
Niedoczynność tarczycy	21	266	7,9	3	255	1,2	7,20 (2,12; 24,45) p=0,0016	0,07 (0,03; 0,10) p=0,000	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	
Zapalenie płuc	15	266	5,6	1	255	0,4	15,18 (1,99; 115,78) p=0,0087	0,05 (0,02; 0,08) p=0,000	7	266	2,6	0	255	0,0	14,77 (0,84; 259,95) p=0,0658	0,03 (0,01; 0,05) p=0,012
Nadczynność tarczycy	11	266	4,1	1	255	0,4	10,96 (1,40; 85,50) p=0,0224	0,04 (0,01; 0,06) p=0,004	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	
Zapalenie okrężnicy	7	266	2,6	1	255	0,4	6,86 (0,84; 56,20) p=0,0725	0,02 (0,00; 0,04) p=0,034	5	266	1,9	0	255	0,0	10,75 (0,59; 195,38) p=0,1085	0,02 (0,00; 0,04) p=0,039
Ciężkie reakcje skórne**	3	266	1,1	1	255	0,4	2,90 (0,30; 28,04) p=0,3583	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,331	2	266	0,8	1	255	0,4	1,92 (0,17; 21,35) p=0,5940	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,585
Reakcja na infuzję	3	266	1,1	10	255	3,9	0,28 (0,08; 1,03) p=0,0549	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,043	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	
Zapalenie nerek	2	266	0,8	0	255	0,0	4,83 (0,23; 101,10) p=0,3101	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,248	2	266	0,8	0	255	0,0	4,83 (0,23; 101,10) p=0,3101	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,248
Niewydolność nadnerczy	2	266	0,8	0	255	0,0	4,83 (0,23; 101,10) p=0,3101	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,248	1	266	0,4	0	255	0,0	2,89 (0,12; 71,20) p=0,5168	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia							Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.								
	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Zapalenie przysadki	1	266	0,4	0	255	0,0	2,89 (0,12; 71,20) p=0,5168	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	1	266	0,4	0	255	0,0	2,89 (0,12; 71,20) p=0,5168	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482
Zapalenie tarczycy	2	266	0,8	0	255	0,0	4,83 (0,23; 101,10) p=0,3101	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,248	0	266	0,0	0	255	0,0	n.d.	
Cukrzyca typu 1	1	266	0,4	0	255	0,0	2,89 (0,12; 71,20) p=0,5168	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	1	266	0,4	0	255	0,0	2,89 (0,12; 71,20) p=0,5168	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482
Zapalenie mięśni	0	266	0,0	1	255	0,4	0,32 (0,01; 7,85) p=0,4839	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,472	0	266	0,0	1	255	0,4	0,32 (0,01; 7,85) p=0,4839	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,472

\*Chemioterapia wybrana przez badacza: paklitaksel/docetaksel/winflunina

\*\*W tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

n.d. - w badaniu KEYNOTE-045 zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3.-5. Stopnia, tj. niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, reakcji na infuzję oraz zapalenia tarczycy.

## 8 Dodatkowe dane z analizy w podgrupach

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w podgrupach opisano w rozdz. 6.1. W abstrakcie konferencyjnym Petrylak 2017 przedstawiono natomiast dodatkowe dane z analizy post-hoc badania KEYNOTE-045, dotyczące porównania pembrolizumabu z poszczególnymi lekami w ramieniu chemioterapii w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że w badaniu KEYNOTE-045 nie przeprowadzono stratyfikacji odnośnie do rodzaju leczenia stosowanego w ramach chemioterapii, badanie nie posiada także odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic dla porównania pembrolizumabu względem paklitakselu lub docetakselu. Niemniej jednak, wyniki analizy post-hoc umożliwiają wnioskowanie o spójności porównania pembrolizumabu z poszczególnymi komparatorami dla najważniejszych punktów końcowych, a wynikami dla głównej analizy.

Do analizy włączono 525 pacjentów (pembrolizumab - 270; paklitaksel - 84; docetaksel - 84; winflunina - 87). Wyjściowe dane demograficzne były dobrze zrównoważone w 4 grupach. Mediana okresu obserwacji wyniosła 14 miesięcy.

Mediana PFS była zbliżona dla pembrolizumabu i każdego z chemioterapeutyków. Obiektywna odpowiedź na leczenie wyniosła 21% w grupie pembrolizumabu w porównaniu z 12%, 6% i 18%, odpowiednio dla paklitakselu, docetakselu i winfluniny. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 61% (pembrolizumab), 88% (paklitaksel), 92% (docetaksel) i 91% (winflunina) pacjentów. U 15% pacjentów (pembrolizumab), 44% (paklitaksel), 54% (docetaksel) i 51% (winflunina) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (por. Tab. 21).

Autorzy podsumowują, że analiza podgrup badania KEYNOTE-045 wykazała, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym, większą aktywnością przeciwnowotworową i mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z paklitakselem, docetakselem lub winfluniną w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, który uległ progresji w trakcie terapii opartej na pochodnych platyny lub po niej.

**Tab. 21 Analiza w podgrupach w badaniu KEYNOTE-045: porównanie pembrolizumabu z poszczególnymi lekami z ramieniu chemioterapii.**

Punkt końcowy	PEMB	Komparator	PEMB vs Komparator
	n/N (%)	n/N (%)	Wyniki: wartość [95%CI], p (dla HR, OR lub RD)
<b>Paklitaksel</b>			
PFS	b.d.*	b.d.*	HR=0,94 [0,71; 1,24], b.d.*
ORR	57/270 (21)	10/84 (12)	OR=1,98 (0,96; 4,08), 0,0637 RD=0,09 (0,01; 0,18), 0,033 10,86 NNT (5,66; 134,92) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	165/270 (61)	74/84 (88)	OR=0,21 (0,11; 0,43), 0,0000 RD=-0,27 (-0,36; -0,18), 0,000 3,71 NNT (2,78; 5,57) NNT



Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu $\geq 3$ . stopnia	41/270 (15)	37/84 (44)	OR=0,23 (0,13; 0,39), 0,0000
			RD=-0,29 (-0,40; -0,17), 0,000
			3,46 NNT (2,48; 5,74) NNT
<b>Docetaksel</b>			
PFS	b.d.*	b.d.*	HR=0,97 [0,73; 1,28], b.d.*
ORR	57/270 (21)	5/84 (6)	OR=4,23 (1,64; 10,93), 0,0029
			RD=0,15 (0,08; 0,22), 0,000
			6,60 NNT (4,51; 12,29) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	165/270 (61)	77/84 (92)	OR=0,14 (0,06; 0,32), 0,0000
			RD=-0,31 (-0,39; -0,22), 0,000
			3,27 NNT (2,57; 4,49) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu $\geq 3$ . stopnia	41/270 (15)	45/84 (54)	OR=0,16 (0,09; 0,27), 0,0000
			RD=-0,38 (-0,50; -0,27), 0,000
			2,61 NNT(2,00; 3,72) NNT
<b>Winflunina</b>			
PFS	b.d.*	b.d.*	HR=1,09 [0,83; 1,44], b.d.*
ORR	57/270 (21)	16/87 (18)	OR=1,19 (0,64; 2,20), 0,5846
			RD=0,03 (-0,07; 0,12), 0,574
			36,76 NNT (14,78 NNH; 8,19 NNT)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	165/270 (61)	79/87 (91)	OR=0,16 (0,07; 0,34), 0,0000
			RD=-0,30 (-0,38; -0,21), 0,000
			3,37 NNT (2,62; 4,70) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu $\geq 3$ . stopnia	41/270 (15)	44/87 (51)	OR=0,17 (0,10; 0,30), 0,0000
			RD=-0,35 (-0,47; -0,24), 0,000
			2,83 NNT (2,14; 4,16) NNT
<b>Paklitaksel + docetaksel (wynik łączny)</b>			
PFS	b.d.*	b.d.*	HR=0,95 [0,78; 1,17], b.d.*
ORR	57/270 (21)	15/168 (9)	OR=2,73 (1,49; 5,00), 0,0012
			RD=0,12 (0,06; 0,19) p=0,000
			8,21 NNT (5,35; 17,61) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	165/270 (61)	151/168 (90%)	OR=0,18 (0,10; 0,31), 0,0000
			RD=-0,29 (-0,36; -0,21), 0,000
			3,48 NNT (2,77; 4,68) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu $\geq 3$ . stopnia	41/270 (15)	82/168 (49%)	OR=0,19 (0,12; 0,29), 0,0000
			RD=-0,34 (-0,42; -0,25), 0,000
			2,97 NNT (2,36; 4,01) NNT

\* Wartość raportowana przez autorów Analizy Klinicznej „Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego” [AKL Keytruda 2019].

CI - przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; p – wartość p; PEMB - pembrolizumab; RD – różnica ryzyka.

## 9 Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono trzy badania retrospektywne (Dang 2022, Swami 2021 oraz Rizzo 2024), które dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy ulegli progresji po chemioterapii opartej na związkach platyny. W Tab. 22 przedstawiono charakterystykę włączonych badań. W Tab. 23 przedstawiono skróconą charakterystykę pacjentów z ramienia pembrolizumabu.

**Tab. 22** Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej.

Badanie	Projekt badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Dang 2022	Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne badanie pacjentów leczonych w szpitalu Foch w Suresnes we Francji	78 pacjentów, u których występował przerzutowy rak urotelialny moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej, leczonych pembrolizumabem, i u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej jednej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w leczeniu neoadjuwantowym, adiuwantowym lub w leczeniu choroby przerzutowej.	Pembrolizumab	Pierwszorządowe: OS, PFS  Drugorzędowe: ORR, DOR, DCR i bezpieczeństwo
Swami 2021	Retrospektywne badanie jednoramienne, dane dotyczące pacjentów pobrano z bazy danych pochodzącej z elektronicznej dokumentacji medycznej Flatiron Health. Baza danych Flatiron zawiera reprezentatywne dane z rzeczywistej praktyki klinicznej z praktyk lokalnych i akademickich ośrodków medycznych od 2011 roku do chwili obecnej.	609 pacjentów ze zdiagnozowanym, przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali chemioterapię na bazie platyny (cisplatyna lub karboplatyna) jako terapię systemową pierwszego rzutu i otrzymywali leczenie atezolizumabem, niwolumabem lub pembrolizumabem jako terapia drugiej linii w przypadku progresji choroby.	Atezolizumab (299 pacjentów)  Niwolumab (114 pacjentów)  Pembrolizumab (196 pacjentów)	TTTTD, OS
Rizzo 2024	Międzynarodowe, retrospektywne	Populacja badania obejmuje pacjentów w wieku $\geq 18$ lat, którzy mają cytologicznie	Pembrolizumab (167 pacjentów)	OS, PFS



(ARON-2)	badanie obserwujące, którego celem jest ocena rzeczywistej skuteczności leku	i/lub histologicznie potwierdzoną diagnozę zaawansowanego raka urotelialnego (UC), u których doszło do progresji lub nawrotu choroby po leczeniu opartym na terapii opartej o platyny. W tej analizie podgrup skoncentrowano się na pacjentach z wynikiem ECOG-PS 2, co oznacza pacjentów o umiarkowanie ograniczonej zdolności do wykonywania codziennych aktywności (z ograniczeniem aktywności, ale będących w stanie wykonywać podstawowe czynności samoobsługowe).		
----------	--	---	--	--

DCR - wskaźnik kontroli choroby; DOR - czas trwania odpowiedzi; ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie wolne od progresji; TTTTD - czas do rozpoczęcia trzeciej linii leczenia lub śmierci.

