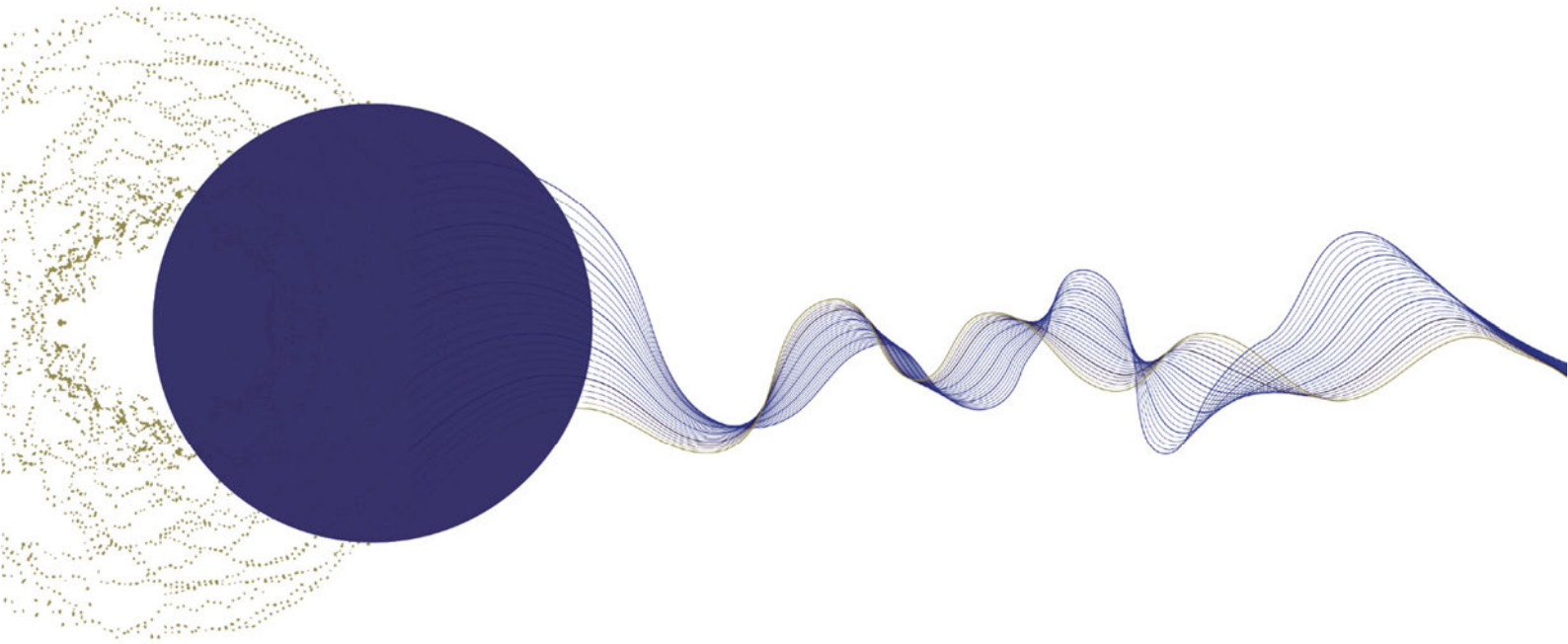


ANALIZA KLINICZNA

Pembrolizumab (Keytruda®) w formie do podania podskórnego

WERSJA 2.0,
LUTY 2026, KRAKÓW

[redacted]

hta consulting

HTA Consulting

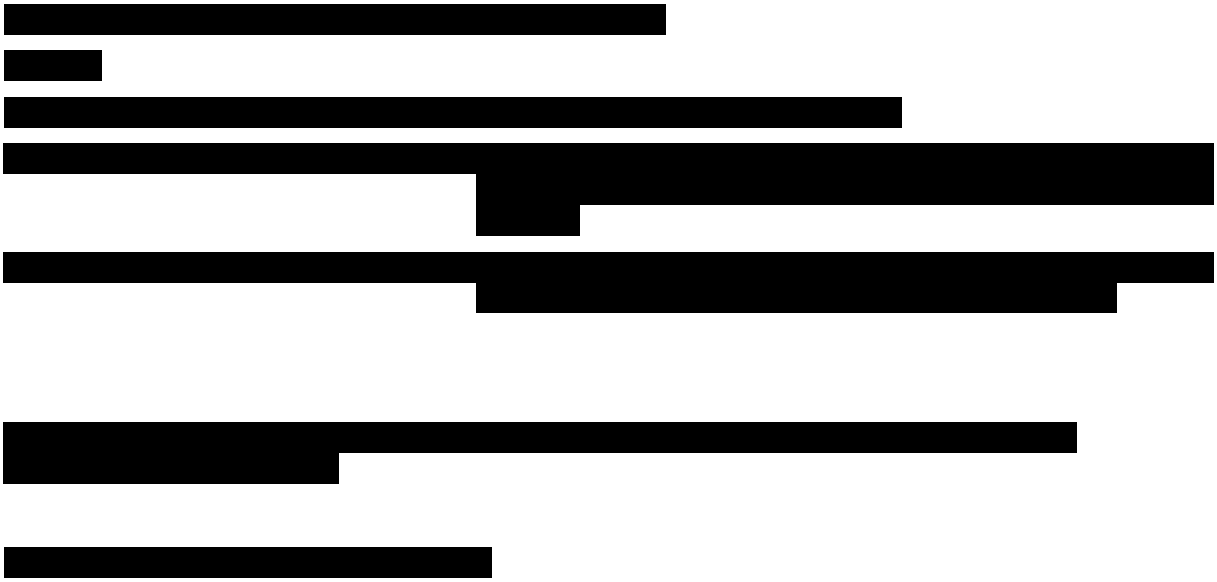
ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 lutego 2026 roku (wersja 1.0)

W dniu 21 września 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTAD.4131.15.2026, OTAD.4131.16.2026,OTAD.4131.17.2026,OTAD.4131.18.2026,OTAD.4131.19.2026, OTAD.4131.20.2026,OTAD.4131.21.2026,OTAD.4131.22.2026,OTAD.4131.23.2026, OTAD.4131.24.2026, OTAD.4131.25.2026

dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0) W ramach prac zaktualizowano rozdziały AKL nr 1.2, 2.2., 8



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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Sp. z.o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa



Spis treści

Indeks skrótów ... 5
Streszczenie ... 6
1. Wstęp ... 10
1.1. Cel analizy klinicznej ... 10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego ... 10
2. Metodyka analizy klinicznej ... 12
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej ... 12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań ... 12
2.3. Wyszukiwanie badań ... 14
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej ... 14
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji ... 15
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań ... 15
2.5. Ekstrakcja danych ... 16
2.6. Analiza statystyczna ... 16
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych ... 18
4. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej ... 22
4.1. Badanie Felip 2025 ... 22
4.2. Badanie Cohen 2025 ... 24
4.3. Badanie Casarini 2025 ... 25
5. Wyniki analizy klinicznej ... 27
5.1. Farmakokinetyka ... 27
5.2. Skuteczność terapii ... 29
5.3. Zaprzestanie terapii ... 33
5.4. Zdarzenia niepożądane ... 34
5.5. Jakość życia pacjentów ... 37
5.6. Preferencje i satysfakcja pacjentów ... 37
6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa ... 43
6.1. Alerty bezpieczeństwa ... 43
6.2. Raporty EMA (EudraVigilance), WHO (VigiAccess)/ i FDA (FAERS) ... 44
7. Wnioski ... 46
8. Ograniczenia ... 47
9. Dyskusja ... 49
10. Zestawienie weryfikacyjne ... 51
Bibliografia ... 52
Spis tabel, wykresów, rysunków ... 55
Aneks A. Wyniki wyszukiwania ... 58
A.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach ... 58

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków ... 59
A.3. Badania wykluczone z analizy ... 61
Aneks B. Charakterystyki badań ... 64
B.1. Felip 2025 ... 64
B.2. Cohen 2025 ... 66
B.3. Casarini 2025 ... 68
Aneks C. Ocena wiarygodności badań ... 71
C.1. Badanie Felip 2025 ... 71
C.2. Badanie Cohen 2025 ... 73
C.1. Badanie Casarini 2025 ... 73
Aneks D. Dodatkowe wyniki badań ... 77
D.1. Ekspozycja na leczenie ... 77
Aneks E. Formularze oceny wiarygodności badań ... 78
E.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT ... 78
E.2. Formularz oceny wiarygodności badań bez randomizacji ... 80

Indeks skrótów

AUC	Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej *(Area under the serum concentration-time curve)*
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTH	Chemioterapia *(Chemotherapy)*
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EMA	Europejska Agencja Leków *(ang. European Medicines Agency)*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
IV	Podanie dożylne *(Intravenous)*
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego *(ang. Number needed to harm)*
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich *(ang. Number needed to treat)*
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie *(ang. Overall response rate)*
OS	Przeżycie całkowite *(ang. Overall survival)*
PBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby *(ang. Progression free survival)*
PrL	Program lekowy
SC	Podanie podskórne *(Subcutaneous)*
TEAE	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem *(ang. Treatment-related adverse events)*

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) podawanego w iniekcji podskórnej w pełnym zakresie wskazań objętych refundacją i we wskazaniach będących w toku procesu refundacyjnego dla pembrolizumabu podawanego w infuzji dożylnej.

METODYKA

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki 3 badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego literatury przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) celem identyfikacji badań, w których oceniano pembrolizumab w formie do podania podskórnego (PBR SC). Włączano badania kliniczne z randomizacją, badania nierandomizowane (w tym bez grupy kontrolnej), badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądy systematyczne dotyczące oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PBR SC.

WYNIKI PRZESZUKAŃ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 3 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, w tym randomizowane badanie kliniczne III fazy (Felip 2025), nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (Cohen 2025) oraz badanie randomizowane (Casarini 2025). Badania te stanowiły podstawę rejestracji formy podskórnej pembrolizumabu przez EMA we wszystkich wskazaniach, w których dopuszczona do stosowania jest forma dożylna.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Randomizowane badanie kliniczne w układzie grup równoległych Felip 2025 jest głównym badaniem rejestracyjnym dla PBR SC, w którym porównywano farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo dwóch form podania PBR stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CTH) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Do badania włączano dorosłych pacjentów w IV stadium nowotworu o histologii płaskonabłonkowej lub niepłaskonabłonkowej, bez obecności aktywujących mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1, z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST v1.1, będących w stanie sprawności 0 lub 1 wg ECOG. W wyniku randomizacji do grupy badanej (PBR SC + CTH) przydzielono 251 pacjentów, w której stosowano PBR SC w dawce 790 mg co 6 tygodni i CTH. Do grupy kontrolnej (PBR IV + CTH) przydzielono 126 pacjentów, którzy stosowali PBR IV w dawce 400 mg co 6 tygodni oraz CTH. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 65 lat. U większości pacjentów stopień sprawności wynosił 1 (65% i 67% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). W ramach badania Felip 2025 testowano hipotezę *non-inferiority*. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi (AUC, ang. *area under the curve*) do 6. tygodnia 1. cyklu ($AUC_{0–6\ tyg.}$) i oparte na modelu stężenie minimalne w stanie

stacjonarnym C_{trough} (cykl 3.). Drugorzędowymi punktami końcowymi były inne parametry farmakokinetyczne, a także punkty końcowe dotyczące skuteczności (przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie), bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów.

W nierandomizowanym badaniu klinicznym Cohen 2025 oceniano farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek PBR SC, w tym PBR SC w monoterapii w jednej z zarejestrowanych dawek tj. 395 mg podawanych co 3 tygodnie stosowanych u 44 wcześniej nieleczonych pacjentów z czerniakiem. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały parametry farmakokinetyczne tj. maksymalne stężenie (C_{max}); maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) i $AUC_{0–3\ tyg}$. Drugorzędnymi punktami końcowymi była immunogenność, skuteczność i bezpieczeństwo PBR SC. W ramach oceny skuteczności analizowano także odpowiedź na leczenie.

Celem badania randomizowanego w układzie naprzemiennym Casarini 2025 była ocena preferencji i satysfakcji ze stosowania PBR SC lub PBR IV u pacjentów z resekcyjnym czerniakiem, resekcyjnym rakiem nerki oraz wcześniej nieleczonym NDRP, a także u personelu medycznego zajmującego się tymi pacjentami. W badaniu brało łącznie udział 147 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy stosującej początkowo PBR SC, a następnie PBR IV (71 pacjentów) lub stosujących początkowo PBR IV, a następnie PBR SC (76 pacjentów). PBR SC był stosowany w dawce 395 mg co 3 tygodnie. Leczenie każdą z form podania PBR odbywało się przez 3 tygodnie. Po zakończeniu 6 cykli leczenia pacjent miał wybór kontynuować leczenie PBR SC lub PBR IV.

WYNIKI ANALIZY

Farmakokinetyka

W badaniu Felip 2025 w analizowanym okresie obserwacji (mediana: 9,6 mies.) potwierdzono hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych tj. wartości $AUC_{0–6\ tyg}$. w 1. cyklu leczenia i stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym C_{trough} w cyklu 3., co pozwala na wnioskowanie, iż schemat PBR SC + CTH nie jest gorszy niż PBR IV + CTH w zakresie profilu farmakokinetycznego.

Uzyskane parametry farmakokinetyczne potwierdziły, że dostępność biologiczna PBR SC jest zgodna z wcześniej opracowanymi modelami.

Tabela 1.
Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki raportowane w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP

Punkt końcowy	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	GM [95% CI]	N	GM [95% CI]	GMR [96% CI] [a]	Wartość p
$AUC_{0–6\ tyg}$ w cyklu 1.; µg/ml na dobę	245	1633,24 [1555,23; 1715,15]	126	1437,58 [1373,68; 1504,46]	1,14 [1,06; 1,22]	<0,0001
Stężenie minimalne (C_{trough}) w cyklu 3., µg /ml	202	39,23 [37,04; 41,55]	101	23,49 [21,61; 25,54]	1,67 [1,52; 1,84][b]	<0,0001

AUC (ang. *area under the serum concentration–time curve)* – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; GM – średnia geometryczna; GMR (ang. geometric mean ratio) – iloraz średniej geometrycznej.
Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6 mies.
a) Przyjęty próg dla hipotezy non-inferiority wynosił 0,8 dla dolnego przedziału ufności
b) GMR [96% CI]

Skuteczność

W ramach badania Felip 2025 wykazano, że terapia z zastosowaniem PBR SC + CTH charakteryzuje się podobną skutecznością w porównaniu z terapią z zastosowaniem PBR IV + CTH. Pomiędzy porównywanym formami podania PBR nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,86 [0,61; 1,23]), przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 1,05 [0,78; 1,43]) oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (RR = 1,08 [0,84; 1,38]).

Bezpieczeństwo

W badaniu Felip 2025 nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy dwoma formami podania PBR odnośnie do zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment emergent adverse events*), TEAE 3–5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*) uznanych za związane z leczeniem. Częstość występowania TRAE 3-5. stopnia oraz SAE była podobna w obu grupach PBR SC i PBR IV (47% i 48% oraz 21% i 20%). Zbliżony profil bezpieczeństwa PBR SC i PBR IV potwierdzono także w badaniu Casarini 2025.

Jakość życia pacjentów

W badaniu Felip 2025 nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematem PBR SC + CTH i PBR IV + CTH względem średniej zmiany w globalnej ocenie stanu zdrowia i w zakresie 2 przedstawionych domen funkcjonalnych (funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania w rolach) ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30 jak i w zakresie ogólnej oceny jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ 5D 5L.

Preferencje i satysfakcja z leczenia

Spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu Cesarini 2025, 65% jako bardziej preferowaną wskazało PBR SC, a 32% formę PBR IV. Zbliżone rezultaty uzyskano również wśród personelu medycznego, gdzie około 2/3 (66%) osób preferowało PBR SC, a 16% na PBR IV. Najczęściej wskazywanym przez pacjentów argumentem za wyborem PBR SC w porównaniu z PBR IV był krótszy czas pozostawania w placówce medycznej i bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku. Członkowie personelu medycznego najczęściej zwracali uwagę na łatwość podania oraz krótszy czas podania PBR SC. Stosowanie PBR SC było uznawane za bardzo satysfakcjonujące przez 64% pacjentów. Opinię, że stosowanie PBR IV jest bardzo satysfakcjonujące wyraziło natomiast 54% pacjentów.