**Tab. 23 Charakterystyka pacjentów z ramienia pembrolizumabu**

Charakterystyka	Dang 2022 (n=78)	Swami 2021 (n=196)	Rizzo 2024 (n=167)*
Kobiety (%)	26,9	31,6	25,0
ECOG w momencie diagnozy (%)			
0	34,6	24,5	-
1	56,4	41,8	-
2	9,0	12,8	16,0
3-4	-	5,1	-
Brak danych	-	15,8	-
Historia palenia			
Tak	65,4	62,8	-
Nie	34,6	37,2	-
*Opis dotyczy pacjentów z ECOG=2			

### Dang 2022

Celem badania Dang 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej w kohorcie pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny. Retrospektywnie analizowano pacjentów leczonych w jednej placówce we Francji. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) po 6 miesiącach. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i bezpieczeństwo. Do badania włączono 78 pacjentów.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z rozpoznaniem przerzutowego raka urotelialnego moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej, którzy



byli leczeni pembrolizumabem po progresji choroby po zastosowaniu przynajmniej jednej chemioterapii opartej na platynie w ramach leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego lub stosowanego w przypadku choroby przerzutowej. Wykluczono pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab jako leczenie pierwszej linii przed jakąkolwiek inną chemioterapią.

Mediana liczby cykli pembrolizumabu otrzymanych do daty odcięcia wyniosła sześć cykli. W momencie odcięcia danych dziewięciu pacjentów nadal otrzymywało pembrolizumab. Mediana czasu trwania terapii wśród 69 pacjentów, którzy przerwali leczenie, wyniosła 3,2 [1,4; 7,0] miesiąca.

W punkcie odcięcia danych w badanej populacji wystąpiło 55 zgonów (70,5%). Mediana OS wyniosła 7,3 [3,8 - 12,2] miesiąca, a szacowany wskaźnik przeżycia całkowitego po 6 miesiącach wyniósł 61,5% [50,5; 72,6]. Mediana PFS była równa natomiast 3,1 [1,4; 7,2] miesiąca, wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 6 miesiącach oszacowano na 42,3% [31,1; 53,5].

W całej badanej populacji ORR wyniósł 35,9% [25,0; 46,8]: u 11 pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź, a u 17 pacjentów częściową. Ponadto ośmiu pacjentów wykazało stabilizację choroby, a 37 progresję choroby (47,44%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 2,0 [1,6-3,3] miesiąca. Mediana DOR była równa 17 dni (0-97). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) określający odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, częściową i stabilizacją choroby, wyniósł 30,8% (24/78).

Porównując przedstawione wyżej wyniki z danymi z badania KEYNOTE-045, szacowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji po 6 miesiącach jest zgodne z danymi RCT. Mediana PFS jest również porównywalna (3,1 vs 2,1 mies.). Ponadto, osiągnięto wyższy odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie niż w KEYNOTE-045 (35,9% vs 21,9%). W interpretacji wyników należy mieć na uwadze mniejszą liczebność populacji niż w badaniu rejestracyjnym.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły u 80,8% populacji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia związanymi z leczeniem były zmęczenie (46,2% pacjentów), biegunka (11,5%), świąd (10,3%) i nudności (9,0%). Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane stopnia 3., które występowałyby z częstością 5% lub większą w populacji. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami, będącymi przedmiotem zainteresowania, było 5 przypadków chorób tarczycy, 3 przypadki zapalenia tarczycy, 1 przypadek bardzo poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*pancolitis*), 1 przypadek zapalenia płuc i 1 przypadek niewydolności nadnerczy. Dziewięciu pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności. Podczas leczenia pembrolizumabem nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane stopnia 4. lub 5.

## Swami 2021

Badanie Swami 2021 dotyczyło skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych jako drugiej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii pochodnymi platyny. Analizie poddano 609 pacjentów, których dane zidentyfikowano w bazie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej - Flatiron Health. Badani w drugiej linii leczenia stosowali atezolizumab (299 pacjentów), niwolumab (114 pacjentów) lub pembrolizumab (196 pacjentów). W badaniu wyznaczono medianę czasu do rozpoczęcia trzeciej linii leczenia lub śmierci (TTTTD), medianę OS oraz porównano wyniki dla trzech inhibitorów punktów kontrolnych.

Kryteria kwalifikacji obejmowały rozpoznanie przerzutowego raka urotelialnego, otrzymanie leczenia pierwszej linii za pomocą chemioterapii opartej na platynie, a następnie rozpoczęcie leczenia pojedynczym inhibitorem białka programowanej śmierci komórki 1/L1 po progresji choroby w okresie od 1 sierpnia 2016 r. do 1 maja 2019 r.

Mediana TTTTD dla pembrolizumabu wyniosła 4,5 [3,7; 6,2] miesiąca, natomiast mediana OS była równa 8,3 [6,0; 11,6] miesiąca. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tych punktów końcowych między badanymi lekami.

#### **Rizzo 2024**

Badanie ARON-2 (NCT05290038) miało na celu ocenę rzeczywistej skuteczności pembrolizumabu u pacjentów z rakiem urotelialnym (UC), u których choroba nawróciła lub uległa progresji po leczeniu chemioterapią opartą na platynie. W niniejszej analizie skoncentrowano się na wynikach klinicznych pacjentów z ECOG-PS 2, którzy byli leczeni pembrolizumabem.

Do badania włączono 1 040 pacjentów, z czego 167 (16%) miało wynik ECOG-PS 2. Mediana całkowitego przeżycia (OS) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia chemioterapią wyniosła:

- 14,8 miesiąca (95% CI 12,5-16,1) w całej populacji badania (tj. niezależnie od stanu sprawności ECOG);
- 18,2 miesięcy (95% CI 15,8-22,2) u pacjentów z ECOG 0-1;
- 3,7 miesiąca (95% CI 3,2-5,2) u pacjentów z ECOG 2.

Różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej ( $p < 0,001$ ). Odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł w grupie chorych z ECOG 0-1: 60%, zaś w grupie z ECOG 2: 22% (różnica istotna statystycznie;  $p < 0,001$ ).

**Autorzy dowodzą jednak, że w grupie chorych z ECOG 2 różnica w medianach przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie różna, gdy chory miał przerzuty do wątroby vs gdy ich nie miał (2,0 mies. vs. 4,7 mies.). Nie znaleziono analogicznych zależności w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych, płuc lub kości.**

**Dodatkowo, różnica w przeżyciu całkowitym była istotnie statystycznie różna w zależności od tego, czy chory z ECOG 2 doświadczył progresji w trakcie chemioterapii opartej o platyny (mediana OS=2,5 mies.) czy też choroba nawróciła w okresie 12 mies. od zakończenia chemioterapii neoadjuwanowej/adjuwantowej (mediana OS=7,4 mies.).**

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu ARON-2 wyniosła:

- 5,3 miesiąca (95% CI 4,3-97,1) w całej populacji badania,
- 6,2 miesiąca (95% CI 5,5-97,1) u pacjentów z ECOG 0-1,
- 2,8 miesiąca (95% CI 2,1-3,4) u pacjentów z ECOG 2.

Różnice nie były istotne statystycznie.

Odsetki półrocznych przeżyć bez progresji choroby wyniosły 51% u chorych ECOG 0-1 vs 26% ECOG 2 (różnica istotna statystycznie;  $p < 0,001$ ). Odsetki przeżyć rocznych bez progresji choroby wyniosły 36% u chorych ECOG 0-1 vs 19% ECOG 2 (różnica nieistotna statystycznie;  $p = 0,011$ ).

Autorzy dowodzą, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z ECOG 2 różniła się istotnie statystycznie w przypadkach:

- z przerzutami do płuc vs bez przerzutów do płuc (2,4 mies. vs 3,0 mies.);
- z przerzutami do wątroby vs z bez przerzutów do wątroby (1,8 mies. vs 3,1 mies.).

Nie różniła się natomiast istotnie statystycznie w grupie chorych z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych lub kości.

W efekcie leczenia istotną rolę pełni odpowiedź na leczenie w pierwszej linii. U chorych z ECOG 2 którzy trzymali pembrolizumab po progresji w trakcie pierwszej linii chemioterapii mediana PFS wyniosła 2,4 mies., zaś u chorych, którzy otrzymali pembrolizumab jako leczenie nawrotu choroby, który nastąpił w czasie 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca.

Wśród chorych z ECOG 2 przerzuty do wątroby i postępująca choroba podczas leczenia pierwszej linii chemioterapią były istotnymi predyktorami przeżycia całkowitego w analizach jedno- i wieloczynnikowych. W przypadku PFS analizy jedno- i wieloczynnikowe wykazały prognostyczną rolę przerzutów do płuc, przerzutów do wątroby i postępującą chorobę podczas leczenia pierwszej linii.

Autorzy badania twierdzą, że ponieważ obecność przerzutów do wątroby i choroba postępująca podczas leczenia pierwszej linii chemioterapią są związane z gorszym rokowaniem, to powinny one być brane pod uwagę w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej. Negatywnymi czynnikami prognostycznymi związanymi ze skróceniem przeżycia całkowitego u chorych z ECOG 2 są obecność przerzutów w wątrobie oraz progresja w trakcie leczenia pierwszej linii za pomocą chemioterapii.

## Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-045 dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których nastąpiła progresja po wcześniejszej chemioterapii oraz dwa badania oceniające skuteczność praktyczną. Badanie KEYNOTE-045 było obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego Cochrane ze względu na jego otwarty charakter *open-label*, w którym każda z zaangażowanych stron w projekt (sponsor, badacz oraz pacjent) wiedzieli jaka interwencja była stosowana. Zdecydowano się na formę *open-label* z kilku kluczowych powodów. Profil działań niepożądanych specyficzny dla immunoterapii i chemioterapii sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze iluzoryczne. Ponadto, trudność w skutecznym zaślepieniu wynikała z możliwości podawania aż trzech różnych substancji w grupie kontrolnej, z których winflunina wymaga najdłuższego czasu wlewu. Ze względu na te komplikacje, władze regulatory zatwierdziły projekt badania jako *open-label*.

Choć znajomość interwencji może wpływać na ocenę subiektywnych punktów końcowych, takich jak jakość życia i zdarzenia niepożądane, w kontekście pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest całkowity czas przeżycia (OS), nie ma to większego znaczenia. Warto również zaznaczyć, że ocena progresji choroby (PFS) i odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) była przeprowadzana przez niezależną komisję radiologiczną, co dodatkowo wzmacnia wiarygodność wyników badania.



Badania metodą otwartej próby są typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu może prowadzić do rzadkich, ale charakterystycznych dla terapii immunologicznej działań niepożądanych, takich jak nadczynność lub niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc. Natomiast u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii z taksanami (jak paklitaksel, docetaksel), często obserwuje się objawy uszkodzenia szpiku kostnego, takie jak anemia (25%), neutropenia (16%) i neuropatia czuciowa (11%), które występują rzadziej u pacjentów leczonych pembrolizumabem. Ze względu na te różnice trudno byłoby dokładnie zastosować zaślepienie, ponieważ pacjenci i lekarze mogliby wywnioskować rodzaj terapii na podstawie doświadczanych objawów. Jednakże, warto zaznaczyć, że punkty końcowe, które są oceniane w oparciu o czynniki subiektywne (np. odpowiedź na leczenie, czas do progresji choroby), były analizowane przez niezależny komitet radiologiczny, który działał w sposób zaślepiiony. Dodatkowo, badano również obiektywne punkty końcowe, takie jak całkowite przeżycie, które nie wymagały zaślepienia.

W badaniu głównym KEYNOTE-045 w ramach komparatora - chemioterapii, oprócz paklitakselu i docetakselu podawano również winfluninę. Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak stratyfikacji odnośnie do leczenia stosowanego w ramach chemioterapii - paklitakselu, docetakselu oraz winfluniny, zamiast tego wyniki przedstawiono zbiorczo. Należy wziąć pod uwagę fakt, że badanie KEYNOTE-045 nie było zaprojektowane, do wykazania różnic pomiędzy pembrolizumabem a każdym z chemioterapeutyków osobno. Niemniej jednak, dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem oraz docetakselem dla najważniejszych punktów końcowych są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach głównej analizy.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS). Warto jednak zaznaczyć, że odsetek pacjentów przeżywających bez progresji przez 12, 24, 36 i 48 miesięcy był istotnie wyższy w grupie otrzymującej pembrolizumab niż w grupie poddanej chemioterapii.

Kolejnym z ograniczeń analizy jest mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Dodatkowo, do analizy włączono dwa badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa eksperymentalnego leczenia raka urotelialnego pembrolizumabem, jednak w tych analizach nie przeprowadzono porównania z komparatorem.

## 10 Dyskusja

### 10.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego pembrolizumab w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumab oceniono na tle chemioterapii. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.

Do dnia 16 kwietnia 2024 r. w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 6 publikacji, dotyczących jednego badania włączonego do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa – badanie KEYNOTE-045. Do przeglądu włączono także trzy badania dotyczące skuteczności praktycznej (Dang 2022, Swami 2021, Rizzo 2024). W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 14 przeglądów systematycznych oraz 6 raportów HTA dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-045 oceniono na wysokie, z uwagi na otwarty charakter badania (*open-label*). Do badania KEYNOTE-045 zakwalifikowano łącznie 542 pacjentów, z czego 270 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej pembrolizumab, zaś 272 – w grupie chemioterapii.

W badaniu KEYNOTE-045 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie ogólne (OS) określane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Pacjenci, którzy nie mieli udokumentowanego zgonu w momencie analizy końcowej, byli cenzurowani na dzień ostatniej obserwacji. Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie przeglądu przez niezależnych, zaślepionych radiologów lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi było bezpieczeństwo, jakość życia oraz wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie przeglądu przez niezależnych, zaślepionych radiologów był określane jako odsetek osób w populacji badanej, które miały pełną odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR). Odpowiedzi były oceniane na podstawie przeglądu przez niezależnych, zaślepionych radiologów zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub chemioterapii (w grupie kontrolnej). Tym samym analiza bezpieczeństwa objęła 521 pacjentów.

## 10.1.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Pacjenci włączani do badania KEYNOTE-045, w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub wybraną przez badacza chemioterapię z paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała), docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) lub winfluniną (320 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) co 3 tygodnie. W badaniu nie uwzględniono stratyfikacji w odniesieniu do rodzaju stosowanej chemioterapii, ponieważ wybór terapii zależał od charakterystyki pacjenta oraz dostępności różnych opcji w ośrodkach badawczych. Niemniej jednak, spójne wyniki analizy w podgrupach wskazują, że nie stanowiło to istotnego ograniczenia.

W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla głównych punktów końcowych pochodzących z trzech analiz badania z medianami obserwacji wynoszącymi 14,1 miesiąca, 27,7 miesiąca oraz 62,9 miesiąca. Z kolei mediana czasu trwania leczenia w populacji *as-treated* wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od <0,1 do 20,0) w grupie z pembrolizumabem i 1,5 miesiąca (zakres: od <0,1 do 14,2) w grupie z chemioterapią.

W badaniu KEYNOTE-045 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane przez badacza. Wyniki analizy badania KEYNOTE-045 wykazały, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią znacząco wydłużyło przeżycie pacjentów w populacji docelowej. Analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca wykazała, że iloraz ryzyka (HR=0,71; 95%CI: 0,59; 0,86) wskazuje na 29% większe prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. Dodatkowo, w grupie otrzymującej pembrolizumab zaobserwowano wyższe prawdopodobieństwo przeżycia mierzone odsetkiem pacjentów po 12, 24, 36 i 48 miesiącach terapii.

Wyniki analiz cząstkowych nie wykazały statystycznie istotnej różnicy między ocenianą interwencją a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Mimo to, w grupie pacjentów otrzymujących pembrolizumab zaobserwowano wyższe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 12, 24, 36 i 48 miesiącach w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią. Należy podkreślić, iż przeżycie wolne od progresji nie jest odpowiednim wskaźnikiem skuteczności terapii oraz nie może być wiarygodnym zamiennikiem dla przeżycia całkowitego w przypadku leków immunoterapeutycznych - takich jak pembrolizumab.

W badaniu KEYNOTE-045 odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza. Wyniki badania z okresu obserwacji trwającego 62,9 miesiąca wskazały, że podczas leczenia pembrolizumabem prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było blisko 1,9-krotnie wyższe względem leczenia chemioterapią (OR=2,26; 95%CI: 1,40; 3,63; p=0,0008). Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) stwierdzono u 10% pacjentów leczonych pembrolizumabem i u 2,9% pacjentów leczonych chemioterapią. Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowywano istotnie częściej w grupie pacjentów otrzymujących pembrolizumab w porównaniu z leczonymi samą chemioterapią (OR= 3,67; 95%CI:1,63; 8,23), wyniki w zakresie uzyskiwania częściowej odpowiedzi na leczenie po medianie obserwacji trwającej 62,9 miesiąca nie wykazały istotnej statystycznie różnicy, jakkolwiek większy odsetek chorych wśród leczonych pembrolizumabem uzyskał odpowiedź częściowa na leczenie niż w grupie leczonej chemioterapią. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu grupach badania wynosiła 2,1 miesiąca. Najnowsza analiza



wykazała, że u pacjentów otrzymujących pembrolizumab mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) była ponad 6-krotnie dłuższa w porównaniu do chemioterapii (29,7 miesiąca vs 4,4 miesiąca). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej 36 miesięcy wyniósł 44,4% w grupie otrzymującej pembrolizumab i 28,3% w grupie otrzymującej chemioterapię, a z odpowiedzią trwającą co najmniej 48 miesięcy odpowiednio 40,9% i 28,3%.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny przedstawiono w Tab. 24.

**Tab. 24. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią.**

Punkt końcowy	PEMB (N=270)	CT (N=272)	Porównanie HR/OR/RD [95% CI]; p-wartość
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>			
<b>Okres obserwacji 62,9 miesiąca</b>			
OS, mediana (mies.) [95%CI]	10,1 [8,0; 12,3]	7,2 [6,1; 8,0]	HR=0,71 [0,59; 0,86]; p=b.d.
Mediana PFS (mies.) [95% CI]	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,4; 3,5]	0,95 [0,79; 1,14]; p=b.d.
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>			
<b>Okres obserwacji 62,9 miesiąca</b>			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	59/270 (21,9)	30/272 (11,0)	OR=2,26 [1,40; 3,63]; p=0,0008
			RD=0,11 [0,05; 0,17]; p=0,001
			9,24 NNT [5,88; 21,53] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	27/270 (10,0)	8/272 (2,9)	OR=3,67 [1,63; 8,23]; p=0,0016
			RD=0,07 [0,03; 0,11], p=0,001
			14,17 NNT [8,96; 33,84] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	32/270 (11,9)	22/272 (8,1)	OR=1,53 [0,86; 2,70], p=0,1457
			RD=0,04 [-0,01; 0,09]; p=0,143
			26,57 NNT [78,58 NNH; 11,36 NNT]
Mediana TTR (mies.) (zakres)	2,1 (1,4-6,3)	2,1 (1,7-4,9)	
Mediana DOR (mies.) (zakres)	29,7 (1,6+-60,5+)	4,4 (1,4+-63,1+)	

W publikacji do badania KEYNOTE-045 przedstawiono wyniki jakości życia podczas leczenia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Mediana czasu obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca.

W ramach innego drugorzędowego punktu końcowego w badaniu KEYNOTE-045 oceniono zmianę wyniku kwestionariusza kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 (ocena jakości życia u pacjentów z chorobami nowotworowymi), EQ-5D (uniwersalne narzędzie do oceny zdrowia, stosowane w różnych populacjach i stanach chorobowych) oraz EQ-5D VAS (umożliwia subiektywną ocenę ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta, uzupełniając opis zdrowia w EQ-5D). Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona za pomocą skali EORTC-QLQ-C30 wykazywała stabilność u pacjentów leczonych pembrolizumabem, natomiast w grupie otrzymującej chemioterapię nastąpiło pogorszenie. Zaobserwowana różnica między grupami była istotna statystycznie.

## 10.1.2 Analiza bezpieczeństwa

Wyniki niniejszej analizy wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii.

W zakresie ogólnych zdarzeń niepożądanych terapia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązała się ze statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- AE (OR=0,31 (0,11; 0,87) p=0,0253);
- AE 3.-5. stopnia (OR=0,66 (0,47; 0,94) p=0,0222);
- AE związanego z leczeniem jakiegokolwiek stopnia oraz 3.-5. stopnia - oceniane przez badacza (odpowiednio: OR=0,17 (0,10; 0,28) p<0,0001 oraz OR=0,20 (0,13; 0,30) p<0,001);
- Ciężkiego AE związanego z leczeniem (OR=0,51 (0,32; 0,81) p=0,004);
- AE prowadzącego do przerwania leczenia (OR=0,54 (0,30; 0,97) p=0,0403).

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wykazała, że terapia pembrolizumabem w porównaniu do stosowania samej chemioterapii wiązała się ze statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- AE związanego z leczeniem jakiegokolwiek stopnia: świądu (OR=7,68 (3,57; 16,52) p<0,0001), zmęczenia (OR=0,43 (0,28; 0,67) p=0,0002), nudności (OR=0,40 (0,25; 0,64) p=0,0001), zmniejszenia apetytu (OR=0,51 (0,30; 0,87) p=0,0125), astenii (OR=0,42 (0,23; 0,76) p=0,0044), wymiotów (OR=0,43 (0,21; 0,89) p=0,0216), niedokrwistości (0,09 (0,04; 0,20) p<0,0001), zaparć (OR=0,11 (0,05; 0,24) p<0,0001), zapalenia jamy ustnej (OR=0,21 (0,08; 0,58) p=0,0023), zapalenia błony śluzowej (OR=0,21 (0,07; 0,64) p=0,0061), bólu kończyny (OR=0,21 (0,06; 0,75) p=0,0166), obwodowej neuropatii czuciowej (RR=0,06 (0,01; 0,26) p=0,0002), zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,02 (0,00; 0,16) p=0,0002), neuropatii obwodowej (OR=0,03 (0,00; 0,24) p=0,0007), obrzęku obwodowego (OR=0,05 (0,01; 0,35) p=0,0030), zmniejszonej liczby białych krwinek (OR=0,05 (0,01; 0,35) p=0,0030), łysienia (OR=0,00 (0,00; 0,05) p<0,0001), neutropenii (OR=0,01 (0,00; 0,16) p=0,0012) oraz gorączki neutropenicznej (OR=0,02 (0,00; 0,38) p=0,0084);
- AE związanego z leczeniem 3.-5. stopnia: zmęczenia (OR=0,31 (0,10; 0,97) p=0,0445), niedokrwistości (OR=0,07 (0,02; 0,31) p=0,0004), zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,03 (0,00; 0,20) p=0,0004), zmniejszonej liczby białych krwinek (OR=0,07 (0,01; 0,52) p=0,0004).

0,54)  $p=0,0108$ ), neutropenii (OR=0,01 (0,00; 0,19)  $p=0,0018$ ) oraz gorączki neutropenicznej (OR=0,02 (0,00; 0,38)  $p=0,0084$ ).

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem terapia pembrolizumabem wiązała się ze statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: wysypki (OR=2,32 (1,08; 4,98)  $p=0,0308$ ) oraz niedoczynności tarczycy (OR=40,26 (2,42; 670,47)  $p=0,0100$ ). Nie odnotowano zdarzeń stopnia 3.-5.

Niepożądane zdarzenia immunologiczne odnotowano u 52 z 266 (19,5%) pacjentów leczonych pembrolizumabem, z czego 6% miało zdarzenia 3.-5. stopnia. W grupie pacjentów poddanych chemioterapii 17 z 255 (6,7%) doświadczyło niepożądanych zdarzeń immunologicznych.

Leczenie pembrolizumabem, w porównaniu do chemioterapii, wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia:

- Zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia, takich jak: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (OR=3,40 (1,91; 6,06)  $p<0,0001$ ), niedoczynność tarczycy (OR=7,20 (2,12; 24,45)  $p=0,0016$ ), zapalenie płuc (OR=15,18 (1,99; 115,78)  $p=0,0087$ ) oraz nadczynność tarczycy (OR=10,96 (1,40; 85,50)  $p=0,0224$ ).
- Zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (OR=8,10 (1,84; 35,58)  $p=0,0056$ ).

W ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano 14 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia. Większość z tych opracowań miała szerszy zakres niż obecna analiza kliniczna, często obejmując nowe opcje terapeutyczne dla pacjentów z rakiem urotelialnym, oprócz pembrolizumabu. Wnioski z tych przeglądów systematycznych dotyczące pembrolizumabu w populacji docelowej są generalnie zgodne z wnioskami niniejszej analizy, wskazując na jego skuteczność kliniczną w wydłużeniu przeżycia całkowitego oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią lub innymi opcjami.

Na podstawie zgromadzonych dowodów naukowych pembrolizumab (Keytruda®) wykazuje udowodnioną skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią zawierającą pochodne platyny. W porównaniu z chemioterapią zaobserwowano znaczącą klinicznie różnicę, obejmującą wydłużenie całkowitego przeżycia, zmniejszenie ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz poprawę jakości życia.

### 10.1.3 Analiza skuteczności praktycznej

W niniejszym dokumencie analizę skuteczności praktycznej oparto na dwóch jednoramiennych, retrospektywnych badaniach dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego w rzeczywistej praktyce klinicznej. W Tab. 25 zestawiono wyniki badań skuteczności eksperymentalnej i praktycznej dla wybranych punktów końcowych.

W publikacji Dang 2022 szacowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji po 6 miesiącach jest zgodne z danymi RCT. Mediana PFS jest również porównywalna (3,1 vs 2,1 mies.). Ponadto, osiągnięto wyższy odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie niż w KEYNOTE-045 (35,9% vs 21,9%). W zakresie mediany OS, uzyskane wyniki



są nieco niższe w badaniach Dang 2022 (7,3 miesiąca), Swami 2021 (8,3 miesiąca), Rizzo 2024 (18,2 miesiąca u pacjentów z ECOG 0-1 oraz 3,7 miesiąca u pacjentów z ECOG 2) w porównaniu do badania klinicznego (10,1 miesiąca). Autorzy publikacji Swami 2021 wskazują, że badana populacja charakteryzowała się gorszym stanem sprawności oraz większą ilością chorób współistniejących niż populacja w badaniu KEYNOTE-045, co może tłumaczyć różnicę w przypadku OS. Warto także wspomnieć o dodatkowych, licznych badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej wśród populacji japońskiej, w których otrzymano wyniki zgodne z badaniem KEYNOTE-045, również w zakresie OS

Tab. 26)[Fujiwara 2021, Fukuokaya 2023, Furubayashi 2022, Kadono 2021, Narita 2021, Tamura 2020, Yasuoka 2019].

Należy pamiętać, że, pomimo ich użyteczności, porównania między badaniami należy interpretować ostrożnie ze względu na możliwą selekcję lub błędy zakłócające: różnice w populacji badanej, metodologii, obecności ramienia kontrolnego i randomizacji. Niewątpliwie ograniczeniem zidentyfikowanych badań skuteczności praktycznej jest brak ramienia komparatora, przez co nie można bezpośrednio wnioskować o przewadze pembrolizumabu nad standardową chemioterapią w badanych populacjach. Należy również zwrócić uwagę na ograniczoną wiarygodność badań o charakterze retrospektywnym.

Niemniej jednak, w świetle powyższych informacji wnioskować można, że wyniki badań skuteczności praktycznej są w dużej mierze zbliżone do wyników randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-045 i sugerują skuteczność terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.

**Tab. 25 Zestawienie wyników badań skuteczności eksperymentalnej i praktycznej.**

Punkt końcowy	Badanie					
	KEYNOTE-045#	Dang 2022	Swami 2021	Rizzo 2024 (ECOG 0-2)	Rizzo 2024 (ECOG 0-1)	Rizzo 2024 (ECOG=2)
Mediana OS (mies.) [95% CI]	10,1 [8,0; 12,3]	7,3 [3,8; 12,2]	8,3 [6,0; 11,6]	14,8 [12,5; 16,1]	18,2 [15,8; 22,2]	3,7 [3,2-5,2]
Prawdopodobieństwo OS w 6. miesiącu (%) [95% CI]	62,6 [b.d.; b.d.]	61,6 [50,5; 72,6]*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Mediana PFS (mies.) [95% CI]	2,1 [2,0; 2,2]	3,1 [1,4; 7,2]	b.d.	5,3 [4,3-97,1]	6,2 [5,5-97,1]	2,8 [2,1-3,4]
Prawdopodobieństwo PFS w 6. miesiącu (%) [95% CI]	27 [b.d.; b.d.]	42,3 [31,1; 53,5]*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

ORR (%) [95% CI]	21,9 [17,1; 27,3]	35,9 [25,0; 46,8]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
---------------------	----------------------	----------------------	------	------	------	------

# - dane dla okresu z medianą obserwacji równą 62,9 miesiąca

\* - wartość oszacowana na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

CI - przedział ufności; b.d. - brak danych; ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji.

**Tab. 26 Zestawienie wyników badań skuteczności eksperymentalnej i badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej dla populacji japońskiej.**

Punkt końcowy	KEY-NOTE-045 <sup>#</sup>	Fujiwara 2021	Fukuyokaya 2023	Furubayashi 2022	Kadono 2021	Narita 2021	Tamura 2020	Yasuoka 2019
Mediana OS (mies.)	10,1	13,3	13,5	13,7	11,8	8,5	11,9	10,0
Mediana PFS (mies.)	2,1	4,9	2,8	3,3	3,7	4,2	2,5	4,2
ORR (%)	21,9	30,2	-	36,2	26	29,7	15,0	20,6

# - dane dla okresu z medianą obserwacji równą 62,9 miesiąca

# 11 Wnioski

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

## Analiza skuteczności eksperymentalnej

- Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS), zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów o 29% (HR=0,71 [0,59; 0,86]), a także wzrostem odsetka pacjentów przeżywających 12, 24, 36 i 48 miesięcy.
- Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR), odnotowano w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii.
- Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) w obu grupach była zbliżona, jednakże czas trwania odpowiedzi (DOR) był dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii.
- Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią, niemniej jednak w grupie pembrolizumabu odsetek pacjentów przeżywających bez progresji był wyższy w 12, 24, 36 i 48 miesięcznym okresie obserwacji.
- Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

## Analiza bezpieczeństwa

- W porównaniu z chemioterapią w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE ogółem związanych z leczeniem, w tym również stopnia  $\geq 3$ , a także ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE.
- Stosowanie pembrolizumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE specjalnego zainteresowania, które są charakterystyczne dla terapii pochodzenia immunologicznego, przy czym tylko 6% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu doświadczyło tego rodzaju zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia.

Dane dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią dla najważniejszych punktów końcowych są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach głównej analizy i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Ponadto, wyniki badań skuteczności praktycznej są w dużej mierze zbliżone do wyników randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-045 i sugerują skuteczność terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu również w rzeczywistej praktyce klinicznej.



Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane. Produkt leczniczy Keytruda® adresowany jest dla osób cierpiących na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po nieskutecznym leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny. **Jest to populacja o bardzo niekorzystnym rokowaniu, która po progresji na chemioterapii opartej o platyny nie ma możliwości zastosowania żadnego celowanego leczenia, z udowodnionym wpływem na przeżycie całkowite.** Ewentualną opcją leczenia dla takich chorych w Polsce jest jedynie chemioterapia taksanami (refundowana we wskazaniach pozarejestacyjnych).

Ponadto, niezaspokojona potrzeba medyczna dla wdrożenia terapii pembrolizumabem w leczeniu raka urotelialnego została wyrażona umieszczeniem leku na 5 miejscu na liście TOP TEN ONKO w 2024 roku - liście dziesięciu najbardziej potrzebnych według onkologów leków w leczeniu nowotworów litych, które jeszcze nie są objęte refundacją w Polsce [TOP TEN ONKO 2024]. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

## 12 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 27. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 16.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	"carcinoma, transitional cell" [MeSH Terms]	21 948
#2	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 100
#3	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	24 637
#4	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 660
#5	transitional cell carcinoma [tw]	9 040
#6	transitional cell carcinomas [tw]	1 335
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	33 113
#8	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	4 997 897
#9	urotheli* [tw] OR transitional [tw]	71 032
#10	#8 AND #9	43 491
#11	#7 OR #10	43 491
#12	advanced OR recurrent OR refractory OR metastatic	3 571 759
#13	#11 AND #12	18 261
#14	pembrolizumab [supplementary concept]	4 193
#15	pembrolizumab [tw]	10 024
#16	SCH-900475	10 101
#17	lambrolizumab	10 109
#18	MK-3475	10 113
#19	Keytruda	10 121
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	10 140
#21	#13 AND #20	565
#22	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]	6 013 102
#23	animals [mh] NOT humans [mh]	5 211 425
#24	#22 NOT #23	5 265 060
#25	systematic review [pt] OR review [tiab] OR (we searched [tw] AND review [tw]) OR update review [pt] OR databases searched [tw] OR meta analysis [tiab]	2 433 250
#26	#24 OR #25	7 156 416
#27	#21 AND #26	421

Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 16.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	carcinoma, transitional cell'/exp	40 083
#2	carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	11 979
#3	carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 246
#4	cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	11 671
#5	cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 759
#6	transitional cell carcinoma':ab,ti	11 073
#7	transitional cell carcinomas':ab,ti	1 503
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	43 011
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 645 967
#10	urotheli* OR transitional	108 332
#11	#9 AND #10	67 499
#12	#8 OR #11	67 499
#13	advanced OR recurrent OR refractory OR metastatic	2 618 775
#14	#12 AND #13	19 163
#15	pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab'/syn	42 977
#16	SCH-900475'/exp OR 'SCH-900475'/syn	42 977
#17	lambrolizumab'/exp OR 'lambrolizumab'/syn	42 977
#18	MK-3475'/exp OR 'MK-3475'/syn	42 977
#19	Keytruda'/exp OR 'Keytruda'/syn	42 977
#20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	42 977
#21	#14 AND #20	2 086
#22	'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR (open NEXT/1 label):ti,ab,tt OR ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt OR 'double blind procedure'/de OR (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt OR (crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt) OR ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt OR (assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt) OR (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt OR (volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt) OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt	6 597 989
#23	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study'/de NOT	3 134 406



Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR (nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR ('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	
#24	#22 NOT #23	6 069 977
#25	'systematic review':ti,tt OR (review:ab AND review:it) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR (databases NEAR/5 searched):ab OR 'meta analysis':ti,tt	1 469 029
#26	#24 OR #25	7 236 824
#27	#21 AND #26	947

Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library– przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 16.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	852
#2	carcinomas AND transitional cell	53
#3	cell carcinoma AND transitional	1 718
#4	cell carcinomas AND transitional	53
#5	transitional cell carcinoma	1718
#6	transitional cell carcinomas	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 723
#8	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	289 081
#9	urotheli* OR transitional	4376
#10	#8 AND #9	2639
#11	#7 OR #10	2 639
#12	advanced OR recurrent OR refractory OR metastatic	153 707
#13	#11 AND #12	1 426
#14	pembrolizumab	3211
#15	SCH-900475	9
#16	lambrolizumab	15

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#17	MK-3475	421
#18	Keytruda	180
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3227
#20	#13 AND #19	192
#21	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR drug therapy OR randomly OR trial OR groups	1 836 905
#22	animals NOT humans	5306
#23	#21 NOT #22	1 831 712
#24	systematic review OR review OR (we searched AND review) OR update review OR databases searched OR meta analysis	2 147 601
#25	#23 OR #24	2 147 655
#26	#20 AND #25	192