WNIOSKI

PBR SC to nowa forma podania leku, która w porównaniu ze stosowaną dotychczas formą (PBR IV) wykazuje nie gorsze wyniki w zakresie punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki. Obie formy podania mają podobną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa, a także w podobny sposób wpływają na jakość życia pacjentów. Większość pacjentów jak i personelu medycznego preferuje stosowanie PBR SC w porównaniu z PBR IV. Preferencje stosowania PBR SC wynikają najczęściej z krótszego czasu podania i komfortu podania tej formy leku. W procesie rejestracyjnym PBR SC przeprowadzonym przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) w oparciu o wynik 3 badań klinicznych uznano, że porównywalność obu form podania PBR w zakresie parametrów farmakologicznych i klinicznych dotyczy różnych nowotworów oraz różnych schematów, zatem wnioski z badania rejestracyjnego mogą być ekstrapolowane i stosowane do wszystkich pozostałych

wskazań dla PBR. Korzyści z zastosowania podskórnej formy podania PBR obejmują zatem możliwość zachowania dotychczasowych bardzo dobrych wyników leczenia typowych dla formy dożylnej leku, przy jednoczesnej poprawie satysfakcji pacjentów i personelu medycznego.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

- Celem analizy klinicznej była ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) podawanego w iniekcji podskórnej w pełnym zakresie wskazań objętych refundacją lub we wskazaniach będących w toku procesu refundacyjnego dla pembrolizumabu podawanego w infuzji dożylnej.

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

Przedmiotem niniejszej analizy są dwie formy podania tej samej substancji czynnej (pembrolizumabu). EMA w listopadzie 2025 roku dopuściła stosowanie pembrolizumabu w formie do podania podskórnego we wszystkich wskazaniach, w których zarejestrowany jest pembrolizumab w formie do podania dożylnego. W świetle obowiązujących i aktualnych uwarunkowań prawnych PBR SC nie jest lekiem generycznym (odpowiednikiem) w odniesieniu do PBR IV dożylnej co wynika z braku spełnienia definicji leku generycznego (odpowiednika) sformułowanego m.in. w ramach ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku, gdyż według tej definicji odpowiednik leku definiowany jest jako lek:

- zawierający tę samą substancję czynną,
- mający te same wskazania **i drogę podania przy braku różnic w postaci farmaceutycznej** [3]**.**

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 2). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

Tabela 2.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do poszczególnych programów lekowych, w ramach których refundacją objęty jest pembrolizumab do podania dożylnego lub w ramach wskazań znajdujących się w toku procesu refundacyjnego dla pembrolizumabu do podania dożylnego, a więc są to dorośli pacjenci z: • rakiem jelita grubego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.4, • rakiem dróg żółciowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.5, • niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6, • potrójnie ujemnym rakiem piersi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM, • rakiem nerki, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.10, • rakiem narządów głowy i szyi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.52 (wskazanie obejmujące leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe jest w toku procesu refundacyjnego), • rakiem przełyku i rakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58, • czerniakiem skóry lub błon śluzowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.59, • rakiem urotelialnym, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM, • rakiem endometrium, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.148, • rakiem szyjki macicy, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.159.
Interwencja	• Pembrolizumab w formie do podania podskórnego (SC).
Komparator[a]	• Pembrolizumab w formie do podania dożylnego (IV).
Punkty końcowe	• Parametry farmakokinetyczne, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów, • preferencje i satysfakcja z leczenia.
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 3).

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z: • rakiem jelita grubego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.4, • rakiem dróg żółciowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.5, • niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6, • potrójnie ujemnym rakiem piersi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM, • rakiem nerki, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.10, • rakiem narządów głowy i szyi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.52, • rakiem przełyku, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58, • rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58. • czerniakiem skóry lub błon śluzowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.59, • rakiem urotelialnym, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM, • rakiem endometrium, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.148, • rakiem szyjki macicy, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.159. *W pierwszej kolejności poszukiwano badań obejmujących populację zgodną z PICO, a w przypadku ich braku poszukiwano badań obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.*	• x
Interwencja	• Pembrolizumab w formie do podania podskórnego (SC).	• Dawkowanie inne niż zarejestrowane [5].
Komparator	• Pembrolizumab w formie do podania dożylnego (IV).	• Dawkowanie inne niż zarejestrowane [5].
Punkty końcowe	• Parametry farmakokinetyczne, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów, • preferencje i satysfakcja z leczenia.	• x
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi, • opisy pojedynczych przypadków.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.	• x

2.3. Wyszukiwanie badań

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie przez dwóch analityków ([redacted]), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ([redacted]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ([redacted]). Strategie wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (m.in. ASCO, ESMO),

- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD/Merck),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 1 grudnia 2025 roku, a jego aktualizację 16 lutego 2026 roku.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko.

Do oceny wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji wykorzystano skalę NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?

- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Formularz do ww. skali oceny wiarygodności badań został przedstawiony w Aneksie (Aneks E).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, farmakokinetyki oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczba pacjentów, odsetek kobiet, wiek, stan sprawności wg ECOG, stan zaawansowania choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, forma podania, dawka, okres leczenia, okres obserwacji),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków ([redacted] Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ([redacted]).

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej (publikacje główne oznaczono w Rozdz.3.),
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

2.6. Analiza statystyczna

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

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (number needed to treat) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

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

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności.

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel,
- Sophie v. 1.5.2 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku pierwszego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1155 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1020 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 33 pozycje bibliograficzne (Rysunek 1).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło:

- badanie randomizowane III fazy Felip 2025 (7 publikacji) uwzględniające populację pacjentów z wcześniej nieleczonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), które stanowiło podstawę rejestracji przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) pembrolizumabu w podskórnej formie podania (PBR SC) we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych dla pembrolizumabu w dożylnej formie podania (PBR IV) [7],
- badanie nierandomizowane I fazy Cohen 2025 opisane (6 publikacji) uwzględniające pacjentów z wcześniej nieleczonym czerniakiem.

Do analizy klinicznej włączono również dostępne w formie doniesień konferencyjnych randomizowane badanie Casarini 2025 roku dotyczące oceny satysfakcji i preferencji pacjentów stosujących 2 różne formy podania PBR.

Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Brak tych publikacji można tłumaczyć niedawną rejestracją PBR SC (FDA: wrzesień 2025 roku, EMA listopad 2025 roku) [8, 9].

W wyniku aktualizacji przeszukania odnaleziono łącznie 64 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 60 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów. Żadna z publikacji nie została zakwalifikowana do dalszej analizy w oparciu o pełny tekst (Rysunek 2).

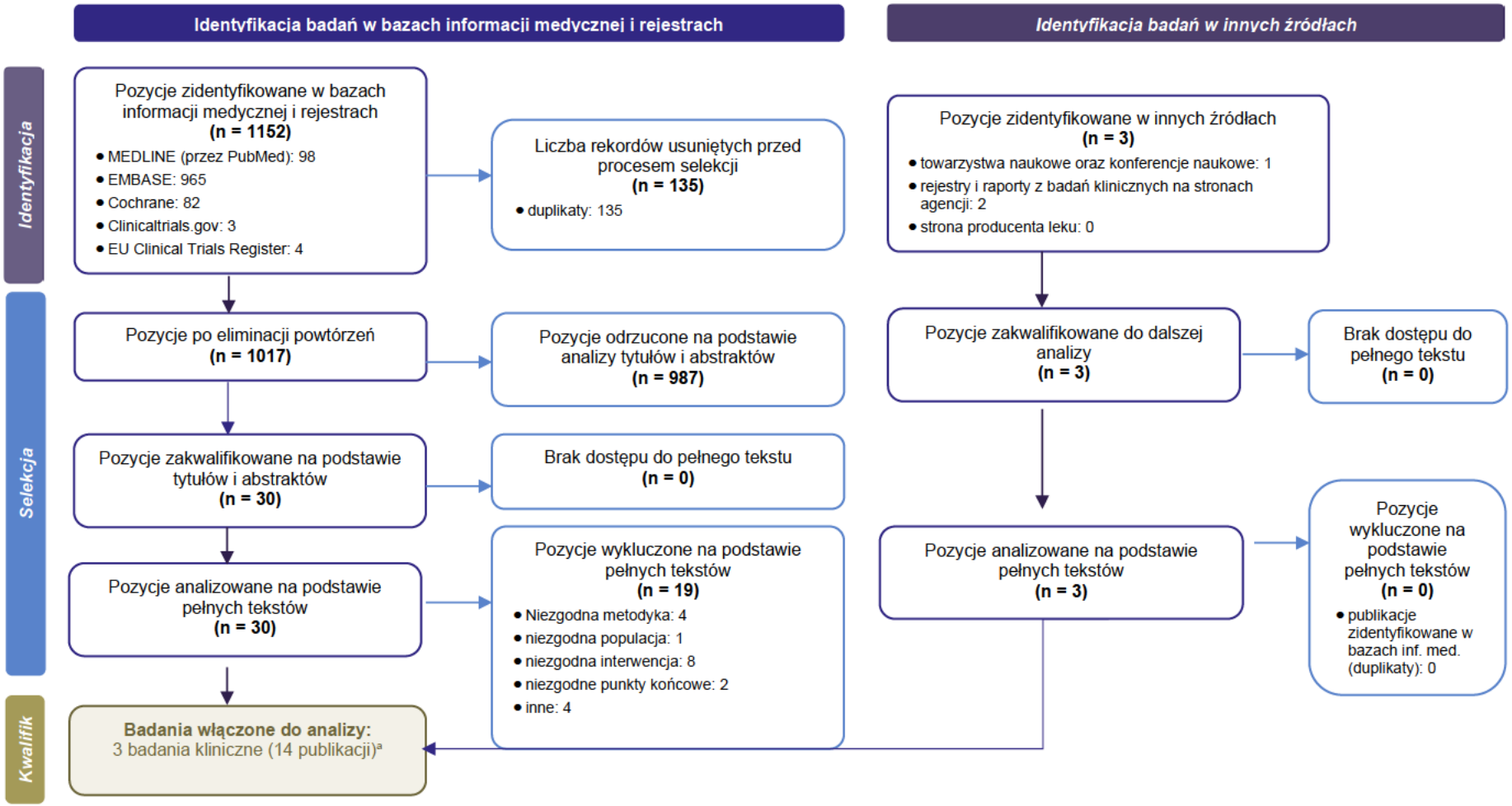
Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
	Badanie kliniczne Felip 2025		
1.	**Felip 2025a**[a]	Publikacja pełnotekstowa	[10]
2.	**Felip 2025b**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[11]
3.	**NCT05722015**	Raport z clinicaltrials.gov	[12]
4.	**NCT06212752**[b]	Raport z clinicaltrials.gov	[13]
5.	**EUCTR 2022-501506-36-00**	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[14]
	Badanie kliniczne Cohen 2025		
1.	**Cohen 2025**	Publikacja pełnotekstowa	[15]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
2.	**Torras 2025**	Abstrakt i poster konferencyjny	[16]
3.	**NCT05017012**	Raport z clinicaltrials.gov	[17]
4.	**EUCTR 2020-002729-27**	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[18]
	Badanie kliniczne Casarini 2025		
1.	**Casarini 2025**	Abstrakt i poster konferencyjny	[19]
2.	**NCT06099782**	Raport z clinicaltrials.gov	[20]
3.	**EUCTR 2023-506017-22-00**	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[21]
	Badanie kliniczne Felip 2025, Cohen 2025 i Casarini 2025		
1.	Raport EPAR EMA oceniający pembrolizumab w formie podskórnej		[7]
2.	Raport FDA oceniający pembrolizumab w formie podskórnej		[22]

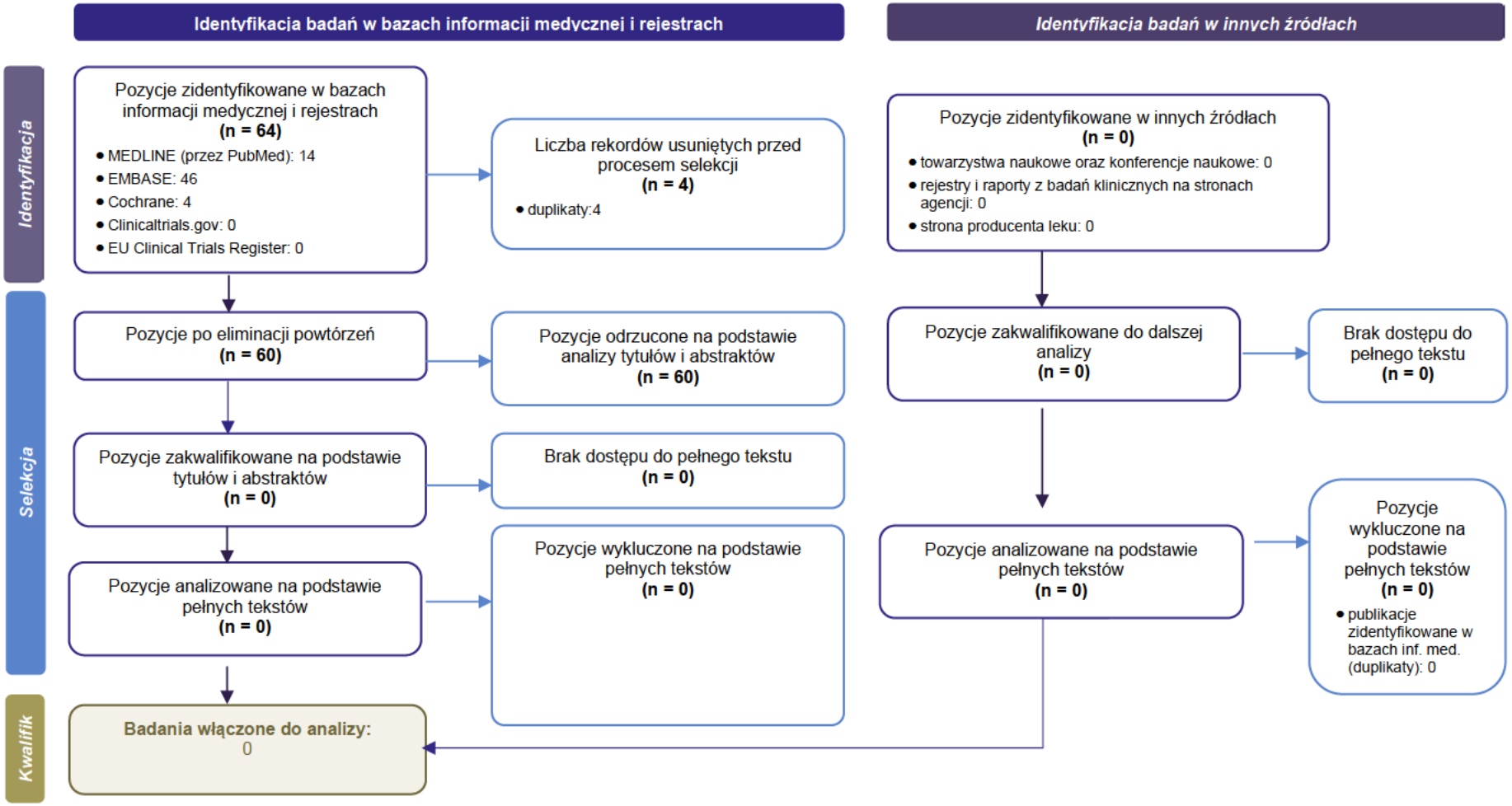
a) Publikacja główna.
b) Raport zawierający wyniki rozszerzonego badania Felip. Ze względu na populację obejmującą jedynie pacjentów z Japonii i dostępność jedynie wyników w formie raportu z clinical.trials.gov odstąpiono w niniejszej analizie od charakterystyki i ekstrakcji wyników tego rozszerzenia.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie z 1 grudnia 2025 roku



a) Dwie z publikacji (Raport EPAR EMA i raport FDA) oceniające pembrolizumab w formie podskórnej zawierały dane dotyczące wszystkich 3 włączonych badań klinicznych.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania (16 lutego 2026 roku)



4. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

4.1. Badanie Felip 2025

Badanie Felip 2025 (3475A-D77) stanowi wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie podskórnej i dożylnej postaci pembrolizumabu, stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca.

Do badania włączano dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym przerzutowym NDRP o histologii płaskonabłonkowej lub niepłaskonabłonkowej, bez obecności aktywujących mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1, z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST v1.1, będących w stanie sprawności 0 lub 1 wg ECOG.

Randomizacja w układzie 2:1 ze stratyfikacją według stanu sprawności ECOG (0 vs 1), typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), poziomu ekspresji PD-L1 (<50% vs ≥50%) oraz regionu geograficznego (wschodnia Azja vs Północna Ameryka/zachodnia Europa/Australia/Nowa Zelandia vs reszta świata).

W procedurze randomizacji 377 zakwalifikowanych pacjentów przydzielono do jednej z dwóch grup:

- grupy badanej (251 pacjentów), w której stosowano podskórnie pembrolizumab (SC) w dawce 790 mg co 6 tygodni,
- grupy kontrolnej (126 pacjentów), w której stosowano pembrolizumab dożylnie (IV) w dawce 400 mg co 6 tygodni.

W obu ramionach leczenie było prowadzone w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Stosowanie poszczególnych schematów było uzależnione od typu histologicznego NDRP (Tabela 5).

Tabela 5.
Rodzaj chemioterapii skojarzonej z PBR SC lub PBR IV stosowanej przez pacjentów uczestniczących w badaniu Felip 2025[a]

Rodzaj stosowanej chemioterapii	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH
Niepłaskonabłonkowy NDRP		
Karboplatyna + pemetreksed	137/251 (55%)	67/126 (53%)
Cisplatyna + pemetreksed	30/251 (12%)	16/126 (13%)

Rodzaj stosowanej chemioterapii	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH
Płaskonabłonkowy NDRP		
Karboplatyna + paklitaksel	53/251 (21%)	26/126 (21%)
Karboplatyna + nab-paklitaksel	31/251 (12%)	17/126 (14%)

a) Niepłaskonabłonkowy NDRP występował u odpowiednio 67% i 66% pacjentów z porównywanych grupa, a typ płaskonabłonkowy u odpowiednio 33% i 34% pacjentów.

Leczenie pembrolizumabem podawanym podskórnie lub pembrolizumabem podawanym dożylnie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 18 cykli (około 24 miesiące).

Wyniki badania pochodzą z 2 analiz:

- analizy, dla której mediana okresu obserwacji wyniosła 9,6 mies., a mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej i w grupie kontrolnej wynosiła odpowiednio 6,9 mies i 6,2 mies. (*cut-off*: 12 lipca 2024 roku),
- analizy, w ramach której obserwacja trwała 4 miesiące dłużej niż dla pierwszej analizy i dotyczyła wyłącznie przeżycia całkowitego (brak danych o medianie okresu obserwacji; *cut-off*: 6 listopada 2024 roku).

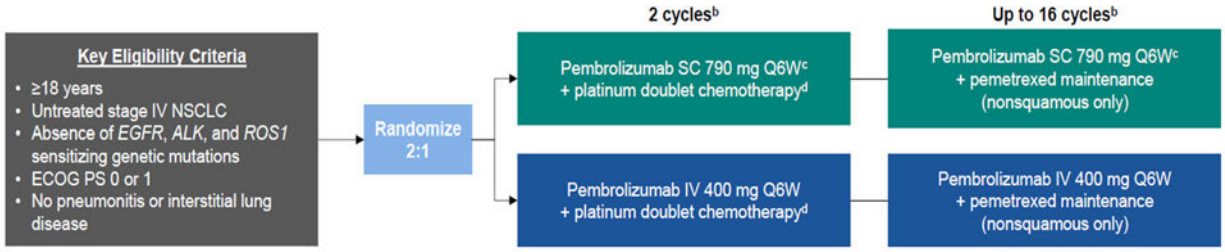
Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 65 lat, a kobiety stanowiły 28% i 32% włączonych odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej. Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (63% i 62% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, a u większości stopień sprawności wynosił 1 (65% i 67% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). U około 66% pacjentów z obu grup występował niepłaskonabłonkowy typ histologiczny NDRP.

W badaniu Felip 2025 testowano hipotezę *non-inferiority*. Predefiniowana wartość non-inferiority wynosiła 0,8 dla dolnego przedziału ufności. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi (AUC, ang. *area under the curve*) do 6. tygodnia 1. cyklu ($AUC_{0–6\ tyg.}$) i oparte na modelu stężenie minimalne w stanie stacjonarnym C_{trough} (cykl 3.). Drugorzędnymi punktami końcowymi były inne parametry farmakokinetyczne, w tym m.in. stężenie maksymalne, $AUC_{0–6\ tyg.}$ w stanie stacjonarnym 3. cyklu, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, immunogenność, jakość życia pacjentów oraz bezpieczeństwo terapii.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Bezpieczeństwo analizowano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Merck & Co., Inc. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Rysunek 3.
Metodyka badania Felip 2025



4.2. Badanie Cohen 2025

Badanie Cohen 2025 (3475A-C18) stanowiło nierandomizowaną próbę kliniczną I fazy bez grupy kontrolnej (typ II D wg AOTMiT), w ramach której oceniano farmakokinetykę, biodostępność, skuteczność i bezpieczeństwo PBR SC u pacjentów z nowotworami litymi.

W ramach badania oceniano 4 różne dawki PBR SC.:

- PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 1.) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerek lub NDRP,
- PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 2.) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerek lub NDRP,
- PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 3.) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów NDRP (populacja japońska)
- PBR SC w dawce 395 mg podawanej co 3 tygodnie (Ramię 4.) w populacji pacjentów z czerniakiem.

Ze względu na fakt, że w ramionach 1., 2. i 3. oceniano PBR SC w dawce niezgodnej z zarejestrowaną, w niniejszej charakterystyce i w analizie wyników pominięto te ramiona, przedstawiając wyniki dla pacjentów z ramienia 4., w którym stosowano zgodną z ChPL dawkę PBR SC.

Do ramienia 4. kwalifikowano dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania. Kryterium włączenia stanowił stan sprawności wynoszący 0 lub 1 wg skali ECOG i prawidłowa czynność narządów, a także prawidłowe parametry laboratoryjne.

W ramieniu 4. leczono 44 chorych, mediana wieku wynosiła 60 lat, większość (89%) stanowili pacjenci rasy białej.

Dostępne dane z badania Cohen 2025 obejmujące wyniki dla ramienia 4. pochodzą z okresu obserwacji, którego mediana wynosi 4,9 mies.

Pierwszorzędowe punkty końcowe ramienia 4. badania Cohen 2025 obejmowały parametry farmakokinetyczne tj. maksymalne stężenie (C_{max}); maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) i $AUC_{0–3\ tyg.}$ W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano immunogenność, skuteczność i bezpieczeństwo PBR SC. W ramach oceny skuteczności analizowano odpowiedź na leczenie.

Wiarygodność badania Cohen 2025 została oceniona na 6 punktów skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekutywnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w warstwach). Sponsorem badania była firma Merck & Co., Inc. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

4.3. Badanie Casarini 2025

Badanie Casarini 2025 stanowiło randomizowaną próbę kliniczną II fazy (typ II A wg AOTMiT) w układzie grup naprzemiennych (*cross-over*), której celem było określenie preferencji i poziomu satysfakcji pacjentów względem stosowanej formy podania PBR.

Do badania włączano dorosłych pacjentów z:

- resekcyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania IIB, IIC lub III,
- resekcyjnym rakiem nerki wysokiego i umiarkowanego ryzyka,
- wcześniej nieleczonym NDRP w IV stadium zaawansowania i ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50%.

Kryterium włączenia stanowił także stan sprawności wynoszący 0 lub 1 oraz brak zapalenia płuc oraz śródpiersiowa choroba płuc.

W ramach badania przeprowadzono randomizację 1:1 stratyfikowaną według stanu sprawności ECOG (0 vs 1) i typu nowotworu (czerniak vs rak nerki vs NDRP). Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy:

- A: PBR SC →PBR IV (71 pacjentów), w której stosowano PBR SC 395 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, a następnie PBR IV 200 mg co 3 tygodnie przez kolejne 3 cykle,
- B: PBR IV →PBR SC (76 pacjentów), w której stosowano PBR IV 200 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, a następnie PBR SC 395 mg co 3 tygodnie przez kolejne 3 cykle.

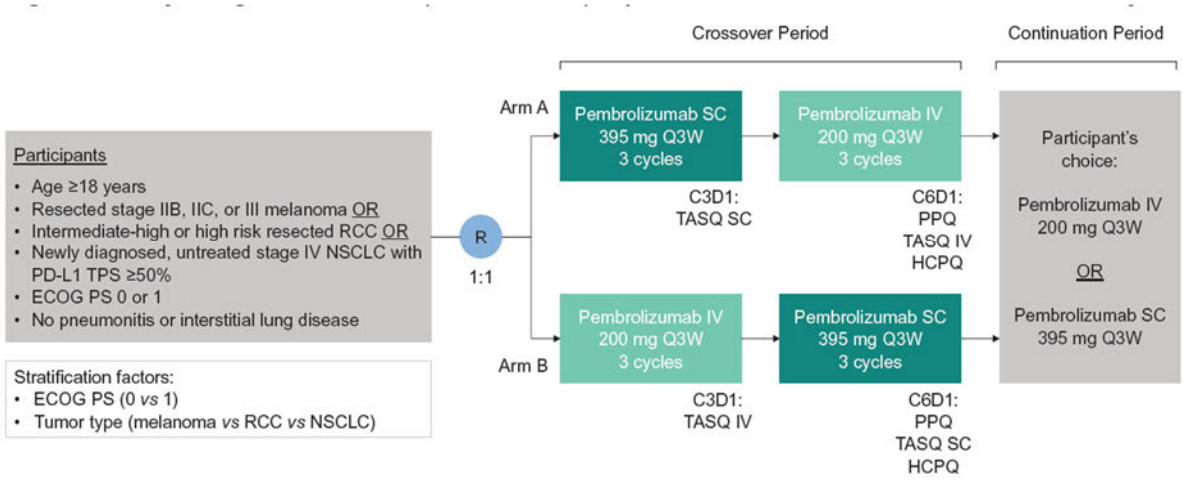
Po ukończeniu 6. cyklu leczenia kontynuowano terapie, a wybór formy podania PBR należał do pacjenta (Rysunek 4).

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,8 mies. (cut-off: 9 kwietnia 2025 roku). Mediana liczby cykli stosowanej terapii wyniosła w momencie przeprowadzania analizy 14 w grupie A i 13 w grupie B.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Casarini 2025 była preferencja pacjentów względem stosowanej formy podania PBR określona na podstawie kwestionariusza PPQ (ang. *Patient Preference Questionnaire*). W badaniu oceniano również preferencje personelu medycznego względem formy PBR podawanej pacjentów, a także satysfakcję pacjentów z leczenia oraz bezpieczeństwo terapii.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Merck & Co., Inc. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Rysunek 4.
Metodyka badania Casarini 2025



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Farmakokinetyka

Dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych badania Felip 2025 tj. wartości $AUC_{0–6\ tyg.}$ w 1. cyklu leczenia i stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym C_{trough} w cyklu 3. dolne granice przedziałów ufności nie przekroczyły predefiniowanej wartości 0,8. Wynik ten oznacza statystyczne potwierdzenie hipotezy *non-inferiority* zakładającej, że schemat PBR SC + CTH jest nie gorszy niż PBR IV + CTH w zakresie ocenianych punktów końcowych (Tabela 6).

W ramach analizy z badania Felip 2025 dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki raportowano wartości stężenia maksymalnego w 1. i 3. cyklu leczenia, stężenia minimalnego oraz wartości $AUC_{0–6}$ tyg. w 3. cyklu leczenia. Autorzy badania Felip 2025 nie przeprowadzili formalnego porównania statystycznego w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PBR SC + CTH i PBR IV + CTH, aczkolwiek zaznaczyli, że obserwowane wyniki są spójne z danymi modelowymi (Tabela 7).

Jak zaznaczyli autorzy nierandomizowanego badania Cohen 2025 obserwowane stężenia farmakokinetyczne PBR SC (Tabela 8) były zgodne z przewidywaniami opartymi na wcześniej opracowanych modelach.

Tabela 6.
Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki raportowane w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP

Punkt końcowy	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	GM [95% CI]	N	GM [95% CI]	GMR [96% CI][a]	Wartość p
$AUC_{0–6\ tyg}$ w cyklu 1.; µg/ml na dobę	245	1633,24 [1555,23; 1715,15]	126	1437,58 [1373,68; 1504,46]	1,14 [1,06; 1,22]	<0,0001
Stężenie minimalne (C_{trough}) w cyklu 3., µg /ml	202	39,23 [37,04; 41,55]	101	23,49 [21,61; 25,54]	1,67 [1,52; 1,84][b]	<0,0001

AUC (ang. *area under the serum concentration–time curve)* – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; GM – średnia geometryczna; GMR (ang. geometric mean ratio) – iloraz średniej geometrycznej.
Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6 mies.
a) Przyjęty próg dla hipotezy non-inferiority wynosił 0,8 dla dolnego przedziału ufności
b) GMR [96% CI]

Tabela 7.
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki raportowane w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC względem PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a]

Punkt końcowy	PBR SC		PBR IV		PBR SC vs PBR IV	
	N	GM (%CV)	N	GM (%CV)	Różnica GM (%)	Wartość p
Stężenie minimalne (C_{trough}) w cyklu 1., µg /ml	245	19,36 (52,2)	126	12,26 (50,8)	57,9	bd
Stężenie maksymalne (C_{max}) w cyklu 1., µg /ml	245	64,88 (44,0)	126	129,7 (20,8)	-50,0	bd
Stężenie maksymalne (C_{max}) w cyklu 3., µg /ml	202	98,96 (36,8)	101	148 (21,6)	-33,1	bd
$AUC_{0–6\ tyg}$ w cyklu 3.; µg/ml na dobę	202	2798 (35,5)	101	2122 (27,8)	31,9	bd
Stężenie minimalne (C_{trough}) w 6.tygodniu, µg /ml	245	19,36 (52,2)	126	20,02 (35,8)	-3,3	bd
Stężenie minimalne (C_{trough}) w stanie stacjonarnym, µg /ml	202	39,23 (43,3)	101	34,51 (35,2)	13,7	bd

a) Wartości modelowane.
AUC (ang. *area under the serum concentration–time curve)* – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; CV – współczynnik zmienności (ang. *Ccoefficient variation*); GM – średnia geometryczna

Tabela 8.
Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem leczonych PBR SC – wyniki badania Cohen 2025

Punkt końcowy	N	PBR SC		
		Średnia (SD)	Mediana (zakres)	GM (% CV)
Cykl 1.				
Maksymalne stężenie (C_{max})., µg /ml	44	35,3 (12,3)	34,1 (10,6–63,7)	33,0 (40,6)
Stężenie minimalne (C_{trough}., µg /ml	44	21,4 (6,75)	21,2 (9,73–40,5)	20,3 (34,2)
$AUC_{0–6\ tyg}$.; µg/ml na dobę	44	578 (186)	567 (192–979)	546 (36,7)
Czas do uzyskania maksymalnej koncentracji (Tmax), dni	44	5,48 (2,14)	5,00 (2,0–10,0)	5,11 (38,9)
Cykl 6.				
Maksymalne stężenie (C_{max})., µg /ml	44	81,7 (28,8)	80,7 (30,9–162)	76,5 (39,0)
Stężenie progowe (C_{trough}., µg /ml	44	53,6 (22,2)	54,6 (21,7–123)	49,0 (45,8)
$AUC_{0–6\ tyg}$.; µg/ml na dobę	44	1439 (528)	1446 (604–3050)	1343 (39,9)
Czas do uzyskania maksymalnej koncentracji (Tmax), dni	44	4,18 91,21)	4,00 (2–8,0)	4,02 (28,6)

AUC (ang. *area under the serum concentration–time curve)* – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; CV – współczynnik zmienności (ang. *Ccoefficient variation*); GM – średnia geometryczna

5.2. Skuteczność terapii

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE PACJENTÓW

W badaniu Felip 2025 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PBR SC + CTH i PBR IV + CTH względem przeżycia całkowitego (Tabela 9, Wykres 2), a mediana przeżycia całkowitego pacjentów nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

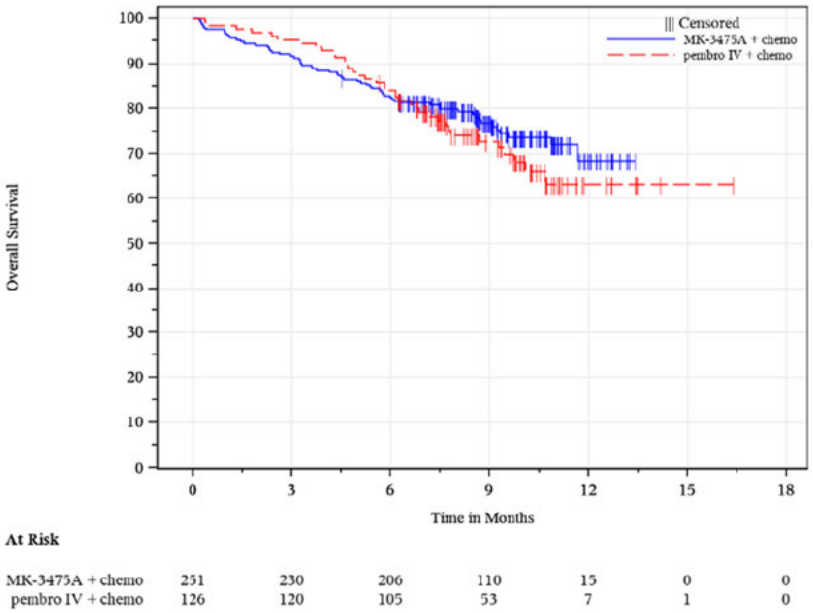
W badaniu Cohen 2025 również nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych PBR SC (Tabela 10, Wykres 2).