## 13 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

### 13.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (patrz Tab. 30 i Tab. 34).

Tab. 30. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Bantounou 2023	Bantounou M. A., Plascevic J., Macdonald L., Wong M. C. i in., Enfortumab vedotin and pembrolizumab as monotherapies and combination treatment in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A narrative review, <i>Current Urology</i> , 17 (4): 271-279, 2023.
2	Ciccarese 2019	Ciccarese C., Iacovelli R., Bria E., Mosillo C. i in., Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis, <i>Seminars in Oncology</i> , 46 (1): 65-72, 2019.
3	Di Nunno 2018	Di Nunno V., De Luca E., Buttigliero C., Tucci M. i in., Immune-checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 129 124-132, 2018.
4	Ferro 2023	Ferro M., Crocetto F., Tataru S., Barone B. i in., Predictors of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 21 (5): 574-583, 2023.
5	Guo 2021	Guo L., Wang X., Wang S., Hua L. i in., Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in PD-L1 selected or unselected patients vs. control group in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma, <i>Oncolimmunology</i> , 10 (1): 2021.
6	Gwynn 2018	Gwynn M. E., DeRemer D. L., The Emerging Role of PD-1/PD-L1-Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 52 (1): 60-68, 2018.
7	Kardoust 2023	Kardoust Parizi M., Matsukawa A., Bekku K., Klemm J. i in., Metastatic Organotropism Differential Treatment Response in Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, <i>European Urology Oncology</i> , 2023.
8	Liao 2023	Efficacy and Safety of Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 Inhibitor for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Current Oncology</i> , 30 (11): 9940-9952, 2023.
9	Maiorano 2022	Maiorano B. A., De Giorgi U., Ciardiello D., Schinzari G. i in., Immune-Checkpoint Inhibitors in Advanced Bladder Cancer: Seize the Day, <i>Biomedicines</i> , 10 (2): 2022.
10	Maisch 2023	Maisch P., Hwang E. C., Kim K., Narayan V. M. i in., Immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2023 (10): 2023.
11	Narayan 2018	Narayan V., Kahlmeyer A., Dahm P., Skoetz N. i in., Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		chemotherapy. A Cochrane Rapid Review, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018 (7): 2018.
12	Pattanaik 2019	Pattanaik S., Dey S., Jaiswal N., Rohilla R. i in., Efficacy and safety of programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors in advanced urothelial malignancy: A systematic review and meta-Analysis, Indian Journal of Urology, 35 (2): 101-115, 2019.
13	Rassy 2018	Rassy E. E., Bakouny Z., Aoun F., Haddad F. G. i in., A network meta-analysis of the PD(L)-1 inhibitors in the salvage treatment of urothelial bladder cancer, Immunotherapy, 10 (8): 657-663, 2018.
14	Rijnders 2017	Rijnders M., de Wit R., Boormans J. L., Lolkema M. P. J. i in., Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers, European Urology, 72 (3): 411-423, 2017.

**Tab. 31. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2018	Final Recommendation for Pemrolizumab (Keytruda) for Metastatic Urothelial Carcinoma. Pan-Canadian Oncology Drug Review 2018 <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf</a>
2	HAS 2018	Commission de la transparence Avis 21 février 2018. Pembrolizumab. Haute Autorité de Santé 2018 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16530_KEY-TRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16530_KEY-TRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf</a>
3	IQWiG 2017	Pembrolizumab (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf</a>
4	NCPE 2019	Cost-effectiveness of pembrolizumab (Keytruda®) for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy. National Centre for Pharmacoeconomics 2019 <a href="https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/03/Summary-Pembro-UC_2L.pdf">https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/03/Summary-Pembro-UC_2L.pdf</a>
5	NICE 2021	Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. National Institute for Health and Care Excellence 2021 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta692">https://www.nice.org.uk/guidance/ta692</a>
6	SMC 2018	pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda® ). SMC No 1291/18 Scottish Medicines Consortium 2018 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf</a>

## 13.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 32).

Tab. 32. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
<b>Skuteczność eksperymentalna i bezpieczeństwo</b>			
1	Balar 2023	KEYNOTE-045	Balar A. V., Castellano D. E., Grivas P., Vaughn D. J. i in., Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 34 (3): 289-299, 2023.
2	Bellmunt 2017		Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. J., Fradet Y. i in., Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma, <i>New England Journal of Medicine</i> , 376 (11): 1015-1026, 2017.
3	Bellmunt 2022		Bellmunt J., de Wit R., Fradet Y., Climent M. A. i in., Putative Biomarkers of Clinical Benefit With Pembrolizumab in Advanced Urothelial Cancer: Results from the KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 Landmark Trials, <i>Clinical Cancer Research</i> , 28 (10): 2050-2060, 2022.
4	Fradet 2019		Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D. J., Lee J. L. i in., Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 30 (6): 970-976, 2019.
5	Petrylak 2017		Petrylak D., Vogelzang N. J., Fradet Y., Bajorin D. i in., Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab (pembro) versus individual investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (uc), <i>Annals of Oncology</i> , 28 v298, 2017.
6	Vaughn 2018		Vaughn D. J., Bellmunt J., Fradet Y., Lee J. L. i in., Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 36 (16): 1579-1587, 2018.
<b>Skuteczność praktyczna</b>			
1	Dang 2022	n.d.	Dang E., Vallée A., Lepage-Seydoux C., Sejean K. i in., Clinical Benefit of Pembrolizumab in Advanced Urothelial Cancer Patients in Real-Life Setting: An Efficacy and Safety Monocentric Study, <i>Current Oncology</i> , 29 (2): 945-955, 2022.
2	Swami 2021	n.d.	Swami U., Haaland B., Kessel A., Nussenzweig R. i in., Comparative Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Platinum Refractory Advanced Urothelial Carcinoma, <i>Journal of Urology</i> , 205 (3): 709-717, 2021.
3	Rizzo 2024	n.d.	Rizzo A, Marques Monteiro FS, Urun Y, et al. Pembrolizumab in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma with ECOG Performance Status 2: A Real-World Study from the ARON-2 Project, <i>Springer Nature</i> 2024.

n.d. - nie dotyczy



## 14 Aneks 3. Prace wykluczone

### 14.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 33).

Tab. 33. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Audisio M., Tucci M., Di Stefano R. F., Parlagreco E. i in., New emerging targets in advanced urothelial carcinoma: Is it the primetime for personalized medicine?, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 174 2022.	niewłaściwy typ publikacji
2	Bilgin B., Sendur M. A. N., Hizal M., Yalçın B., An update on immunotherapy options for urothelial cancer, <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 19 (12): 1265-1274, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
3	Bukhari N., Al-Shamsi H. O., Azam F., Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma, <i>Scientific World Journal</i> , 2018 2018.	niewłaściwy typ publikacji
4	Cathomas R., Lorch A., Bruins H. M., Compérat E. M. i in., The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma, <i>Eur Urol</i> , 81 (1): 95-103, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
5	Crist M., Iyer G., Hsu M., Huang W. C. i in., Pembrolizumab in the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: clinical trial evidence and experience, <i>Therapeutic Advances in Urology</i> , 11 1-9, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
6	El Rassy E., Assi T., Bakouny Z., Pavlidis N. i in., Beyond first-line systemic treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder, <i>Clinical and Translational Oncology</i> , 21 (3): 280-288, 2019	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
7	Farina M. S., Lundgren K. T., Bellmunt J., Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives, <i>Drugs</i> , 77 (10): 1077-1089, 2017.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
8	Gallacher D., Armoiry X., Auguste P., Court R. i in., Pembrolizumab for Previously Treated Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, <i>Pharmacoeconomics</i> , 37 (1): 19-27, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
9	Ghatalia P., Plimack E. R., Integration of immunotherapy into the treatment of advanced urothelial carcinoma, <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> , 18 (3): 355-361, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
10	Houssiau H., Seront E., The Evolution of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma, <i>Cancers</i> , 14 (7): 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
11	Houssiau H., Seront E., Improving the role of immune checkpoint inhibitors in the management of advanced	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	urothelial carcinoma, where do we stand?, <i>Translational Oncology</i> , 19 2022.	
12	Hui G., Stefanoudakis D., Zektser Y., Isaacs D. J. i in., Do Cancer Genetics Impact Treatment Decision Making? Immunotherapy and Beyond in the Management of Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma, <i>Current Oncology</i> , 30 (8): 7398-7411, 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
13	Iacovelli R., Cicala C. M., Ciccarese C., Sacco E. i in., Management of metastatic urothelial carcinoma: Current approach, emerging agents, and future perspectives, <i>Urologia Journal</i> , 90 (1): 3-10, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu
14	Inokuchi J., Eto M., Profile of pembrolizumab in the treatment of patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma, <i>Cancer Management and Research</i> , 11 4519-4528, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
15	Ito K., Kita Y., Kobayashi T., Real-world outcomes of pembrolizumab for platinum-refractory advanced urothelial carcinoma: Efficacy, safety, and evidence for trial-unfit patients, <i>International Journal of Urology</i> , 30 (9): 696-703, 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
16	Jain R. K., Snyders T., Nandgoopal L., Garje R. i in., Immunotherapy Advances in Urothelial Carcinoma, <i>Current Treatment Options in Oncology</i> , 19 (12): 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
17	Jazvić M., Murgić J., Milić M., Fröbe A., New developments in treatment of metastatic bladder cancer, <i>Libri Oncologici</i> , 48 (SUPPL 1): 65-66, 2020.	abstrakt konferencyjny
18	Katz H., Wassie E., Alsharedi M., Checkpoint inhibitors: the new treatment paradigm for urothelial bladder cancer, <i>Medical Oncology</i> , 34 (10): 2017.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
19	Khalife N., Chahine C., Kordahi M., Felefly T. i in., Urothelial carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors, <i>Immunotherapy</i> , 13 (11): 953-964, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
20	Kim H. S., Seo H. K., Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma, <i>Investigative and Clinical Urology</i> , 59 (5): 285-296, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
21	Konala V. M., Adapa S., Aronow W. S., Immunotherapy in Bladder Cancer, <i>Am J Ther</i> , 29 (3): e334-e337, 2022	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
22	Koshkin V. S., Grivas P., Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Carcinoma, <i>Current Oncology Reports</i> , 20 (6): 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
23	Laukhtina E., Mori K., Mostafaei H., Merseburger A. S. i in., Adverse events of the second-line treatment for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma of the bladder: Network meta-analysis, <i>Immunotherapy</i> , 13 (11): 917-929, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
24	Lopez-Beltran A., Cimadamore A., Blanca A., Massari F. i in., Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer, <i>Cancers</i> , 13 (1): 1-16, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
25	Mazzaschi G., Giudice G. C., Corianò M., Campobasso D. i in., Upper Tract Urinary Carcinoma: A Unique Immuno-Molecular Entity and a Clinical Challenge in the Current Therapeutic Scenario, <i>Technology in Cancer Research and Treatment</i> , 22 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
26	Nabar N. D., Brandt M. P., Thomas C., Tsaur I. i in., Immune check point inhibitors for metastatic urothelial carcinoma: Current evidence-based approach for urology daily practice, <i>Minerva Urologica e Nefrologica</i> , 71 (3): 205-216, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
27	Nadal R., Bellmunt J., Management of metastatic bladder cancer, <i>Cancer Treatment Reviews</i> , 76 10-21, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
28	Necchi A., Raggi D., Sonpavde G., Giannatempo P. i in., Updated meta-analysis (MA) of salvage therapy for metastatic urothelial cancer (mUC): Comparing outcomes of immunotherapy (IT) vs. single agent and doublet chemotherapy (CT), <i>European Urology, Supplements</i> , 16 (3): e287-e288, 2017.	abstrakt konferencyjny
29	Updated meta-analysis (MA) of salvage therapy for metastatic urothelial cancer (mUC): Comparing outcomes of immunotherapy (IT) versus single agent and doublet chemotherapy (CT), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 35 (6): 2017.	abstrakt konferencyjny
30	Patel D. M., Mateen R., Qaddour N., Carrillo A. i in., A Comprehensive Review of Immunotherapy Clinical Trials for Metastatic Urothelial Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination, Novel Antibodies, Cellular Therapies, and Vaccines, <i>Cancers</i> , 16 (2): 2024.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
31	Pierantoni F., Maruzzo M., Gardi M., Bezzon E. i in., Immunotherapy and urothelial carcinoma: An overview and future perspectives, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 143 46-55, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
32	Pignot G., Loriot Y., Kamat A. M., Shariat S. F. i in., Effect of Immunotherapy on Local Treatment of Genitourinary Malignancies, <i>European Urology Oncology</i> , 2 (4): 355-364, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
33	Rizzo M., Giannatempo P., Porta C., Biological therapeutic advances for the treatment of advanced urothelial cancers, <i>Biologics: Targets and Therapy</i> , 15 441-450, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
34	Rouprêt M., Seisen T., Birtle A. J., Capoun O. i in., European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update, <i>European Urology</i> , 84 (1): 49-64, 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
35	Šambičpenc M., Barić M. K., Canjko I., Krivdić Dupan Z. i in., ADVANCED UROTHELIAL CANCER, NEW TREATMENT OPTIONS, <i>Libri Oncologici</i> , 51 8-10, 2023.	abstrakt konferencyjny
36	Singh P., Rotte A., Golsorkhi A. A., Girish S., Optimizing outcomes and managing adverse events in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a clinical	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	pharmacology perspective, Expert Review of Clinical Pharmacology, 16 (6): 533-548, 2023.	
37	Stenehjem D. D., Tran D., Nkrumah M. A., Gupta S., PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer, OncoTargets and Therapy, 11 5973-5989, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
38	Tafari A., Smith D. D., Cacciamani G. E., Cole S. i in., Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Advanced and Recurrent Urothelial Carcinoma: Meta-analysis of Single-Agent Studies, Clinical Genitourinary Cancer, 18 (5): 351-360.e353, 2020.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
39	Tan W. S., Tan M. Y., Alhalabi O., Campbell M. T. i in., Evolving systemic management of urothelial cancers, Current Opinion in Oncology, 35 (3): 186-199, 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
40	Teo M. Y., Iyer G., The landscape of immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma, Current Opinion in Urology, 29 (6): 643-648, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
41	Tripathi A., Plimack E. R., Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions, Current Urology Reports, 19 (12): 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
42	Wang D., Sun K., Wang T., Zhang D. i in., Adverse Effects and Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors For Patients With Urothelial Carcinoma, Frontiers in Pharmacology, 12 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
43	Williams M., Williams R., Mahadevan D., Ramamurthy C., Evolving therapies for urothelial carcinoma – novel paradigms and future directions, US Oncology and Hematology Review, 16 (2): 82-89, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
44	Witjes J. A., Bruins H. M., Cathomas R., Compérat E. M. i in., European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines, European Urology, 79 (1): 82-104, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
45	Yeon S. H., Lee H. J., Changes in the treatment landscape for metastatic urothelial cancer: current therapy and future directions, Journal of Men's Health, 18 (5): 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
46	Yoon H. S., Kwak C., Kim H. H., Kim H. S. i in., Second-Line Systemic Treatment for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Network Meta-Analysis of Randomized Phase III Clinical Trials, Frontiers in Oncology, 9 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
47	Yuasa T., Urakami S., Yonese J., Recent advances in medical therapy for metastatic urothelial cancer, Int J Clin Oncol, 23 (4): 599-607, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
48	Zhang F., Liu Z., Liang J., Zhang F. i in., The efficacy and safety of immunotherapy targeting the PD-1 pathway for advanced urothelial carcinoma: a meta-analysis of published clinical trials, Clinical and Translational Oncology, 22 (10): 1750-1761, 2020.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach



## 14.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 34).

**Tab. 34. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bajorin D. F., De Wit R., Vaughn D. J., Fradet Y. i in., Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 35 (15): 2017.	abstrakt konferencyjny
2	Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. J., Fradet Y. i in., Impact of prognostic factors and risk groups on overall survival (OS) in patients treated with pembrolizumab vs investigator's choice chemotherapy for advanced urothelial cancer (UC): Post hoc analysis of KEYNOTE-045, <i>Annals of Oncology</i> , 29 viii320-viii321, 2018.	abstrakt konferencyjny
3	Bellmunt J., Wit R. D., Vaughn D. J., Fradet Y. i in., Two-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 36 (6): 2018.	abstrakt konferencyjny
4	Bellmunt J., Phase 3 KEYNOTE-045 Trial 5-Year Follow-Up: Pembrolizumab Versus Investigator's Choice of Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine in Recurrent Advanced Urothelial Cancer, <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 17 (SUPPL 7): 63, 2021.	abstrakt konferencyjny
5	Bellmunt J., Necchi A., De Wit R., Lee J. L. i in., Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 39 (15 SUPPL): 2021.	abstrakt konferencyjny
6	Castellano D. E., Balar A. V., O'Donnell P. H., Grivas P. i in., Post hoc analysis of the efficacy of pembrolizumab retreatment after progression of advanced urothelial carcinoma (UC) in KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 40 (6 SUPPL): 2022.	abstrakt konferencyjny
7	De Wit R., Vaughn D. J., Fradet Y., Lee J. L. i in., PR Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): Mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial, <i>Annals of Oncology</i> , 28 v623, 2017.	abstrakt konferencyjny
8	De Wit R., Bajorin D. F., Bellmunt J., Fradet Y. i in., Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 35 (15): 2017.	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
9	De Wit R., Vaughn D. J., Fradet Y., Fong L. i in., 1747P Impact of prior chemotherapy (Chemo) on pembrolizumab (Pembro) response in urothelial cancer (UC): Exploratory analysis of the phase III KEYNOTE-045 study, <i>Annals of Oncology</i> , 33 S1336-S1337, 2022.	abstrakt konferencyjny
10	Fradet Y., Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. J. i in., Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 2-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 36 (15): 2018.	abstrakt konferencyjny
11	Fuhrmann C., Struck J. P., Ivanyi P., Kramer M. W. i in., Checkpoint Inhibition for Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy-Real-World Clinical Impressions and Comparative Review of the Literature, <i>Front Oncol</i> , 10 808, 2020.	brak wyników dla analizowanej interwencji
12	Fujiwara M., Yuasa T., Urasaki T., Komai Y. i in., Effectiveness and safety profile of pembrolizumab for metastatic urothelial cancer: A retrospective single-center analysis in Japan, <i>Cancer Rep (Hoboken)</i> , 4 (6): e1398, 2021.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
13	Fukuokaya W., Yanagisawa T., Hashimoto M., Yamamoto S. i in., Effectiveness of pembrolizumab in trial-ineligible patients with metastatic urothelial carcinoma, <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> , 72 (4): 841-849, 2023.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
14	Furubayashi N., Kuroiwa K., Tokuda N., Tomoda T. i in., Treating Japanese Patients With Pembrolizumab for Platinum-Refractory Advanced Urothelial Carcinoma in Real-World Clinical Practice, <i>J Clin Med Res</i> , 12 (5): 300-306, 2020.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
15	Furubayashi N., Minato A., Negishi T., Sakamoto N. i in., Association Between Immune-Related Adverse Events and Efficacy and Changes in the Relative Eosinophil Count Among Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Treated by Pembrolizumab, <i>Cancer Management and Research</i> , 14 1641-1651, 2022.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
16	Gurney H., Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. J. i in., Impact of prognostic factors and risk groups on overall survival in patients treated with pembrolizumab vs investigator's choice chemotherapy for advanced urothelial cancer: post HOC Analysis of Keynote-045, <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 15 31, 2019.	abstrakt konferencyjny
17	Gurney H., Necchi A., Fradet Y., Bellmunt J. i in., Three-Year Follow-Up from the Phase 3 KEYNOTE-045 Trial: Pembrolizumab Versus Investigator's Choice (Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine) in Recurrent, Advanced Urothelial Cancer, <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 16 (SUPPL 9): 56-57, 2020.	abstrakt konferencyjny



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
18	Kadono Y., Kawaguchi S., Nohara T., Shigehara K. i in., Favorable Response of Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma with Only Small Lesions to not be Considered Measurable by RECIST, <i>Urol J</i> , 19 (3): 202-208, 2021.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
19	Kawai T., Taguchi S., Nakagawa T., Kamei J. i in., Impact of immune-related adverse events on the therapeutic efficacy of pembrolizumab in urothelial carcinoma: A multicenter retrospective study using time-dependent analysis, <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 10 (2): 2022.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
20	Kieran R., Chow B., Souahli A., Moss C. i in., Outcomes, Safety and Prognostic Factors of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Urothelial Carcinoma: Analysis of Real World Evidence at Guy's Hospital, <i>Clinical Oncology</i> , 32 (5): e133, 2020.	abstrakt konferencyjny
21	Lee J. L., Keam B., Kanesvaran R., Yamamoto Y. i in., 136MO Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in East Asian patients (pts) with urothelial carcinoma (UC) in KEYNOTE-045 or KEYNOTE-052, <i>Annals of Oncology</i> , 33 S1485-S1486, 2022.	abstrakt konferencyjny
22	Miyake M., Nishimura N., Shimizu T., Ohnishi M. i in., Significant Improvement of Prognosis After the Advent of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Propensity Score Matching and Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis on Real-World Data, <i>Cancer Manag Res</i> , 14 623-635, 2022.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
23	Narita T., Hatakeyama S., Numakura K., Kobayashi M. i in., Comparison of pembrolizumab with conventional chemotherapy after first-line platinum-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in real-world practice: A multicenter retrospective study, <i>International Journal of Urology</i> , 28 (9): 899-905, 2021.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
24	Necchi A., Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. i in., Pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-045 study, <i>European Journal of Cancer</i> , 72 S2, 2017.	abstrakt konferencyjny
25	Necchi A., Fradet Y., Bellmunt J., de Wit R. i in., Three-year follow-up from the phase III KEYNOTE-045 trial: Pembrolizumab (Pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC), <i>Annals of Oncology</i> , 30 v366-v367, 2019.	abstrakt konferencyjny
26	Nishiyama H., Yamamoto Y., Sassa N., Nishimura K. i in., Pembrolizumab versus chemotherapy in recurrent, advanced urothelial cancer in Japanese patients: a subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-045 trial, <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 25 (1): 165-174, 2020.	niewłaściwa populacja (azjatycka)



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
27	O'Donnell P. H., Balar A. V., Castellano D. E., De Wit R. i in., Impact of primary tumor location on efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) enrolled in the phase 2 KEYNOTE-052 and phase 3 KEYNOTE-045 trials, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 40 (6 SUPPL): 2022.	abstrakt konferencyjny
28	Otsuka H., Kita Y., Ito K., Sano T. i in., Immune-related adverse events in urothelial cancer patients: Adjustment for immortal time bias, <i>Cancer Sci</i> , 113 (11): 3912-3921, 2022.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
29	Petrioli R., Martellucci I., Miano S., Marsili S. i in., PEMBROLIZUMAB AS SECOND LINE TREATMENT IN METASTATIC UROTHELIAL CANCER: A MULTICENTER REAL LIFE STUDY, <i>Tumori</i> , 108 (4): 108-109, 2022.	abstrakt konferencyjny
30	Pouessel D., Dauxois J. Y., Houede N., Chevreau C. i in., The importance of evaluating long term responder fraction using complementary statistical approaches in immune checkpoint inhibitors phase III trials: An insilico study using keynote 045 study. Fanny Mathevet, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 39 (15 SUPPL): 2021.	abstrakt konferencyjny
31	Quinn D., Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. J. i in., Keynote-045: Open-label, phase 3 study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer, <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 13 35, 2017.	abstrakt konferencyjny
32	Quinn D., Vaughn D. J., Bellmunt J., De Wit R. i in., Health-related quality of life (HRQOL) of pembrolizumab vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in keynote-045, <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 13 56, 2017.	abstrakt konferencyjny
33	Richters A., Van Der Heijden A. G., Mehra N., Meijer R. P. i in., Pembrolizumab after platinum-based chemotherapy for treatment of metastatic bladder cancer, <i>European Urology</i> , 85 S1728, 2024.	abstrakt konferencyjny
34	Sato R., Inamoto T., Matsushita Y., Takemura A. i in., Significance of second progression-free survival in patients with advanced urothelial cancer who received platinum-based combination chemotherapy followed by pembrolizumab, <i>Int J Urol</i> , 30 (9): 730-736, 2023.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
35	Taguchi S., Kawai T., Nakagawa T., Miyakawa J. i in., Improved survival in real-world patients with advanced urothelial carcinoma: A multicenter propensity score-matched cohort study comparing a period before the introduction of pembrolizumab (2003–2011) and a more recent period (2016–2020), <i>International Journal of Urology</i> , 29 (12): 1462-1469, 2022.	niewłaściwa populacja (azjatycka)
36	Tamura D., Jinnouchi N., Abe M., Ikarashi D. i in., Prognostic outcomes and safety in patients treated with pembrolizumab for	niewłaściwa populacja (azjatycka)

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	advanced urothelial carcinoma: experience in real-world clinical practice, <i>Int J Clin Oncol</i> , 25 (5): 899-905, 2020.	
37	Vaughn D. J., Bellmunt J., De Wit R., Fradet Y. i in., Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-045 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 35 (6): 2017.	abstrakt konferencyjny
38	Yasuoka S., Yuasa T., Nishimura N., Ogawa M. i in., Initial Experience of Pembrolizumab Therapy in Japanese Patients With Metastatic Urothelial Cancer, <i>Anticancer Res</i> , 39 (7): 3887-3892, 2019.	niewłaściwa populacja (azjatycka)

## 15 Aneks 1. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 35 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</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.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.



## 16 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

### URPL

Na stronie agencji URPL odnaleziono 2 komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA - PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda®. Dodano informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielania zewnętrznego, głównie łzowe i ślinowe (zespół Sjogrena) [PRAC 2020] oraz zapalenie naczyń [PRAC 2021].

### EMA/EudraVigilance

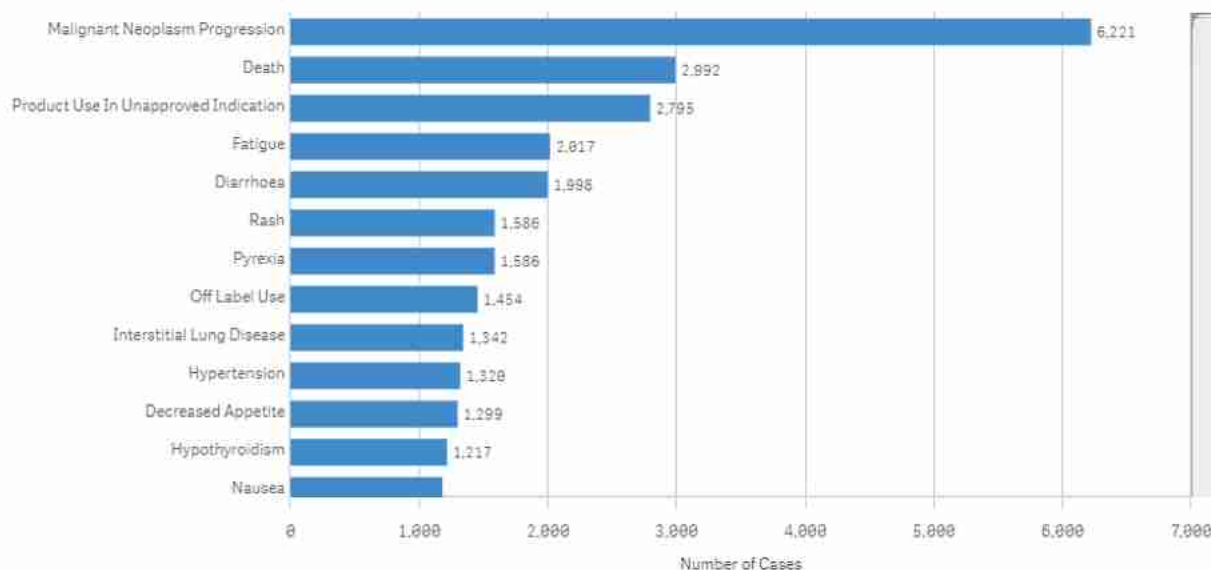
Informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Keytruda® odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodne z danymi do 4 maja 2024 roku odnotowano ogółem 43 350 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Keytruda®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) oraz zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia.

### FDA/FEARES

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). W latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 42 593 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Keytruda®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2023 roku - 9 865 (23,2%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat - 16 707 przypadków zdarzeń niepożądanych (39,2%). Dla 13 482 przypadków (31,2%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2014-2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (14,6%), zgonu (7,0%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (6,6%). Na Rys. 14 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u  $\geq 1180$  pacjentów (FAERS data).

**Rys. 14 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).**



### WHO/VigiBase

Poniżej w Tab. 36 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 (15%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (10%), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (8%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (8%).

**Tab. 36 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu oceniającej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na maj 2024, VigiBase 2024).**

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3 540
Zaburzenia serca	2 636
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	80
Zaburzenia ucha i błędnika	251
Zaburzenia endokrynologiczne	4 230
Zaburzenia wzroku/oka	1 309
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 119
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	17 948
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 352
Zaburzenia układu immunologicznego	1 452

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab
Infekcje i infestacje	5 382
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	12 682
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	6 970
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 180
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 272
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9 234
Zaburzenia układu nerwowego	5 975
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	14
Problemy z produktem leczniczym	370
Zaburzenia psychiczne	1 717
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 955
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	342
Zaburzenia układu oddechowego	8 346
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 818
Zaburzenia społeczne	434
Procedury chirurgiczne i medyczne	2 111
Zaburzenia naczyniowe	2 517



## 17 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

### Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

### Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

### Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

### Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne 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 – nieznanne 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

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

## 18 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie<sup>1</sup>; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

---

<sup>1</sup> Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.



**1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
  - interwencje,
  - komparator,
  - efekty zdrowotne,
  - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

**3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
  - wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
  - wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
- 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

#### **5. Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

#### **6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.

#### **7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

**8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

**9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?**

**Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

**Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędów selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz



- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

**10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

**11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?**

**Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

**Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

**12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub

- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

**13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

**14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

**15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

**16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

## 19 Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali NICE [NICE 2003]. Na poniższe pytania obowiązują dwie możliwe odpowiedzi: „Tak” lub „Nie”. W celu podsumowania wyników za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 pkt. Maksymalna liczba punktów wynosi 8.

Pytanie 1: Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?

Pytanie 2: Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?

Pytanie 3: Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?

Pytanie 4: Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?

Pytanie 5: Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?

Pytanie 6: Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?

Pytanie 7: Czy opisano jasno wyniki badania?

Pytanie 8: Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?



## 20 Aneks Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

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).



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



## 21 Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych

### 21.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-045 (por. Tab. 37).

Tab. 37. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-045.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
KEYNOTE-045	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• potwierdzony cytologicznie lub histologicznie rak urotelialny miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej;</li> <li>• rak przejściowokomórkowy lub przeważający rak przejściowokomórkowy;</li> <li>• progresja choroby po leczeniu CT opartym o związek platyny w stadium zaawansowanym choroby lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po leczeniu CT adjuwantową lub neoadjuwantową opartą o związki platyny;</li> <li>• po <math>\leq 2</math> liniach CT stosowanych w stadium zaawansowanym (przerzutowym) choroby;</li> <li>• choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v. 1.1;</li> <li>• wynik w skali ECOG 0,1 lub 2;</li> <li>• dostępność próbki tkanki zmiany nowotworowej uprzednio nienapromienionej do analizy biomarkerów;</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie organów;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy; lub są po chirurgicznej sterylizacji; lub zgadzają się na stosowanie 2 akceptowalnych metod antykoncepcyjnych; lub powstrzymują się od aktywności seksualnej na czas trwania badania przez 120 dni od ostatniej dawki pembrolizumabu lub 180 dni od ostatniej dawki paklitakselu, docetakselu lub winfluniny;</li> <li>• mężczyźni muszą wyrazić chęć stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji, począwszy od pierwszej dawki badanego leku do 120 dni po ostatniej dawce pembrolizumabu lub do 180 dni po ostatniej dawce paklitakselu, docetakselu lub winfluniny.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak urotelialny, który kwalifikuje się do leczenia miejscowego z intencją wyleczenia;</li> <li>• pacjent obecnie uczestniczy lub brał udział w badaniu badanego środka lub korzystał z badanego wyrobu w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• rozpoznanie niedoboru odporności lub przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• przeciwnowotworowe przeciwciała monoklonalne (mAb) podane w ciągu 4 tygodni przed pierwszym dniem badania lub pacjent nie powrócił do normy po</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>wystąpieniu zdarzenia niepożądanego w wyniku podania środków ponad 4 tygodnie wcześniej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza chemioterapia, celowana terapia małocząsteczkowa lub radioterapia w ciągu 2 tygodni przed pierwszym dniem badania lub brak poprawy po zdarzeniach niepożądanych w wyniku wcześniej zastosowanego leku;</li> <li>• wcześniejsza terapia przynajmniej jednym z komparatorów;</li> <li>• znany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry, który został poddany terapii potencjalnie leczniczej lub raka in situ; lub rak prostaty, który został zidentyfikowany przypadkowo po cystoprostatektomii z powodu raka pęcherza moczowego w stadium T2N0M0 lub niższym, w skali Gleasona <math>\leq 6</math> lub niewykrywalny antygenem specyficznym dla prostaty (PSA)</li> <li>• potwierdzone aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub/i nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>• aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania leczenia systematycznego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub ciężka choroba autoimmunologiczna/zespół wymagający leczenia systemowego lub immunosupresantów;</li> <li>• aktywna choroba serca;</li> <li>• dowody na śródmiąższową chorobę płuc lub aktywne niezakaźne zapalenie płuc;</li> <li>• aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego;</li> <li>• ciężka reakcja nadwrażliwości w wywiadzie na paklitaksel, docetaksel lub inne leki zawierające polisorbit 80 lub polioksyetylowany olej rycynowy, lub na winfluninę lub inne alkaloidy barwinka różyczkowego;</li> <li>• pacjenci wymagający ciągłej terapii lekiem będącym silnym inhibitorem lub induktorem enzymów cytochromu 3A4 (CYP3A4);</li> <li>• pacjenci w ciąży lub karmiący piersią, lub spodziewający się poczęcia lub splotzenia dziecka w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej do 120 dni od ostatniej dawki pembrolizumabu lub 180 dni od ostatniej dawki paklitakselu, docetakselu lub winfluniny;</li> <li>• wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty PD-1, anty-PDL-1) lub przeciwciał skierowanych na inny kohamujący receptor komórek T;</li> <li>• infekcja HIV;</li> <li>• aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymali szczepionkę zawierającą żywe wirusy w ciągu 30 dni przed planowanym rozpoczęciem badania.</li> </ul>

CT - chemioterapia; ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności; PD-1 - receptor programowanej śmierci 1; PDL-1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) - kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych.

## 21.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania KEY-NOTE-045 (por Tab. 38).



Tab. 38. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania KEY-NOTE-045.

Charakterystyka		PEMBROLIZUMAB	CHEMIOTERAPIA
Liczebność grupy		270	272 Paklitaksel: 84 Docetaksel: 84 Winflunina: 87
Odsetek mężczyzn (%)		74	74
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		67 (29-88)	65 (26-84)
Histologiczny podtyp nowotworu (%)	Rak przejściowokomórkowy	69	72
	Przeważający rak przejściowokomórkowy	30	27
	Inny	0	1
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	11	14
	W przeszłości	50	54
	Nigdy	39	31
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	44	39
	1	53	58
	≥2	1	2
Umiejscowienie guza pierwotnego (%)	Górny obszar (miedniczka nerkowa lub moczowód)	14	14
	Dolny obszar (pęcherz moczowy lub cewka moczowa)	86	86
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	34	35
Poziom hemoglobiny (%)	<10 g/dL (<100 g/L)	16	16
	≥10 g/dL (<100 g/L)	81	82
Liczba czynników ryzyka (%) <sup>a</sup>	0	20	16
	1	36	36
	2	24	29
	3-4	17	17
Wcześniejsza terapia (%)	Neoadjuwantowa lub adjuwantowa	12	20
	I linia	68	58
	II linia	20	22
Czas od ostatniej chemioterapii (%)	<3 mies.	38	38
	≥3 mies.	62	61
Wcześniejsze leczenie związkami platyny (%)	Cisplatyna	73	78
	Karboplatyna	26	21
	Oksaliplatyna lub nedplatyna	<1	1



Charakterystyka	PEMBROLIZUMAB	CHEMIOTERAPIA
Wcześniejsza cystektomia lub nefrektomia wraz z moczowodem (%)	23	19
Wcześniejsza terapia szczepionką BCG (%)	12	8

<sup>a</sup> Czynniki ryzyka obejmowały czynniki ryzyka Bellmunt'a: stan sprawności wg klasyfikacji ECOG >0, poziom hemoglobiny <10 g/dL (<100 g/L), obecność przerzutów do wątroby oraz czas od zakończenia lub przerwania leczenia wynoszący < 3 miesiące.