Tabela 9.
Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a] – wyniki badania Felip 2025

Mediana okresu obserwacji	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
9,6 mies.	251	NR [NR; NR]	126	NR [NR; NR]	0,81 [0,53; 1,22]	bd
bd[b]	251	NR [15,0; NR]	126	16,8 mies. [13,8; NR]	0,86 [0,61; 1,23]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR dotyczącego PBR SC.
b) Podano informację, że obserwacja objęła dodatkowe 4 miesiące w porównaniu do wcześniejszej analizy

Wykres 1.
Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a]



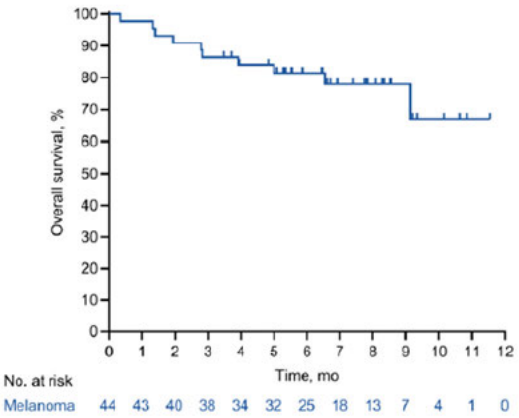
a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR dotyczącego PBR SC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6 mies.

Tabela 10.
Przeżycie całkowite pacjentów (OS) z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem leczonych PBR SC w badaniu Cohen 2025

Mediana okresu leczenia[a]	PBR SC	
	N	Mediana [95% CI]
4,9 mies.	44	NR [bd; bd]

a) Brak danych dotyczących mediany okresu obserwacji
NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Wykres 2.
Przeżycie całkowite pacjentów (OS) u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem leczonych PBR SC wyniki badania Cohen 2025



Źródło grafiki: publikacja Cohen 2025. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 mies.

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY

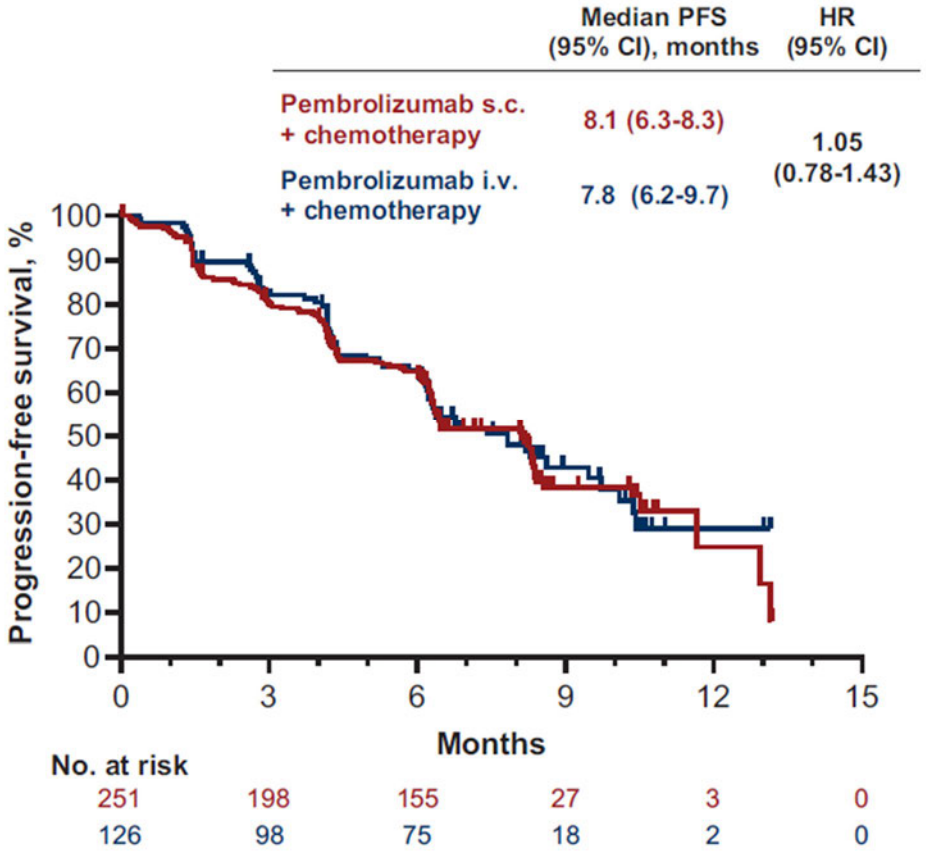
W badaniu Felip 2025 w obu grupach uzyskano zbliżone mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, wynoszące około 8-miesięcy. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia progresji choroby (Tabela 11, Wykres 3).

Autorzy badania Felip 2025 przeprowadzili analizę warstwową dla przeżycia wolnego od progresji choroby uwzględniającą m.in. typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) czy poziom ekspresji PD-L1 (<50% vs ≥50%, <1% vs 1-49% vs ≥50%). Jak zaznaczono w publikacji źródłowej badania Felip 2025 [10] wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby uzyskane w wyodrębnionych grupach nie różniły się od siebie.

Tabela 11.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Mediana okresu obserwacji	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
9,6 mies.	251	8,1 mies. [6,3; 8,3]	126	7,8 mies. [6,2; 9,7]	1,05 [0,78; 1,43]	bd

Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025



Źródło grafiki: publikacja Felip 2025. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6. mies.

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE ORAZ CZAS JEJ TRWANIA

W badaniu Felip 2025 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem PBR SC + CTH i PBR IV + CTH odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony w obu grupach (45% vs 42%), podobnie jak odsetek chorych z częściową odpowiedzią (42% vs 41%; Tabela 12).

Mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie był zbliżony w obu grupach (9,1 vs 8,0 mies.; Tabela 13, Wykres 4).

W badaniu Felip 2025 przeprowadzono analizę warstwową dla ogólnej odpowiedzi na leczenie uwzględniającą m.in. typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) oraz poziom ekspresji PD-L1 (<50% vs ≥50%, <1% vs 1-49% vs ≥50%). Jak zaznaczono w publikacji źródłowej badania Felip 2025 [10] wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie uzyskane w wyodrębnionych grupach nie różniły się od siebie.

Raportowany w badaniu Cohen 2025 odsetek pacjentów z czerniakiem stosujących PBR SC w monoterapii z ogólną odpowiedzią na leczenie wynosił 27%, wszystkie miały charakter odpowiedzi częściowych (Tabela 14).

Tabela 12.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	114/251 (45%)	53/126 (42%)	1,08 [0,84; 1,38]	0,03 [-0,07; 0,14]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	8/251 (3%)	2/126 (2%)	2,01 [0,43; 9,32]	0,02 [-0,01; 0,05]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	106/251 (42%)	51/126 (41%)	1,04 [0,81; 1,35]	0,02 [-0,09; 0,12]
Stabilizacja choroby (SD)	98/251 (39%)	58/126 (46%)	0,85 [0,66; 1,08]	-0,07 [-0,18; 0,04]
Progresja choroby (PD)	23/251 (9%)	11/126 (9%)	1,05 [0,53; 2,08]	0,004 [-0,06; 0,07]
Nie oceniono	2/251 (<1%)	1/126 (<1%)	ND	ND
Niepodlegające ocenie[a]	14/251 (6%)	3/126 (2%)	ND	ND

ND – nie dotyczy.
a) Dane dostępne, które nie podlegały ocenie.

Tabela 13.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Mediana okresu obserwacji	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
9,6 mies.	114	9,1 mies. [6,9; NR]	53	8,0 mies. [7,4; NR]

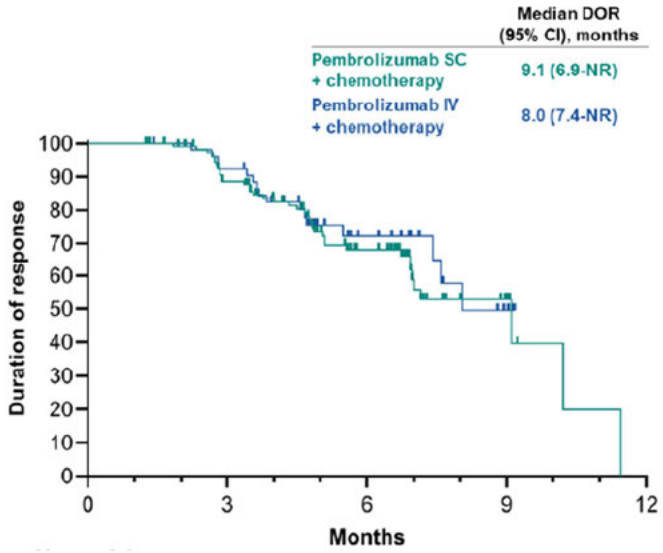
NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem stosujących PBR SC – wyniki badania Cohen 2025[a]

Punkt końcowy	PBR SC
	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	12/44 (27%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/44 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/44 (27%)
Stabilizacja choroby (SD)	13/44 (30%)
Progresja choroby (PD)	15/44 (34%)
Nie oceniono	4/44 (9%)
Niepodlegające ocenie[b]	0/44 (0%)

a) Ocena niezależnej komisji.
b) Dane niewystarczające do oceny odpowiedzi na leczenie. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 mies.

Wykres 4.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025



Źródło grafiki: publikacja Felip 2025. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6. mies.

5.3. Zaprzestanie terapii

W badaniu Felip 2025 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie do zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, które wystąpiło u 46% pacjentów leczonych schematem z PBR SC + CTH oraz u 52% chorych stosujących schemat PBR IV + CTH. W obu grupach najczęstszą przyczyną była progresja choroby (24% vs 33%), a kolejną – zdarzenia niepożądane (14% vs 13%). (Tabela 15).

Tabela 15.
Zaprzestanie terapii dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Przyczyna zaprzestania	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaprzestanie leczenie niezależnie od przyczyny	116/251 (46%)	66/126 (52%)	0,88 [0,71; 1,09]	-0,06 [-0,17; 0,05]
AE	36/251 (14%)	16/126 (13%)	1,13 [0,65; 1,96]	0,02 [-0,06; 0,09]
Klinicznie potwierdzona progresja choroby[a]	10/251 (4%)	3/126 (2%)	1,67 [0,47; 5,97]	0,02 [-0,02; 0,05]
Decyzja lekarza	1/251 (<1%)	0/126 (0%)	ND	ND
Progresja choroby[a]	61/251 (24%)	41/126 (33%)	0,75 [0,54; 1,04]	-0,08 [-0,18; 0,02]
Wycofanie zgody przez pacjenta	8/251 (3%)	3/126 (2%)	ND	ND
Utrata w okresie obserwacji	0/251 (0%)	2/126 (2%)	0,10 [0,005; 2,08]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Naruszenie protokołu badania	0/251 (%)	1/126 (1%)	ND	ND

ND – nie dotyczy
Mediana okresu obserwacji wynosiła: 9,6 mies.
a) W badaniu Felip 2025 nie przedstawiono definicji klinicznie potwierdzonej progresji choroby oraz progresji choroby.

5.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu Felip 2025 czas ekspozycji na leczenie schematami z zastosowaniem podskórnego oraz dożylnego PBR był zbliżony. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 6,87 i 6,21 mies. dla grupy PBR SC + CTH i PBR IV + CTH, a mediana cykli leczenia wyniosła 5 w obu grupach; Aneks D.1.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PBR SC + CTH i PBR IV + CTH odnośnie do ogólnego profilu bezpieczeństwa, w tym zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *Treatment emergent adverse events*), TEAE 3–5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *Serious adverse events*) uznanych za związane z leczeniem (Tabela 16).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE; ang. *treatment-related adverse events)* w badaniu Felip 2025 było istotnie statystycznie niższe wśród pacjentów leczonych PBR SC + CTH w porównaniu z grupą otrzymującą PBR IV + CTH, niemniej wynik jest bardzo blisko granicy istotności statystycznej (górny przedział ufności = 0,99; Tabela 16).

Najczęściej występującymi TRAE 3–5. stopnia w grupie stosującej PBR w postaci podskórnej były neutropenia (22%), niedokrwistość (17%) i trombocytopenia (10%). W grupie leczonej dożylnym PBR również najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, przy czym były to niedokrwistość (21%), neutropenia (18%) i leukopenia (9%). Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między grupami odnośnie do szczegółowych zdarzeń niepożądanych (Tabela 17).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie SAE. W obu grupach badania Felip 2025 najczęstszym SAE uznanym za związany z leczeniem było zakażenie płuc (10%). Jak zaznaczyli autorzy badania Felip 2025 podczas stosowania schematu leczenia z PBR SC nie zaobserwowano żadnych nowych i nieznanych względem PBR IV zdarzeń niepożądanych (Tabela 19).

Reakcje po wstrzyknięciu podskórnym PBR raportowane w badaniu Felip 2025 były rzadkie (2%) i miały łagodny charakter (wszystkie o nasileniu 1.stopnia; Tabela 19).

Żadnych nowych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano również w badaniu Cohen 2025, w ramach którego uwzględniono pacjentów z czerniakiem leczonych monoterapią PBR SC. U odpowiednio 16% i 2% pacjentów z badania Cohen 2025 wystąpiły TEAE 3–5. stopnia i TRAE 3–5. stopnia. Reakcje związane z podaniem leku wystąpiły u 20% leczonych PBR SC, ale jak zaznaczyli autorzy badania były to wyłącznie zdarzenia o nasileniu stopnia 1. (Tabela 20).

Tabela 16.
Zdarzenia niepożądane dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
TEAE niezależnie od stopnia nasilenia	249/251 (99%)	123/126 (98%)	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,04]
TRAE niezależnie od stopnia nasilenia	226/251 (90%)	121/126 (96%)	**0,94 [0,89; 0,99]**	**NNT = 17 [10; 105]**
TRAE stopnia 3–5	118/251 (47%)	60/126 (48%)	0,99 [0,79; 1,24]	-0,01 [-0,11; 0,10]
SAE uznane za związane z leczeniem	53/251 (21%)	25/126 (20%)	1,06 [0,70; 1,63]	0,01 [-0,07; 0,10]
TEAE prowadzące do zgonu	26/251 (10%)	12/126 (10%)	1,09 [0,57; 2,08]	0,01 [-0,06; 0,07]
Przerwanie jakiegokolwiek leczenia z powodu TRAE	44/251 (18%)	19/126 (15%)	1,16 [0,71; 1,90]	0,02 [-0,05; 0,10]
Przerwanie leczenia pembrolizumabem	21/251 (8%)	11/126 (9%)	0,96 [0,48; 1,92]	-0,004 [-0,06; 0,06]
Przerwanie leczenia chemioterapią	38/251 (15%)	15/126 (12%)	1,27 [0,73; 2,22]	0,03 [-0,04; 0,10]

Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6 mies.

Tabela 17.
TRAE 3–5. stopnia dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedokrwistość	42/251 (17%)	27/126 (21%)	0,78 [0,51; 1,20]	-0,05 [-0,13; 0,04]
Neutropenia	54/251 (22%)	22/126 (18%)	1,23 [0,79; 1,93]	0,04 [-0,04; 0,12]
Trombocytopenia	25/251 (10%)	6/126 (5%)	2,09 [0,88; 4,97]	0,05 [-0,001; 0,10]
Leukopenia	20/251 (8%)	11/126 (9%)	0,91 [0,45; 1,85	-0,01 [-0,07; 0,05]
Nudności	3/251 (1%)	1/126 (<1%)	1,51 [0,16; 14,33]	0,004 [-0,02; 0,02]
Zwiększone stężenie AST	1/251 (<1%)	3/126 (<2%)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zmęczenie	2/251 (<1%)	2/126 (2%)	0,50 [0,07; 3,52]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zwiększone stężenie ALT	3/251 (1%)	1/126 (<1%)	1,51 [0,16; 14,33]	0,004 [-0,02; 0,02]
Świąd	0/251 (0%)	1/126 (<1%)	0,17 [0,01; 4,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wysypka	2/251 (<1%)	1/126 (<1%)	1,004 [0,09; 10,97]	0,00003 [-0,02; 0,02]
Biegunka	2/251 (<1%)	1/126 (<1%)	1,004 [0,09; 10,97]	0,00003 [-0,02; 0,02]
Zmniejszona liczba limfocytów	9/251 (4%)	4/126 (3%)	1,13 [0,35; 3,60]	0,004 [-0,03; 0,04]
Zaparcia	0/251 (0%)	1/126 (<1%)	0,17 [0,01; 4,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wymioty	0/251 (0%)	1/126 (<1%)	0,17 [0,01; 4,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Astenia	3/251 (1%)	2/126 (2%)	0,75 [0,13; 4,45]	-0,004 [-0,03; 0,02]
Zmniejszony apetyt	1/251 (<1%)	3/126 (<2%)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Neuropatia obwodowa	1/251 (<1%)	0/126 (0%)	1,51 [0,06; 36,85]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zwiększone stężenie gamma-glutamyltransferazy	2/251 (<1%)	2/126 (2%)	0,50 [0,07; 3,52]	-0,01 [-0,03; 0,02]

Tabela 18.
Reakcje związane z podaniem PBR SC + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH
	n/N (%)
Reakcje związane z podaniem[a]	6/251 (2%)

a) Wszystkie reakcje związane z podaniem były stopnia 1.

Tabela 19.
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a] – wyniki badania Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zakażenie płuc	25/251 (10%)	13/126 (10%)	0,97 [0,51; 1,82]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Zakażenie płuc uznane za związane z leczeniem[b]	5/251 (2%)	2/126 (2%)	1,25 [0,25; 6,38]	0,004 [-0,02; 0,03]
Gorączka neutropeniczna	10/251 (4%)	2/126 (2%)	2,51 [0,56; 11,28]	0,02 [-0,01; 0,06]
Gorączka neutropeniczna uznana za związaną z leczeniem[b]	9/251 (4%)	2/126 (2%)	2,26 [0,50; 10,30]	0,02 [-0,01; 0,05]
Trombocytopenia	10/251 (4%)	3/126 (2%)	1,67 [0,47; 5,97]	0,02 [-0,02; 0,05]
Trombocytopenia uznana za związaną z leczeniem[b]	10/251 (4%)	3/126 (2%)	1,67 [0,47; 5,97]	0,02 [-0,02; 0,05]
Neutropenia	7/251 (3%)	2/126 (2%)	1,76 [0,37; 8,33]	0,01 [-0,02; 0,04]
Neutropenia uznana za związaną z leczeniem[b]	7/251 (3%)	2/126 (2%)	1,76 [0,37; 8,33]	0,01 [-0,02; 0,04]
Niedokrwistość	3/251 (1%)	6/126 (5%)	**0,25 [0,06; 0,99]**	-0,04 [-0,08; 0,004]
Niedokrwistość uznana za związaną z leczeniem[b]	3/251 (1%)	5/126 (4%)	0,30 [0,07; 1,24]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Zatorowość płucna	2/251 (<1%)	3/126 (2%)	0,33 [0,06; 1,98]	-0,02 [-0,04; 0,01]

a) Występujące u co najmniej 2% pacjentów w jednej z porównywanych grup.
b) Zdarzenie uznawane było za związane z leczeniem wg oceny badacza.

Tabela 20.
Zdarzenia niepożądane u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem stosujących PBR SC – wyniki badania Cohen 2025

Punkt końcowy	PBR SC
	n/N (%)
TEAE niezależnie od stopnia nasilenia	42/44 (95%)
TEAE stopnia 3–5	7/44 (16%)
TRAE niezależnie od stopnia nasilenia	24/44 (55%)
TRAE stopnia 3–5	1/44 (2%)
SAE uznane za związane z leczeniem	1/44 (2%)
TEAE prowadzące do zgonu	2/44 (5%)
Reakcje związane z podaniem	9/44 (20%)

5.5. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu Felip 2025 oceniono z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Ocenę przeprowadzono w 24. tygodniu leczenia.

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematem PBR SC + CTH i PBR IV + CTH odnośnie do średniej zmiany w globalnej ocenie stanu zdrowia i w zakresie 2 przedstawionych domen funkcjonalnych (funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania w rolach) mierzonych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 jak i w zakresie ogólnej oceny jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D-5L (Tabela 21).

Tabela 21.
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 24. tygodniu leczenia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP

Domena	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	LSM [95% CI][a]	N	LSM [95% CI][a]	Różnica LSM [95% CI]	Wartość p
EORTC QLQ-C30						
Globalna ocena stanu zdrowia[b]	167	2,12 [-0,87; 5,11]	82	-1,67 [-5,60; 2,26]	3,79 [-0,61; 8,19]	0,0908
Funkcjonowanie fizyczne[c]	167	-0,88 [-3,61; 1,85]	82	-3,28 [-6,94; 0,38]	2,40 [-1,86; 6,66]	0,2675
Funkcjonowanie w rolach[c]	167	-4,53 [-8,34; -0,71]	82	-4,83 [-10,00; 0,34]	0,30 [-5,74; 6,34]	0,9223
EQ-5D-5L						
EQ-5D-5L[b]	167	1,43 [-1,22 ; 4,09]	80	-0,55 [-4,07; 2,96]	1,99 [-2,00; 5,97]	0,3275

a) Różnica względem rozpoczęcia leczenia.
b) Wynik dodatni oznacza poprawę.
c) Wynik ujemny oznacza poprawę.

5.6. Preferencje i satysfakcja pacjentów

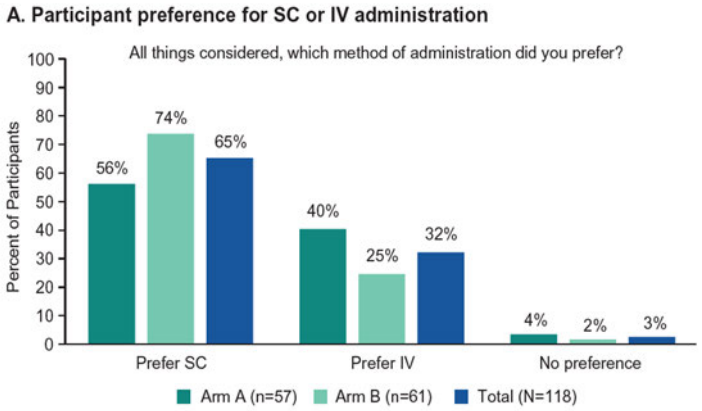
Spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu Casarini 2025 ponad 2/3 (68%) zdecydowało się kontynuować leczenie z zastosowaniem PBR SC. Pozostali pacjenci (32%) kontynuowali leczenie z zastosowaniem PBR IV (Tabela 22).

W przypadku pytania o preferowaną formę podania PBR 65% wybrało PBR SC, a 32% PBR IV (Wykres 5, Tabela 23). Najczęstszą wskazywaną przyczyną preferencji PBR SC w porównaniu z PBR IV był krótszy czas podania leku (64%) oraz bardziej komfortowe odczucia związane z podaniem leku (62%; Wykres 6, Tabela 24). Z kolei w grupie pacjentów preferujących dożylne podanie PBR najczęściej wskazywano na bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku (76%) i mniejszy stres emocjonalny związany z podaniem leku (50%; Wykres 7; Tabela 25). Podanie podskórne PBR było uznawane za bardzo satysfakcjonujące przez 64% pacjentów, a podanie dożylne PBR przez 54% uczestników badania Casarini 2025 (Wykres 8, Tabela 26).

PBR SC był preferowany względem PBR IV przez 66% osób należących do personelu medycznego uczestniczących w badaniu Casarini 2025. Formę dożylną PBR względem podskórnej preferowało jedynie 16% personelu medycznego (Wykres 9, Tabela 27). Wśród argumentów za wyborem danej opcji personel medyczny wskazywał łatwość podania i czas trwania podania leku, przy czym w przypadku PBR SC na obie przyczyny wskazało po 95% osób, a w przypadku PBR IV 89% i 56% odpowiednio (Wykres 10, Tabela 28).

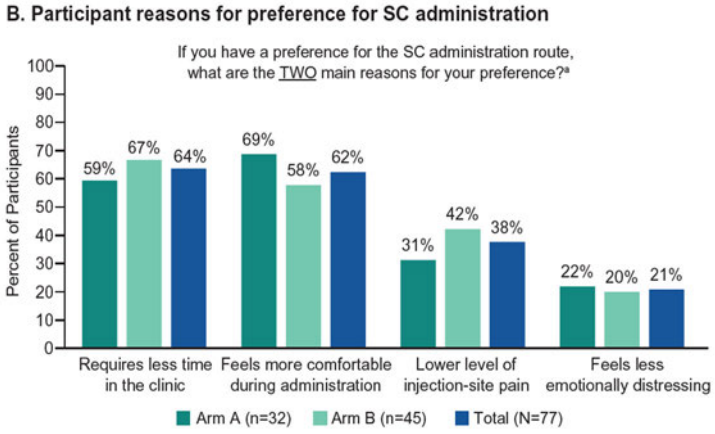
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były porównywalne w obu grupach przed i po zmianie formy podania PBR. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia PBR SC występowały u zbliżonego odsetka pacjentów w porównywanych grupach (13% vs 16%) niezależnie od kolejności podawania leku (Tabela 29). Wyniki badania Casarini 2025 w zakresie bezpieczeństwa były spójne z wynikami raportowanymi w badaniu rejestracyjnym dla PBR SC (Felip 2025) przedstawionymi w Rozdz.5.4.

Wykres 5
Preferencje pacjentów odnośnie formy podania leku dla porównania PBR SC względem PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025



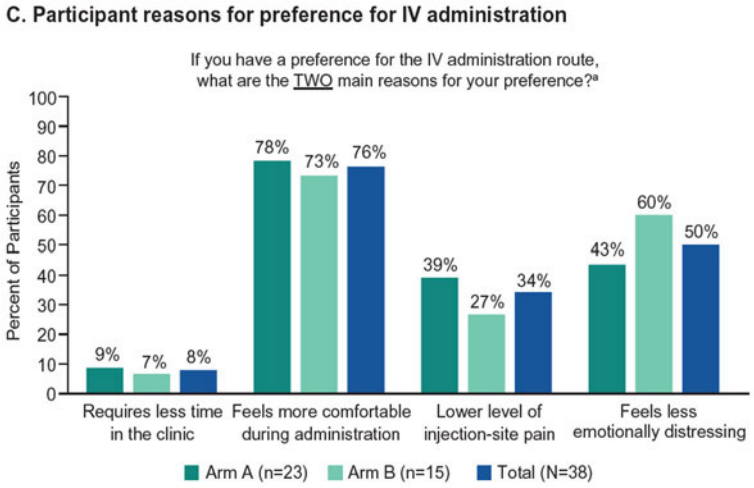
Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025

Wykres 6.
Przyczyny preferowania PBR SC względem PBR IV przez pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025



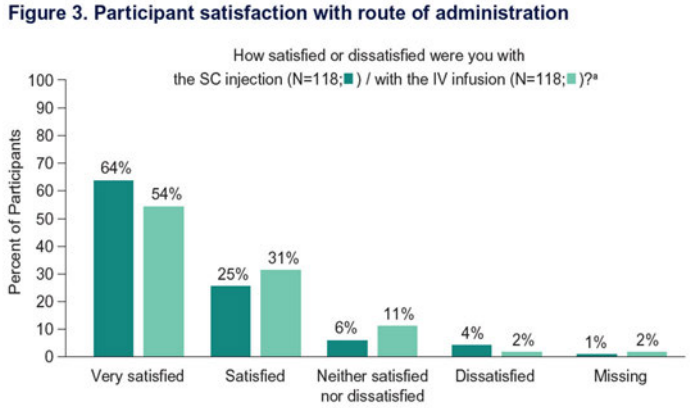
Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025

Wykres 7.
Przyczyny preferowania PBR IV względem PBR SC przez pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025



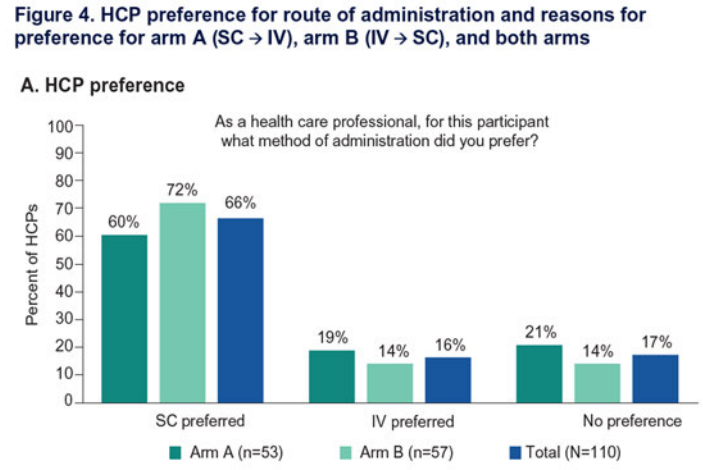
Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025

Wykres 8.
Poziom satysfakcji ze stosowania PBR SC i PBR IV wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025



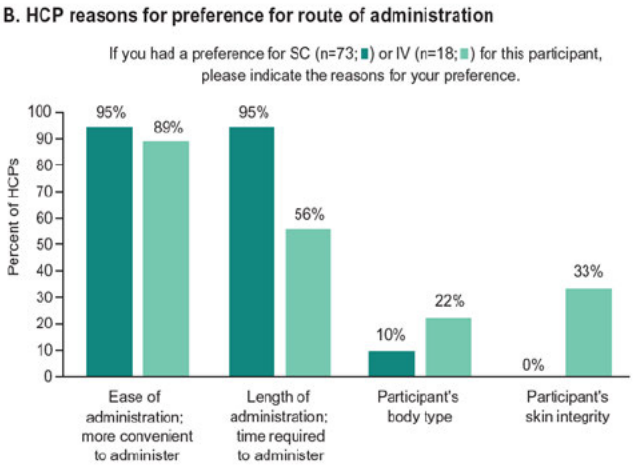
Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025

Wykres 9.
Preferencja odnośnie formy podania PBR wśród personelu medycznego zajmującego się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025



Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025

Wykres 10.
Przyczyny preferowania PBR SC lub PBR IV przez personel medyczny zajmujący się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025



Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025.

Tabela 22.
Odsetek pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki, którzy zdecydowali się kontynuować stosowanie PBR SC lub PBR IV – wyniki badania Casarini 2025

Punkt końcowy		n/N (%)
Kontynuacja leczenia z zastosowaniem	PBR SC	100/147 (68%)
	PBR IV	47/147 (32%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.

Tabela 23.
Preferencje pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki względem formy podania PBR – wyniki badania Casarini 2025

Odpowiedź na pytanie: „którą formę podania PBR preferuję?)	Grupa A (PBR SC→PBR IV)	Grupa B (PBR IV →PBR SC)	Wszyscy pacjenci (A + B)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
PBR SC	32/57 (56%)	45/61 (74%)	77/118 (65%)
PBR IV	23/57 (40%)	15/61 (25%)	38/118 (32%)
Nie mam preferencji	2/57 (4%)	1/61 (2%)	3/118 (3%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.

Tabela 24.
Przyczyny preferowania PBR SC względem PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025

Przyczyna preferowania PBR SC	Grupa A (PBR SC→PBR IV)	Grupa B (PBR IV →PBR SC)	Wszyscy pacjenci (A + B)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Krótszy czas pozostawania w placówce medycznej	19/32 (59%)	30/45 (67%)	49/77 (64%)
Bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku	22/32 (69%)	26/45 (58%)	48/77 (62%)
Niższy poziom bólu podczas podania leku	10/32 (31%)	19/45 (42%)	29/77 (38%)

Przyczyna preferowania PBR SC	Grupa A (PBR SC→PBR IV)	Grupa B (PBR IV →PBR SC)	Wszyscy pacjenci (A + B)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Niższy poziom stresu emocjonalnego podczas podania leku	7/32 (22%)	9/45 (20%)	16/77 (21%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.
a) Każdy z pacjentów był proszony o podanie dwóch głównych przyczyn preferencji.