BCG - Bacillus Calmette-Guérin; ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

## 21.3 Ekspozycja na leczenie

W Tab. 39 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-045.

Tab. 39. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-045.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
KEYNOTE-045	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej pembrolizumab (w dawce 200 mg) lub wybrany przez badacza paklitaksel (w dawce 175 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała), docetaksel (w dawce 75 mg mg na metr kwadratowy) lub winfluninę (w dawce 320 mg na metr kwadratowy), wszystkie podawane dożylnie co 3 tygodnie.	14,1 miesiąca (część główna badania); 27,7 miesiąca (follow-up po 2 latach) oraz 62,9 miesięcy (follow-up po 5 latach)

## 21.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu KEYNOTE-045 włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 40).

Tab. 40. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania KEYNOTE-045.

Ramie badania	Populacja ITT, N	Populacja APaT, N	Pacjenci, którzy ukończyli 2-letni okres leczenia, n	Przyczyny nieukończenia 2-letniego okresu leczenia, n						
				Progresja choroby	Zdarzenia niepożądane	Całkowita odpowiedź	Decyzja pacjenta	Decyzja lekarza	Naruszenie protokołu	Wykluczony lek
Pembrolizumab	270	266	26	190	29	10	3	7	1	n/d
Chemioterapia	272	255	0	160	36	1	29	27	0	2

APaT (ang. *all-patients-as-treated*) - populacja, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku, ITT (ang. *intention-to-treat*) - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, n/d - nie dotyczy



## 21.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu KEYNOTE-045 przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu KEYNOTE-045 (wraz z definicjami o ile były dostępne).

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

RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) - kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych

## 21.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 42 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania KEYNOTE-045.

**Tab. 42. Randomizacja i zaślepienie badania KEYNOTE-045.**

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
KEYNOTE-045	Randomizacja przeprowadzona została metodą komputerową ( <i>interactive voice response system/integrated web response system</i> (IVRS/IWRS), w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą wynik w skali ECOG (0/1 vs 2), obecność przerzutów do wątroby (brak vs obecność), poziom Hb (<10 g/dl vs ≥10 g/dl) oraz czas od ostatniej chemioterapii (<3 mies. vs ≥3 mies.).	Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i personelu, gdyż z uwagi na różnice w profilu działań niepożądanych pomiędzy pembrolizumabem a standardową chemioterapią, zaślepienie takie byłoby nieskuteczne – mając na uwadze charakter zdarzeń niepożądanych zarówno pacjenci, jak również lekarze w łatwy sposób mogliby określić rodzaj stosowanego leczenia.  W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na który nie wyżywa obecność zaślepienia. PFS oraz ORR oceniała niezależna komisja radiologiczna. Jakość życia i bezpieczeństwo oceniane były przez badacza.

ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

## 21.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 43 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania KEYNOTE-045.

**Tab. 43. Hipoteza zerowa i typ analizy badania KEYNOTE-045.**

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
KEYNOTE-045	Pembrolizumab wydłuża czas przeżycia całkowitego (OS) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w porównaniu z paklitakselem, docetakselem lub winfluniną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas trwania odpowiedzi (DOR) zostały oszacowane metodą Kaplana-Meiera. Różnica między grupami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji została obliczona za pomocą testu log-rank stratyfikowanego. Współczynniki ryzyka i związane z nimi przedziały ufności zostały obliczone przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa i metody postępowania Efrona. Różnice w odsetku odpowiedzi zostały obliczone za pomocą stratyfikowanych metod Miettinenena i Nurminenena. Do wszystkich stratyfikowanych analiz skuteczności zastosowano te same czynniki stratyfikacji, które zastosowano do randomizacji. Ogólne prawdopodobieństwo popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów było ściśle kontrolowane na jednostronnym poziomie alfa 2,5%. Obliczono, że włączenie 470 pacjentów zapewniłoby badaniu 88% moc wykazania współczynnika ryzyka zgonu wynoszącego 0,781 lub więcej w analizie całkowitego czasu przeżycia w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię w całej populacji oraz 86% moc wykazania współczynnika ryzyka wynoszącego 0,625 lub lepszego w przypadku pembrolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię wśród pacjentów, u których łączny wynik pozytywny PD-L1 w guzie wynosi 10% lub więcej.

## 21.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 44 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu KEYNOTE-045.

Tab. 44. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu KEYNOTE-045.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
KEYNOTE-045	Przeżycie całkowite (OS)	Dane są cenzurowane w momencie ostatniego kontaktu.
	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Dane są cenzurowane w momencie ostatniej oceny guza.
	Odpowiedź na leczenie (ORR)	Pacjentów, u których brakuje danych, uważa się za pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie.
	Czas trwania odpowiedzi (DR)	Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie, są wyłączeni z analizy.



## Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. ....	12
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram PRISMA). ....	16
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA). ....	39
Rys. 4. Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca. ....	54
Rys. 5. Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 14,1 miesiąca. ....	55
Rys. 6. Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 27,7 miesiąca. ....	55
Rys. 7. Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca. ....	56
Rys. 8. Przeżycie wolne od progresji w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca. ....	57
Rys. 9. Mediana czasu trwania odpowiedzi - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca. ....	61
Rys. 10. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045. ....	62
Rys. 11. Zmiana względem wartości wyjściowej w domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045. ....	63
Rys. 12. Zmiana względem wartości wyjściowej w domenach związanych z objawami kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045. ....	63
Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera w skali EORTC-QLQ-C30 dla czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia w badaniu KEYNOTE-045. ....	64
Rys. 14. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data). ....	110

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	10
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. ....	18
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2. ....	23
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 09.05.2024. ....	40
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 09.05.2024. ....	44
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy. ....	48
Tab. 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-045.....	49
Tab. 8 Ocena wiarygodności badań skuteczność praktycznej wg skali NICE. ....	49
Tab. 9 Przeżycie całkowite w badaniu KEYNOTE-045. ....	53
Tab. 10 Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12, 24, 36 i 48 miesiącu w badaniu KEYNOTE-045. ....	53
Tab. 11 Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045. ....	55
Tab. 12 Przeżycie wolne od progresji w badaniu KEYNOTE-045. ....	56
Tab. 13 Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12, 24, 36 i 48 miesiącu w badaniu KEYNOTE-045. ....	57
Tab. 14 Odpowiedź na leczenie w badaniu KEYNOTE-045.....	58
Tab. 15 Punkty końcowe związane z czasem do odpowiedzi na leczenie (TTR) i czasem trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu KEYNOTE-045.....	60
Tab. 16 Zmiana w skali EORTC-QLQ-C30 od wartości wyjściowej do 15. tygodnia.....	62
Tab. 17 Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii: zdarzenia niepożądane ogółem.....	66
Tab. 18 Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. ....	68
Tab. 19 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące podczas drugiego kursu leczenia pembrolizumabem. ....	70
Tab. 20 Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabu z chemioterapią: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. ....	73
Tab. 21 Analiza w podgrupach w badaniu KEYNOTE-045: porównanie pembrolizumabu z poszczególnymi lekami z ramienia chemioterapii.....	75
Tab. 22 Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej. ....	77
Tab. 23 Charakterystyka pacjentów z ramienia pembrolizumabu .....	78
Tab. 24. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią. ....	85
Tab. 25 Zestawienie wyników badań skuteczności eksperymentalnej i praktycznej.....	88

Tab. 26 Zestawienie wyników badań skuteczności eksperymentalnej i badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej dla populacji japońskiej. ....	89
Tab. 27. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 16.04.2024.....	92
Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 16.04.2024.....	93
Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library– przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 16.04.2024.....	94
Tab. 30. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	96
Tab. 31. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania.....	97
Tab. 32. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	98
Tab. 33. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.....	99
Tab. 34. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.....	103
Tab. 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT. ....	108
Tab. 36 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na maj 2024, VigiBase 2024). ....	110
Tab. 37. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-045. ....	124
Tab. 38. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-045..	126
Tab. 39. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-045. ....	128
Tab. 40. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania KEYNOTE-045. ....	129
Tab. 41. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu KEYNOTE-045 (wraz z definicjami o ile były dostępne). ....	130
Tab. 42. Randomizacja i zaślepienie badania KEYNOTE-045. ....	131
Tab. 43. Hipoteza zerowa i typ analizy badania KEYNOTE-045. ....	131
Tab. 44. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu KEYNOTE-045.....	132



## Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD 2024** ██████████, Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Warszawa 2024
- AKL Keytruda 2019** HTA Consulting Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, Kraków 2019
- Chierigo 2022** Chierigo, F., Borghesi, M., Würnschimmel, C., Flammia, R. S. i in., Life expectancy in metastatic urothelial bladder cancer patients according to race/ethnicity. *International Urology and Nephrology*, 54(7): 1521-1527, 2022.
- ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab)
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3 [updated 2022]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 16.04.2024 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 08.05.2024.
- EPAR Keytruda** Assessment report. Keytruda. European Medicines Agency, 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-2830-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-2830-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf), ostatni dostęp: 17.06.2024.
- Rizzo 2024** Rizzo A, Marques Monteiro FS, Urun Y, et al. Pembrolizumab in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma with ECOG Performance Status 2: A Real-World Study from the ARON-2 Project, *Springer Nature* 2024.
- FAERS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> ostatni dostęp: 27.05.2024
- Fujiwara 2021,** Fujiwara M., Yuasa T., Urasaki T., Komai Y. i in., Effectiveness and safety profile of pembrolizumab for metastatic urothelial cancer: A retrospective single-center analysis in Japan, *Cancer Rep (Hoboken)*, 4 (6): e1398, 2021.
- Fukuokaya 2023** Fukuokaya W., Yanagisawa T., Hashimoto M., Yamamoto S. i in., Effectiveness of pembrolizumab in trial-ineligible patients with metastatic urothelial carcinoma, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 72 (4): 841-849, 2023.
- Furubayashi 2022** Furubayashi N., Minato A., Negishi T., Sakamoto N. i in., Association Between Immune-Related Adverse Events and Efficacy and Changes in the Relative Eosinophil Count Among Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Treated by Pembrolizumab, *Cancer Management and Research*, 14 1641-1651, 2022.
- Kadono 2021** Kadono Y., Kawaguchi S., Nohara T., Shigehara K. i in., Favorable Response of Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma with Only Small Lesions to not be Considered Measurable by RECIST, *Urol J*, 19 (3): 202-208, 2021.
- Narita 2021** Narita T., Hatakeyama S., Numakura K., Kobayashi M. i in., Comparison of pembrolizumab with conventional chemotherapy after first-line platinum-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in real-world

- practice: A multicenter retro-spective study, *International Journal of Urology*, 28 (9): 899-905, 2021.
- NICE 2003** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac_en.pdf), ostatni dostęp: 08.05.2024.
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf), ostatni dostęp: 08.05.2024.
- Ruvolo 2021** Ruvolo, C. C., Wenzel, M., Nocera, L., Würnschimmel, C. i in., The effect of race on stage at presentation and survival in upper tract urothelial carcinoma. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 39(11): 788-e7, 2021.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- Tamura 2020** Tamura D., Jinnouchi N., Abe M., Ikarashi D. i in., Prognostic outcomes and safety in patients treated with pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma: experience in real-world clinical practice, *Int J Clin Oncol*, 25 (5): 899-905, 2020.
- TOP TEN ONKO 2024** TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii. *Puls Medycyny* <https://pulsmedycyny.pl/10-najbardziej-potrzebnych-nowych-lekow-w-onkologii-1210760>, ostatni dostęp: 28.05.2024
- VigiBase 2024** <https://www.vigiaccess.org/> dostęp: 27.05.2024
- Yasuoka 2019** Yasuoka S., Yuasa T., Nishimura N., Ogawa M. i in., Initial Experience of Pembrolizumab Therapy in Japanese Patients With Metastatic Urothelial Cancer, *Anticancer Res*, 39 (7): 3887-3892, 2019.