Tabela 25.
Przyczyny preferowania PBR IV względem PBR SC u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025

Przyczyna preferowania PBR SC	Grupa A (PBR SC→PBR IV)	Grupa B (PBR IV →PBR SC)	Wszyscy pacjenci (A + B)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Krótszy czas pozostawania w placówce medycznej	2/23 (9%)	1/15 (7%)	3/38 (8%)
Bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku	18/23 (78%)	11/15 (73%)	29/38 (76%)
Niższy poziom bólu podczas podania leku	9/23 (39%)	4/15 (27%)	13/38 (34%)
Niższy poziom stresu emocjonalnego podczas podania leku	10/23 (43%)	9/15 (60%)	19/38 (50%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.
a) Każdy z pacjentów był proszony o podanie dwóch głównych przyczyn preferencji.

Tabela 26.
Poziom satysfakcji ze stosowania PBR SC i PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025

Poziom satysfakcji Odpowiedź na pytanie: „Jak bardzo jesteś usatysfakcjonowany lub nieusatysfakcjonowany z otrzymywanej formy leczenia PBR?	Forma podania PBR	
	PBR SC	PBR IV
Bardzo satysfakcjonujący	75/118 (64%)	64/118 (54%)
Satysfakcjonujący	30/118 (25%)	37/118 (31%)
Anie nie satysfakcjonujący ani niesatysfakcjonujący	7/118 (6%)	13/118 (11%)
Niesatysfakcjonujący	5/118 (4%)	2/118 (2%)
Brak odpowiedzi	1/118 (1%)	2/118 (2%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.

Tabela 27.
Preferencja formy podania PBR w badaniu Casarini 2025 przez personel medyczny zajmujący się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki

Odpowiedź na pytanie: „którą formę podania PBR preferuję?)	Grupa A (PBR SC→PBR IV)	Grupa B (PBR IV →PBR SC)	Wszyscy pacjenci (A + B)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
PBR SC	32/53 (60%)	41/57 (72%)	73/110 (66%)
PBR IV	10/53 (19%)	8/57 (14%)	18/110 (16%)
Nie mam preferencji	11/53 (21%)	8/57 (14%)	19/110 (17%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.

Tabela 28.
Przyczyny preferowania stosowania PBR SC lub PBR IV przez personel medyczny zajmujący się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025

Przyczyna preferowania określonej formy podania leku	Forma podania PBR	
	PBR SC	PBR SC
Łatwość podania/ Wygodniejsze podanie	69/73 (95%)	16/18 (89%)
Czas podania/Czas wymagany do podania	69/73 (95%)	10/18 (56%)
Typ budowy ciała pacjenta	7/73 (10%)	4/18 (22%)
Integralność skóry pacjenta	0/73 (0%)	6/18 (33%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane TRAE raportowane u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025

Punkt końcowy	Grupa A (PBR SC→PBR IV)		Grupa B (PBR IV →PBR SC)	
	Cykl 1–3, n/N (%)	Cykl 4–6, n/N (%)	Cykl 1–3, n/N (%)	Cykl 4–6, n/N (%)
TRAE	40/71 (56%)	21/65 (32%)	36/76 (47%)	42/70 (60%)
TRAE stopnia 3–5.	1/71 (1%)	2/65 (3%)	5/76 (7%)	3/70 (3%)
Ciężkie TRAE	1/71 (1%)	1/65 (2%)	2/76 (3%)	2/70 (3%)
Zgon	0/71 (0%)	0/65 (0%)	0/76 (0%)	0/70 (0%)
Zaprzestanie leczenia	1/71 (1%)	1/65 (2%)	1/76 (1%)	1/70 (1%)
Zaprzestanie leczenia z powodu ciężkich TRAE	1/71 (1%)	1/65 (2%)	0/76 (0%)	1/70 (1%)
Reakcje związane z podaniem podskórnym	9/71 (13%)	ND	ND	11/70 (16%)

ND – nie dotyczy;
Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Casarini 2025.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii PBR. W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

Ponadto w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano również analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych dla ww. opcji terapeutycznych oraz częstości raportowanych działań niepożądanych w bazach danych prowadzonych przez EMA, FDA i WHO

6.1. Alerty bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa wyłącznie dla PBR SC. W dostępnym na stronie EMA planie zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*; RMP) uwzględniającym już dane kliniczne dla PBR SC odnaleziono informację o braku zmian w profilu ryzyka względem PBR IV [23].

W charakterystyce produktu leczniczego Keytruda wskazano, że profil bezpieczeństwa PBR w podaniu podskórnym był na ogół zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa PBR podawanego dożylnie, a dodatkowo występującym zdarzeniem niepożądanym jest reakcja w miejscu wstrzyknięcia [5].

Pozostałe, przedstawione poniżej informacje pochodzą ze źródeł i dokumentów opublikowanych przed 2025 rokiem, a więc przed datą rejestracji PBR SC (rejestracja FDA nastąpiła we wrześniu, a rejestracja EMA w listopadzie 2025 roku). Odnoszą się one zatem do PBR IV.

Na stronie URPL odnaleziono komunikaty o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL oraz ulotki produktu leczniczego, dotyczące celiakii, niewydolności trzustki, zapalenia naczyń i zespołu Sjögrena [24–26].

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2017 roku o raportowanych odrzuceniach przeszczepu u pacjentów leczonych pembrolizumabem [27].

Komunikaty dotyczące PBR opublikowane na stronach EMA i FDA dotyczą m.in. występowania twardziny, celiakii, zespołu rozpadu guza i mikroangiopatii. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących pembrolizumabu

Data	Treść komunikatu	Ref.
	URPL	
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[26]
Styczeń 2021	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania zapalenia naczyń	[24]
Październik 2020	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania zespołu Sjögrena	[25]
	EMA	
Maj 2025, marzec 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR i TIS	[28, 29]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[30]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[31, 32]
	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	
Sierpień 2023, maj 2023	Sygnały o występowaniu zespołu przesiąkania włośniczek	[33, 34]
	FDA	
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rogowiakiem kolczystokomórkowym	[35]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[36]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu martwiczym zapaleniem powięzi	[37]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[38]

6.2. Raporty EMA (EudraVigilance), WHO (VigiAccess)/ i FDA (FAERS)

Dane dotyczące liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych pembrolizumabu zebrane w bazach EMA (EudraVigilance), WHO (VigiAccess) i FDA (FAERS) przedstawiono poniżej (Tabela 31, Tabela 33). Należy zaznaczyć, że dane z baz EudraVigilance i VigiAcces nie różnicują danych dla PBR SC i PBR IV. W przypadku bazy FAERS przedstawiono odrębnie dane dla PBR (brak informacji o formie podania) i PBR SC.

Tabela 31.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [39]

Interwencja	Liczba zdarzeń
PEMBROLIZUMAB	77 480

Tabela 32.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu raportowanych przez WHO [40]

Zdarzenie niepożądane	PEMBROLIZUMAB
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	**2009**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6658
Zaburzenia serca	4673
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	115
Zaburzenia słuchu i błędnika	372
Zaburzenia endokrynologiczne	10 209
Zaburzenia wzroku/oka	1990
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17 267
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	27 607
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6240
Zaburzenia układu immunologicznego	2435
Infekcje i infestacje	9328
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	19 561
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	11 601
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7246
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8061
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16 093
Zaburzenia układu nerwowego	9950
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	29
Problemy z produktem	574
Zaburzenia psychiczne	2803
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5407
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	587
Zaburzenia układu oddechowego	14 440
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 503
Okoliczności społeczne	721
Procedury chirurgiczne i medyczne	4997
Zaburzenia naczyniowe	4075

Tabela 33.
Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu na podstawie danych FDA (FAERS) [41]

Zdarzenia	PEMBROLIZUMAB (2013-)	PEMBROLIZUMAB w formie do podania podskórnego
AE ogółem	87 339	2
AE uznane jako ciężkie (w tym zgony)	76 312	1
Zgony	16 140	0

7. Wnioski

Pembrolizumab to zarejestrowany od dawna i dobrze znany lek stosowany w wielu wskazaniach onkologicznych, będący skuteczną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej. W Polsce lek jest stosowany u dużej grupy pacjentów – w roku 2024 pembrolizumabem leczonych było w Polsce ponad 9,5 tys. chorych.

Wyniki badania będącego podstawą rejestracji przez EMA formy podskórnej pembrolizumabu we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych pembrolizumabu w dożylnej formie podania (Felip 2025) potwierdziły hipotezę *non-inferiority* i tym samy pozwoliły wnioskować, że PBR SC jest nie gorszy niż PBR IV w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących profilu farmakokinetycznego. Ponadto w świetle wyników ww. badania, obie formy cechują się zbliżoną skutecznością kliniczną wyrażoną przeżyciem całkowitym pacjentów, przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie.

PBR SC charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do PBR IV. Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy dwoma formami podania PBR odnośnie TEAE, w tym TEAE 3–5.stopnia, a także SAE. Reakcje związane iniekcją podskórną wystąpiły jedynie u około 2% pacjentów z badania Felip 2025. Raportowane reakcje związane z podaniem podskórnymi miały łagodny, nieistotny klinicznie charakter. Akceptowalny profil bezpieczeństwa, bez nowych i nieznanych zdarzeń niepożądanych raportowano również w badaniu nierandomizowanym Cohen 2025 dotyczącym PBR SC stosowanym w monoterapii u pacjentów z czerniakiem.

W badaniu Felip 2025 wykazano, że obie formy podania PBR mają podobny wpływ na jakość życia pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ocenianych kwestionariuszami EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L domen jakości życia pacjentów.

Terapia z zastosowaniem PBR SC stanowiła bardziej preferowaną od PBR IV formę leczenia zarówno przez pacjentów jak i przez personel medyczny. Ponadto pacjenci odczuwali wyższy poziom satysfakcji z leczenia PBR SC w porównaniu z leczeniem PBR IV. Ponad 2/3 chorych zdecydowało się kontynuować leczenie z zastosowaniem PBR SC., podczas gdy pozostali (ok. 1/3) wybrali PBR IV.

W raporcie EPAR EMA dotyczącym oceny PBR SC podano informację, że w oparciu o dane historyczne nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce PBR między różnymi nowotworami, zatem wnioski z badania Felip 2025 mogą być ekstrapolowane i zastosowane do wszystkich pozostałych wskazań PBR [7].

8. Ograniczenia

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

1. Badanie randomizowane Felip 2025 miało charakter otwarty, ale należy zaznaczyć, że pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były parametry farmakokinetyczne, a więc obiektywne do oceny, na które wiedza o otrzymywanej formie podania leku nie ma wpływu. Podobnie, brak zaślepienia nie ma wpływu na takie punkty końcowe jak przeżycie całkowite pacjentów i przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto autorzy raportu EPAR EMA oceniającego PBR SC wprost uznali, że metodyka badania Felip 2025, w tym otwarty charakter, były odpowiednie [7]. Co więcej, w niedawno prowadzonych procesach refundacyjnych dotyczących nowych form podania leków (np. Tecentriq i Ocrevus), które są obecnie finansowane również bazowano na wnioskach z badań klinicznych bez zaślepienia [42, 43].
2. W badaniu randomizowanym Felip 2025 leczenie PBR SC lub PBR IV stosowano przez maksymalnie 18 cykli (około 24 miesiące). W ChPL dla produktu leczniczego Keytruda nie ma ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania PBR u pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP. Zgodnie z ChPL leczenie kontynuowane jest do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ze względu na to, że parametry farmakokinetyczne obu form PBR się nie różniły, a tym samym dostępność biologiczna obu form jest podobna efekty zdrowotne dotyczące formy dożylnej można ekstrapolować na formę podskórną. Należy zaznaczyć, że w raporcie EMA EPAR dla PBR SC nie wskazano aby ściśle zdefiniowany czas leczenia w ramach badania Felip 2025 stanowił ograniczenie dla procesu rejestracyjnego PBR SC [7].
3. Zgodnie z ChPL Keytruda PBR SC może być stosowany w dwóch schematach dawkowania tj. 790 mg co 6 tygodni i 395 mg co 3 tygodnie [5]. W badaniu rejestracyjnym Felip 2025 stosowano dawkę 790 mg co 6 tygodni. Należy zaznaczyć, że EMA w raporcie oceniającym PBR SC zawarła informację, że model farmakokinetyczny dla dawkowania 395 mg co 3 tygodnie jest zgodny z wynikami dotyczącymi parametrów farmakokinetycznych uzyskanych w badaniu Felip 2025 [7]. Ponadto w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania nierandomizowanego Cohen 2025 i badania randomizowanego Casarini 2025 uwzględniające dawkę 395 mg podawaną co 3 tygodnie, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo PBR SC uzyskane w badaniu Felip 2025. Wszystkie ww. badania były uwzględnione w procesie rejestracyjnym EMA [7].

4. Uwzględnione w niniejszej analizie badanie Felip 2025 obejmuje populację pacjentów z NDRP, a pacjenci z NDRP to największa populacja pacjentów leczonych obecnie PBR w Polsce – stanowi 44% wszystkich pacjentów leczonych tym lekiem w 2024 roku. Ponadto w analizie przedstawiono dane z badania Cohen 2025 dotyczące farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa PBR SC stosowanego u pacjentów z czerniakiem (9% wszystkich pacjentów leczonych PBR w 2024 roku), a także badanie satysfakcji i preferencji pacjentów ze stosowania poszczególnych form podania PBR uwzględniających pacjentów z rakiem płuca, czerniakiem i rakiem nerki (doniesienie

konferencyjne Casarini 2025). Tu należy zaznaczyć, że dane z pełnotekstowej publikacji tego badania (**Casarini 2026** [44]) przedstawiono dodatkowo w odpowiedzi na pismo nr OTAD.4131.15.2026, OTAD.4131.16.2026, OTAD.4131.17.2026, OTAD.4131.18.2026, OTAD.4131.19.2026, OTAD.4131.20.2026, OTAD.4131.21.2026, OTAD.4131.22.2026, OTAD.4131.23.2026, OTAD.4131.24.2026 OTAD.4131.25.2026 dotyczącego dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego. Ponadto ww. piśmie opisano dodatkowo analizę **Song 2025** [45], która wykazała spójność parametrów farmakokinetycznych dwóch form podania pembrolizumabu w różnych typach nowotworów i różnych schematach leczenia Uzasadnia to stosowanie pembrolizumabu SC we wszystkich wskazaniach zatwierdzonych dla pembrolizumabu IV w monoterapii i leczeniu skojarzonym. Należy także zwrócić uwagę, że EMA oparła decyzję o rejestracji nowej formy podania PBR bazując przede wszystkim na opisanym wyżej badaniu Felip 2025. Dostępna baza dowodowa była wystarczająca dla autorów raportu EPAR EMA oceniającego nową formę podania leku do podjęcia decyzji o rejestracji formy podskórnej leku w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych formy dożylnej. W ww. raporcie zwrócono także uwagę, że brak badań dla każdego ze wskazań, w tym nowych wskazań PBR SC jest akceptowalny, gdyż mechanizm działania leku pozostaje niezmieniony w porównaniu z wcześniej zatwierdzoną dożylną formą podania [7].

5. W toku prac nad analizą nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych dotyczących PBR SC spełniających kryteria kwalifikacji. Należy jednak zaznaczyć, że dostępna jest publikacja de Cock 2025 opisująca badanie obserwacyjne, w ramach którego analizowano m.in. czas spędzony przez pacjenta w placówce medycznej czy też czas jaki personel medyczny poświęca pacjentowi w zależności od stosowania przez PBR SC i PBR IV [46]. Wyniki badania de Cock 2025 zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego [4]. Należy mieć na uwadze, że rejestracja podskórnej formy podania PBR nastąpiła relatywnie niedawno tj. odpowiednio we wrześniu (rejestracja FDA) i w listopadzie 2025 roku (rejestracja EMA). Ponadto PBR to bardzo dobrze znany lek, który w latach 2015–2025 stale poszerza zarejestrowane wskazania. Do tej pory opublikowano wiele badań efektywności rzeczywistej dla dożylnej formy PBR [47–51].

9. Dyskusja

PBR to zarejestrowany już w 2015 roku lek przeciwnowotworowy o bardzo dobrze poznanej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Polskie i zagraniczne towarzystwa onkologiczne wymieniają PBR jako lek zalecany w wielu nowotworach, a liczba wskazań, a także liczba pacjentów objętych tą formą terapii – stale rośnie.

Dotychczas na całym świecie, w tym także w Polsce w praktyce klinicznej stosowano dożylną formę podania PBR, która wymaga około 30-minutowego wlewu. Rosnąca liczba pacjentów ze wskazaniami do leczenia tą formą terapii stanowi zatem coraz większe wyzwanie organizacyjne dla systemów ochrony zdrowia. W 2025 roku EMA i FDA dopuściły do obrotu nową formę podania PBR tj. roztwór do iniekcji podskórnej (produktu leczniczego Keytruda®) we wskazaniach rejestracyjnych analogicznych dla wskazań produktu leczniczego Keytruda® w formie roztworu do infuzji dożylnej. Zastąpienie wlewu dożylnego, iniekcją podskórną, trwającą od 1 do 2 min., znaczenie skraca czas podania leku, a tym samym zmniejsza obciążenie personelu medycznego [8, 9]. W badaniu obserwacyjnym de Cock 2025 potwierdzono, iż w przypadku podskórnej formy leku czas podania i przebywania pacjenta w gabinecie był krótszy. Personel medyczny preferował formę podskórną. Po zakończeniu badania ok. ⅔ pacjentów mając do wyboru obie formy podawania - wybrało formę podskórną [46].

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy Felip 2025, w ramach którego porównywano bezpośrednio PBR SC z PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP w celu wykazania, że ekspozycja na działanie PBR SC jest nie gorsza (testowano hipotezę *non-inferiority*) niż w przypadku stosowania PBR IV. Obie formy podania PBR stosowane były w skojarzeniu z CTH. Poza wymienionym badaniem Felip 2025 zgodnie z kryteriami kwalifikacji do analizy klinicznej włączono również randomizowane badanie kliniczne Casarini 2025, w ramach którego oceniano preferencje i satysfakcję ze stosowania PBR SC i PBR IV u pacjentów z rakiem płuca, czerniakiem lub rakiem nerki oraz nierandomizowane badanie Cohen 2025, w którym stosowano monoterapię PBR SC u pacjentów z czerniakiem.

W badaniu Felip 2025 wykazano, że schemat PBR SC + CTH charakteryzuje się nie gorszym (*non-inferiority*) względem PBR IV + CTH profilem farmakokinetycznym, a więc forma podskórna jest co najmniej równoważna formie dożylnej. Jednocześnie, w obu grupach uzyskano porównywalne efekty zdrowotne wyrażone długością przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, a także odsetkiem odpowiedzi na leczenie [52].

Obie formy podania PBR nie różniły się profilem bezpieczeństwa. Reakcje związane z podaniem podskórnym wystąpiły u maksymalnie kilku procent pacjentów stosujących PBR SC i miały łagodny charakter. Pomiędzy porównywanymi formami podania PBR nie wykazano także różnic w zakresie immunogenności. Przeciwciała przeciw PBR wystąpiły jedynie u 3 pacjentów (1%) stosujących w ramach badania Felip 2025 leczenie PBR SC i 1 (<1%) stosującego leczenie PBR IV [7].

Przy porównaniu dwóch form podania leku przeciwnowotworowego bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na aspekty związane z jakością życia leczonych, ale także z preferencjami i satysfakcją pacjentów i personelu medycznego. W badaniu Felip 2025 wykazano podobny wpływ porównywanych form podania PBR na jakość życia pacjentów. Zgodnie z zaprezentowanymi w niniejszej analizie wynikami badania Casarini 2025 większość pacjentów tj. 65% jak i członków personelu medycznego (66%) preferuje PBR SC. Najczęstszym uzasadnieniem preferowania PBR SC względem PBR IV u pacjentów był krótszy czas pozostawania w placówce medycznej i bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku. Przedstawiciele personelu medycznego najczęściej wskazywali na łatwość podania podskórnej formy leku oraz krótszy czas jej podania.

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak dowodów klinicznych dotyczących PBR SC dla każdego ze wskazań, w których ta forma podania leku jest zarejestrowana. Niemniej przedstawione w niniejszej analizie badanie rejestracyjne Felip 2025 oraz badanie Cohen 2025 i Casarini 2025 uwzględniają często występujące w Polsce nowotwory, w tym raka płuca i czerniaka. W raporcie EMA oceniającym terapię PBR SC wskazano, iż w oparciu o dane historyczne nie stwierdza się różnic w farmakokinetyce PBR między różnymi nowotworami, stąd wnioski dotyczące farmakokinetyki dla konkretnego wskazania mają zastosowanie także dla innych wskazań. W ww. raporcie zwrócono także uwagę, że brak badań dla każdego ze wskazań, w tym nowych wskazań PBR SC jest akceptowalny, gdyż mechanizm działania leku pozostaje niezmieniony w porównaniu z wcześniej zatwierdzoną dożylną formą podania [7].

Podsumowując, korzyści z zastosowania PBR SC obejmują możliwość zachowania dotychczasowych bardzo dobrych efektów leczenia uzyskiwanych za pomocą dostępnej do tej pory dożylnej formy dobrze znanego leku, przy jednocześnie wyższej satysfakcji pacjentów i mniejszym obciążeniu systemu opieki zdrowotnej.

10. Zestawienie weryfikacyjne

Tabela 34.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

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

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [4]

Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja. Dostęp: 3.0.https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
2. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345.
3. (2025) Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240000930/U/D20240930Lj.pdf.
4. [redacted]
5. (2025) ChPL Keytruda (Pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
6. The Cochrane Collaboration. (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: https://training.cochrane.org/handbook/current.
7. EMA. (2025) Assessment report. Keytruda. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-x-0000248795-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Research C for DE and. (2025) FDA approves pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph for subcutaneous injection. *FDA*.
9. European Commission Approves Subcutaneous Administration of KEYTRUDA® (pembrolizumab) for All Adult Indications Approved in the European Union. Dostęp: https://www.merck.com/news/european-commission-approves-subcutaneous-administration-of-keytruda-pembrolizumab-for-all-adult-indications-approved-in-the-european-union/ (16.12.2025).
10. Felip E, Rojas CI, Schenker M, Kowalski DM, Casarini IA, Csöszi T, Şendur M a. N, Martins J, Calles Blanco A, Wang C-C, Wang M, Ramirez Fallas R a. L, Yoshioka H, Nair S, Song X, et al. (2025) Subcutaneous versus intravenous pembrolizumab, in combination with chemotherapy, for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III 3475A-D77 trial. *Ann Oncol* 36(7):775–785.
11. Felip E, Rojas CI, Schenker M, Kowalski DM, Casarini IA, Csoszi T, Sendur M a. N, Martins J, Blanco AC, Wang CC, Song X, Fallas RAR, Yoshioka H, Nair S, Wang M, et al. (2025) 8MO: Subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) pembrolizumab (Pembro) plus chemotherapy (CT) in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Phase III MK-3475A-D77 trial. *Journal of Thoracic Oncology* 20(3):S12–S13.
12. Merck Sharp & Dohme LLC. (2025) A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT05722015. clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05722015 (15.12.2025).
13. Merck Sharp & Dohme LLC. (2025) A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer NCT06212752. clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212752 (23.12.2025).
14. Clinical Study of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated with Hyaluronidase (MK-3475A) versus Intravenous Pembrolizumab, Given with Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2022-501506-36-00. Dostęp: https://ctis.eu/search/trial/2022-501506-36-00.html (15.12.2025).
15. Cohen GL, Coetzee C, Walton CA, Reig Torras Ò, Chul Cho B, McAdam G, Rojas CI, Medina Rodríguez L, Papai Z, Chan SW, Rapoport BL, Caglevic C, Yañez Weber P, Takahashi T, Kurata T, et al. (2025) Pharmacokinetics and bioavailability of pembrolizumab with berahyaluronidase alfa for subcutaneous administration in participants with advanced or metastatic solid tumors: The phase 1 study 3475A-C18. *Eur J Cancer* 230:115709.
16. Torras OR, Cohen G, Cho BC, Rojas C, Walton C, Medina L, Khanyile R, Papai Z, Lala M, Song G, Akala O, Coetzee C. (2025) Abstract CT036: Bioavailability of MK-3475A (pembrolizumab with berahyaluronidase alfa; “subcutaneous pembrolizumab”) in participants with advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Res* 85(8_Supplement_2):CT036.

17. Merck Sharp & Dohme LLC. (2024) A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Bioavailability of Pembrolizumab Via Subcutaneous Injection of MK-3475A, a Formulation of Pembrolizumab With MK-5180, in Participants With Advanced Solid Tumors. clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017012 (19.12.2025).
18. EUCTR 2020-002729-27. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002729-27 (19.12.2025).
19. Casarini IA, Kowalski DM, Caglevic C, Yayla SBK, Sumbul AT, Weber PEY, Castilla ANY, Bylicki O, Takagi T, McQuarrie K, Saraf S, Arunachalam A, Bhagwati N, Cohen GL. (2025) 3145P A phase II study of participant (pt)-reported preference for pembrolizumab (pembro) administered subcutaneously (SC) or intravenously (IV). *Annals of Oncology* 36:S677–S678.
20. Merck Sharp & Dohme LLC. (2025) A Phase 2 Study to Evaluate Patient Reported Preference for Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Over Intravenous Pembrolizumab Formulation in Participants With Multiple Tumor Types (MK-3475A-F11) NCT06099782. clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099782 (23.12.2025).
21. EU CT 2023-506017-22-00 Patient Preference Study of SC Pembrolizumab versus IV Pembrolizumab with hyaluronidase (MK-3475A) in multiple cancer types. Dostęp: https://ctis.eu/search/trial/2023-506017-22-00.html (23.12.2025).
22. FDA. (2025) Multi-disciplinary Review and Evaluation. Keytruda Qlex. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/761467Orig1,Orig2s000MultidisciplineR.pdf.
23. EMA. (2025) EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) - pembrolizumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/nl/media/28260 (8.1.2026).
24. URPL/EMA. (2021) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 23-26 November 2020 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf (19.1.2026).
25. URPL/EMA. (2020) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 28 September-1 October 2020 PRAC. Dostęp: 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 (19.1.2026).
26. URPL/EMA. (2024) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8–11 kwietnia 2024 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac_pl.pdf (19.1.2026).
27. MHRA. (2017) Nivolumab (Opdivo▼), pembrolizumab (Keytruda▼): reports of organ transplant rejection. Dostęp: https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection (19.1.2026).
28. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf (19.1.2026).
29. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for PRAC meeting on 07-10 April 2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-07-10-april-2025_en.pdf (19.1.2026).
30. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf (19.1.2026).
31. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 5-8 February 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf (19.1.2026).
32. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf (19.1.2026).
33. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 05-08 June 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf (19.1.2026).
34. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06-09 February 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf (19.1.2026).
35. FDA C for DE and. (2024) April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.
36. FDA C for DE and. (2025) July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.

37. FDA C for DE and. (2025) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.
38. FDA C for DE and. (2025) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.
39. EMA. (2026) Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html (16.1.2026).
40. WHO. (2026) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: https://www.vigiaccess.org/ (16.1.2026).
41. FAERS. (2026) FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis (16.1.2026).
42. (2024) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/209/AWA/209_AWA_OT.423.1.75.2024_Ocrevus_BIP_REOPTR.pdf.
43. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/097/AWA/97_OT.423.1.35.2024_Tecentriq_AWA_BIP_REOPTR.pdf.
44. Casarini IA, Kowalski DM, Caglevic C, Karaca Yayla B, Sumbul AT, Yañez Weber P, Yanzi Castilla AN, Bylicki O, Takagi T, McQuarrie K, Saraf S, Arunachalam A, Bhagwati N, Cohen G. (2026) Participant-Reported Preference for Pembrolizumab Administered Subcutaneously or Intravenously: A Randomized, Open-Label, Phase II Study. *JCO Oncol Pract* 0(0):OP-25-01248.
45. Song G, Erman M, Martinengo GL, Kocsis J, Kunta G, Wang M, Yoshioka H, Silva C de M, Lala M. (2025) Model-based dose selection and pharmacokinetic bridging of subcutaneous from intravenous pembrolizumab across indications. *European Journal of Cancer* 230:.
46. De Cock E, Oskar S, Lourdudoss C, Eiras R, Pietanza MC, Arunachalam A, Alves G, Martinengo GL, Felip E. (2025) A Time and Motion Study Comparing Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Adv Ther* 42(12):6175–6189.
47. Ghaus A, Pheely A, Murdock V, Shareef H, Samuel LM, Clive S, Tough F, Rodgers LJ. (2022) Real-world experience of pembrolizumab in microsatellite instability-high CRC: A Scottish multicenter analysis. *J Clin Oncol* 40(4_suppl):54–54.
48. Weichenthal M, Svane IM, Mangana J, Leiter U, Meier F, Ruhlmann C, Ziogas D, Dummer R, Cerenzuela P, Manzano JL, Bender M, Jiang S, Ascierto PA, Gavrilova I, Kandolf L, et al. (2024) Real-World efficiency of pembrolizumab in metastatic melanoma patients following adjuvant anti-PD1 treatment. *EJC Skin Cancer* 2:100271.
49. Murteira R, Borges FC, Mendes GP, Ramos C, Ramos A, Soares P, Furtado C, Miranda A, Costa FA da, Network TR. (2020) Real-world effectiveness of pembrolizumab in previously treated non-small cell lung cancer: A population-based cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 29(10):1295–1302.
50. Liu FX, Ou W, Diede SJ, Whitman ED. (2018) Real-world experience of pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study. *Annals of Oncology* 29:viii432–viii433.
51. Marković F, Stjepanović M, Rančić M, Cekić M, Kontić M. (2025) Real-World Outcomes of First-Line Pembrolizumab Monotherapy in Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression (TPS ≥ 50%): A Multicenter Study from Serbia. *Biomedicines* 13(5):.
52. Marko M, Pawliczak R. (2019) Noninferiority trials in clinical practice. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 6(4):152–159.

Spis tabel, wykresów, rysunków

Tabele

Tabela 1. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki raportowane w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP 7
Tabela 2. Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy 11
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej 13
Tabela 4. Publikacje włączone do analizy klinicznej 18
Tabela 5. Rodzaj chemioterapii skojarzonej z PBR SC lub PBR IV stosowanej przez pacjentów uczestniczących w badaniu Felip 2025[a] 22
Tabela 6. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki raportowane w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP 27
Tabela 7. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki raportowane w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC względem PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a] 28
Tabela 8. Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem leczonych PBR SC – wyniki badania Cohen 2025 28
Tabela 9. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a] – wyniki badania Felip 2025 29
Tabela 10. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem leczonych PBR SC w badaniu Cohen 2025 30
Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 30
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 32
Tabela 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 32
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem stosujących PBR SC – wyniki badania Cohen 2025[a] 32
Tabela 15. Zaprzestanie terapii dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 33
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 35
Tabela 17. TRAE 3–5. stopnia dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 35
Tabela 18. Reakcje związane z podaniem PBR SC + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 36
Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a] – wyniki badania Felip 2025 36
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem stosujących PBR SC – wyniki badania Cohen 2025 36
Tabela 21. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 24. tygodniu leczenia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP 37
Tabela 22. Odsetek pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki, którzy zdecydowali się kontynuować stosowanie PBR SC lub PBR IV – wyniki badania Casarini 2025 40
Tabela 23. Preferencje pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki względem formy podania PBR – wyniki badania Casarini 2025 40

Tabela 24. Przyczyny preferowania PBR SC względem PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 40
Tabela 25. Przyczyny preferowania PBR IV względem PBR SC u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 41
Tabela 26. Poziom satysfakcji ze stosowania PBR SC i PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 41
Tabela 27. Preferencja formy podania PBR w badaniu Casarini 2025 przez personel medyczny zajmujący się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki 41
Tabela 28. Przyczyny preferowania stosowania PBR SC lub PBR IV przez personel medyczny zajmujący się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 42
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane TRAE raportowane u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 42
Tabela 30. Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących pembrolizumabu 44
Tabela 31. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [40] 44
Tabela 32. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu raportowanych przez WHO [41] 45
Tabela 33. Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu na podstawie danych FDA (FAERS) [42] 45
Tabela 34. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej 51
Tabela 35. Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) 58
Tabela 36. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase 58
Tabela 37. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane 59
Tabela 38 . Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków 59
Tabela 39. Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia 61
Tabela 40. Ocena wiarygodności badania Cohen 2025 w skali NICE 73
Tabela 41. Ekspozycja na leczenie w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP 77
Tabela 42. Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE 80

Wykresy

Wykres 1. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP[a] 29
Wykres 2. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem leczonych PBR SC wyniki badania Cohen 2025 30
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 31
Wykres 4. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania Felip 2025 33
Wykres 5 Preferencje pacjentów odnośnie formy podania leku dla porównania PBR SC względem PBR IV u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 38
Wykres 6. Przyczyny preferowania PBR SC względem PBR IV przez pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 38
Wykres 7. Przyczyny preferowania PBR IV względem PBR SC przez pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 39
Wykres 8. Poziom satysfakcji ze stosowania PBR SC i PBR IV wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 39

Wykres 9. Preferencja odnośnie formy podania PBR wśród personelu medycznego zajmującego się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 39
Wykres 10. Przyczyny preferowania PBR SC lub PBR IV przez personel medyczny zajmujący się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki – wyniki badania Casarini 2025 40

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie z 1 grudnia 2025 roku....20
Rysunek 2. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania (16 lutego 2026 roku)....21
Rysunek 3. Metodyka badania Felip 2025 24
Rysunek 4. Metodyka badania Casarini 2025 26

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach

Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pembrolizumab	13 082	13 535
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	5283	5411
#3	lambrolizumab	13 091	13 544
#4	MK3475	69	13 548
#5	"MK-3475"	73	73
#6	Keytruda	13 109	13 563
#7	"Keytruda Qlex"	1	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	13 134	13 588
#9	subcutaneous	231 650	233 709
#10	subcutanous	231 650	233 709
#11	subcutaneously	231 650	233 709
#12	subcut*	234 814	236 887
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	234 814	236 887
#14	#8 AND #13	**98**	111
#15	#8 AND #13 **Filters:** from 2025/12/1 - 3000/12/12	**x**	**14**
	Data przeszukania: 1 grudnia 2025 roku **Data aktualizacji przeszukania: 16 lutego 2026 roku**		

Tabela 36.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pembrolizumab AND [embase]/lim	54 081	56 147
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	52 474	54 490
#3	lambrolizumab AND [embase]/lim	102	102
#4	mk3475 AND [embase]/lim	307	308
#5	'mk-3475' AND [embase]/lim	771	773
#6	keytruda AND [embase]/lim	1432	1465
#7	'keytruda qlex' AND [embase]/lim	3	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	54 134	56 200
#9	subcutaneous AND [embase]/lim	477 970	484193
#10	subcutanous AND [embase]/lim	477 970	192
#11	subcutaneously AND [embase]/lim	67 316	68 193
#12	subcut* AND [embase]/lim	520 000	526 892
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	520 000	526 892
#14	#8 AND #13	**965**	1009

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#15	#8 AND #13 AND [01-12-2025]/sd	x	46
Data przeszukania: 1 grudnia 2025 roku Data aktualizacji przeszukania: 16 lutego 2026 roku			

Tabela 37.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pembrolizumab	4253	4344
#2	lambrolizumab	19	19
#3	mk3475	49	49
#4	'mk-3475'	488	489
#5	Keytruda	304	305
#6	'Keytruda Qlex'	0	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4294	4386
#8	subcutaneous	38 194	38 897
#9	subcutanous	28	28
#10	subcutaneously	10 331	10 446
#11	subcut*	45 832	46 336
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	45 832	46 336
#13	#7 AND #12	**82**	86
#14	#7 AND #12 with Cochrane Library publication date from Dec 2025 to present	x	4
Data przeszukania: 1 grudnia 2025 roku Data aktualizacji przeszukania: 16 lutego 2026 roku			

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 38 .
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		8.12.2025 r.	18.02.2026 r.
Towarzystwa i konferencje naukowe			
ESMO Meeting Resources http://oncologypro.esmo.org	Pembrolizumab AND subcutaneous	15 (1)	16 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku		Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
			8.12.2025 r.	18.02.2026 r.
ASCO Meetings	**Strony konferencji z lat 2021–2026 https://meetinglibrary.asco.org/**	Pembrolizumab AND subcutaneous	363 (0)	450 (0)
AACR Annual Meeting – American Association for Cancer Research https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs		Pembrolizumab AND subcutaneous	20 (1)	23 (0)
ELCC – The European Lung Cancer Congress	**Konferencja 2025 https://cslide.ctimeetingtech.com/coasis_21204/attendee/confcal_1/presentation**	Przeszukanie ręczne	0/1	0
	Konferencja 2023 (https://www.jto.org/pb-assets/health%20advance/journals/jtho/Abstracts%20ELCC%202023-1680271527497.pdf)			
WCLC – World Conference Lung Cancer[a]	**Konferencja 2025 (https://wclc.iaslc.org/wp-content/uploads/2025/09/WCLC-2025-Abstract-Book.pdf)**	Przeszukanie ręczne	0	0
	Konferencja 2024 https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-thoracic-oncology/vol/19/issue/10/suppl/S			
	Konferencja 2023 https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-thoracic-oncology/vol/18/issue/11/suppl/S			
SUMA			2	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
NICE https://www.nice.org.uk/		Pembrolizumab AND subcutaneous	2 (0)	2 (0)
FDA https://www.fda.gov/		Pembrolizumab AND subcutaneous	13 (0)	14 (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/		Pembrolizumab	75 (1)	76 (0)
CDA-AMC https://www.cda-amc.ca/		Pembrolizumab	104 (0)	106 (0)
CT https://clinicaltrials.gov		Pembrolizumab AND subcutaneous	94 (2)[b]	94 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/		Pembrolizumab AND subcutaneous	42 (2)[b]	42 (0)
SUMA			1	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków				
MSD https://www.msdclinicaltrials.com/		Pembrolizumab AND subcutaneous	2 (0)	2 (0)

a) Konferencje WCLC organizowane są przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Rakiem Płuc (IASLC' ang. *International Association for the Study of Lung Cancer.*
b) Raporty zidentyfikowane w ramach przeszukania baz informacji medycznej.

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 39.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Alejandro 2025	INNE	Opis metodyki badania. Brak przedstawionych wyników.	MK-3475A in Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma or Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma: The Single-arm, Open-label Phase 2 MK-3475A-F65 Study	Alejandro, B.; Jessica, F.; Katherine, R.; Rushdia, Y.; Wojciech, J.	American Journal of Hematology. 2025;100:40-41
2.	Berkovits 2025	INNE	Opis metodyki badania. Brak przedstawionych wyników.	Phase 2 study of MK-3475A in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma or primary mediastinal large B-cell lymphoma.	Berkovits, A.; Flynn, J.; Ryland, K.; Yusuf, R.Z.; Jurczak, W.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:
3.	Brak autora 2025	METODYKA	Praca poglądowa	In brief: Keytruda Qlex - a subcutaneous formulation of pembrolizumab.	Brak danych	Med Lett Drugs Ther. 2025 Nov 10;67(1741):e184. doi: 10.58347/tml.2025.1741f.
4.	Cohen 2024	INTERWENCJA	Pembrolizumab stosowany w formie dożylnej	Pembrolizumab 400 mg every 6 weeks as first-line therapy for advanced melanoma (KEYNOTE-555): Results from cohort B of an open-label, phase 1 study	Cohen G.; Rapoport B., Chan W Sz.; Ruff P.; Arance A., Eizmendi K. M., Houghton B.,	LoS One . 2024 Nov 12;19(11):e0309778.
5.	Desai 2025	INTERWENCJA	Brak informacji o stosowanej interwencji	Insights from drug development experts: Surveying challenges and outcomes for large-volume subcutaneous oncology drugs	Desai, M.; Rahman, O.; Bittner, B.; Chen, W.; Koobatian, M.; Rajagopalan, D.	Cancer Research. 2025;85:
6.	de Cock 2025	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	33P: A multi-country time & motion (T&M) study of subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) pembrolizumab (Pembro) plus chemotherapy (Chemo) in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC)	De Cock, E.; Oskar, S.; Lourdudoss, C.; Eiras, R.; Pietanza, C.; Arunachalam, A.; Alves, G.V.; Felip, E.	Journal of Thoracic Oncology. 2025;20:S32
7.	de Cock 2025	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	A Time and Motion Study Comparing Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer.	De Cock, Erwin; Oskar, Sabine; Lourdudoss, Cecilia; Eiras, Renata; Pietanza, M Catherine; Arunachalam, Ashwini; Alves, Gustavo; Martinengo, Gaston Lucas; Felip, Enriqueta	Adv Ther. 2025 Dec;42(12):6175-6189. doi: 10.1007/s12325-025-03365-7. Epub 2025 Oct 21.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
8.	Erfani 2023	METODYKA	Praca poglądowa	Crystalline Antibody-Laden Alginate Particles: A Platform for Enabling High Concentration Subcutaneous Delivery of Antibodies.	Erfani, Amir; Schieferstein, Jeremy M; Reichert, Paul; Narasimhan, Chakravarthy N; Pastuskovas, Cinthia; Parab, Vaishali; Simmons, Denarra; Yang, Xiaoyu; Shanker, Apoorv; Hammond, Paula; Doyle, Patrick S	Adv Healthc Mater. 2023 Jun;12(15):e2202370. doi: 10.1002/adhm.202202370. Epub 2023 Feb 22.
9.	Fei 2025	POPULACJA	Badanie prowadzone na zwierzętach	Subcutaneously administered anti-PD-(L)1 antibodies are predominantly absorbed via the lymphatic system, resulting in high drug exposure to draining lymph nodes.	Fei, Xiaoxuan; Pei, Junyi; Yan, Simin; Ge, Weihong; Li, Li; Zou, Jianjun; Zhang, Huimin; Sun, Lie; Han, Sifei; Hu, Luojuan	J Pharm Sci. 2025 Oct 13;115(1):104026. doi: 10.1016/j.xphs.2025.104026.
10.	George 2025	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia wyników dla pembrolizumabu	Systematic literature review of intravenous versus subcutaneous administration of oncology therapies: A clinical, economic and patient perspective	American Journal of Hematology. 2025;100:40-41	Cancer Treatment Reviews. 2025;139:
11.	Halmos 2021	INNE	Opis metodyki badania. Brak przedstawionych wyników.	168TiP KEYNOTE-A86: phase III, randomized, open-label study of first-line subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) pembrolizumab with platinum doublet chemotherapy in metastatic squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC)	Halmos B; Cobb P; Johnson ML; Jain L; Kim SJ; Saraf S; Lala M; Kurata T	Annals of oncology. 2021;32:S1456
12.	Jacobs 2021	INTERWENCJA	Dawkowanie pembrolizumabu niezgodne z ChPL	Pembrolizumab bioavailability after subcutaneous administration: analysis from the KEYNOTE-555 Cohort A in metastatic melanoma	Jacobs CR; Rapoport BL; Cohen GL; Lala M; Silva CDM; Vaddady P; Gheyas F; De Alwis D; Sinha V; Akala OO; et al.	Cancer research. 2021;81:
13.	Levin 2025	METODYKA	Praca poglądowa	Subcutaneous immunotherapyâ€"a wolf in sheep's clothing?	Levin, R.; Akhade, A.; Sengar, M.; Goldstein, D.A.	The Lancet Oncology. 2025;26:1411-1413
14.	NCT03665597 2018	INTERWENCJA	Dawkowanie pembrolizumabu niezgodne z ChPL	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555)	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03665597. 2018;:
15.	NCT04956692 2021	INTERWENCJA	Brak informacji o dawkowaniu pembrolizumabu	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Subcutaneous (SC) Versus Pembrolizumab Intravenous (IV) Administered With Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-A86)	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956692

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
16.	NCT06698042 2024	INNE	Opis metodyki badania. Brak przedstawionych wyników.	A Clinical Study of Pembrolizumab (+) Berahyaluronidase Alfa (MK-3475A) to Treat Newly-diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475A-F84)	x	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06698042
17.	Soler 2023	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia wyników dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego	Characterization of skin toxicity with anti-PD-1/ PD-L1 treatment	Soler, J.I.G.; Carrasco, M.S.D.; Romero, J.L.A.; Ã vila, J.J.F.; MirÃ‡, A.E.	Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2023;29:16
18.	Strickley 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	A review of Formulations of Commercially Available Antibodies	Strickley, R.G.; Lambert, W.J.	Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021;110:2590-2608.e56
19.	Xu 2023	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia wyników dla pembrolizumabu	Development of Therapeutic Proteins for a New Subcutaneous Route of Administration After the Establishment of Intravenous Dosages: A Systematic Review	Xu, Z.; Leu, J.H.; Xu, Y.; Nnane, I.; Liva, S.G.; Wang-Lin, S.X.; Kudgus-Lokken, R.; Vermeulen, A.; Ouellet, D.	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2023;113:1011-1029

Aneks B. Charakterystyki badań

B.1. Felip 2025

Felip 2025 (3475A-D77)			
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność PBR SC w porównaniu z PBR IV w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawanasowanym NDRP W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy wyników 2 analizy wyników: • Analizę, która objęła medianę okresu obserwacji wynoszącą 9,6 miesiąca (data: cut-off: 12 lipca 2024 roku), • Zaktualizowaną analizę przeżycia całkowitego pacjentów, która objęła 4 mies. obserwacji (nie podano informacji o medianie okresu obserwacji, data: cut-off: 6 listopada 2024 roku).			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥18 lat; 2) Nowozdiagnozowany NDRP; 3) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie płasko-lub niepłaskonabłonkowy NDRP w stanie zaawansowania 4 (M1a, M1b, M1c), 4) Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST w wersji 1.1; 5) Stan sprawności 0–1 w skali ECOG oceniony 7 dni przed randomizacją ; 6) Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 3 mies. 7) W przypadku występowania po wcześniejszej terapii zdarzeń niepożądanych wymagane zmniejszenie nasilenia tych zdarzeń do ≤ stopnia 1; 8) Prawidłowa czynność narządów;			
Kryteria wykluczenia			
1) Diagnoza drobnokomórkowego raka płuca; 2) Obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK/ROS1; 3) Wcześniejsze leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej; 4) Wcześniejsze stosowanie terapii anty-PD1, anty-PD-L1 lub anty PD-L2; 5) Stosowanie radioterapii w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z radioterapią, które wymagają stosowania kortykosteroidów; 6) Niekontrolowane przerzuty do OUN; 7) Istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne; 8) Inny zdiagnozowany nowotwór złośliwy (postępujący lub wymagający leczenia) w ciągu 3 ostatnich lat; 9) Zakażenie HIV lub HPV; 10) Aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego			
POPULACJA		**PBR SC + CTH**	**PBR IV + CTH**
Liczebność grup		251	126
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (39–87)	65 (39–87)
Wiek pacjentów (%)	**<65 r.ż.**	58%	45%
	≥65 r.ż.	53%	55%
Płeć (% kobiet)		28%	32%
Rasa (%)	**Biała**	63%	62%
	Azjatycka	30%	29%
	Czarna	2%	4%
	Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	<1%	3%
	Wielorasowa	5%	2%
Stan sprawności wg ECOG (%)[b]	**0**	35,5%	33%
	1	64,5%	67%
Palenie tytoniu (%)	**Obecnie**	28%	33%
	W przeszłości	57%	49%
	Nigdy	15%	18%
Typ histologiczny nowotworu (%)	**Płaskonabłonkowy**	33,5%	34%
	Niepłaskonabłonkowy	66,5%	66%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	**IVA**	56%	51%
	IVB	44%	49%

Felip 2025 (3475A-D77)			
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	40%	45%
	1–49%	32%	27%
	<50%	72%	72%
	≥50%	19%	20%
	Nieznana	9%	8%
Przerzuty (%)	Wątroba	18%	12%
	Mózg	8%	11%
Wcześniejsza terapia (%)	Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa	2%	5%
	Radioterapia	15%	19%
INTERWENCJA			
Dawkowanie		PBR SC 790 mg co 6 tygodni w skojarzeniu z: pemetreksedem w dawce 500 mg/m2 pc. oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m2 pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pemetreksed 500 mg/m2 pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (niepłaskonabłonkowy NDRP) lub. karboplatyną w dawce AUC 6 mg/ml/min oraz taksan (paklitaksel 200 mg/m2 pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu lub nab-paklitaksel 100 mg/m2 pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu) podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle. Rodzaje stosowanej CTH: • pemetreksed + cisplatyna (12%), • pemetreksed + karboplatyna (55%), • karboplatyna + paklitaksel (21%), • karboplatyna + nab-paklitaksel 12%)	PBR IV 400 mg co 6 tygodni (wlew ~30 min) w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m2 pc. oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m2 pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pemetreksed 500 mg/m2 pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (niepłaskonabłonkowy NDRP) lub. karboplatyną w dawce AUC 6 mg/ml/min oraz taksan (paklitaksel 200 mg/m2 pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu lub nab-paklitaksel 100 mg/m2 pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu) podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle. Rodzaje stosowanej CTH: • pemetreksed + cisplatyna (13%) • pemetreksed + karboplatyna (53%), • karboplatyna + paklitaksel (21%) • karboplatyna + nab-paklitaksel (12%)
Okres leczenia (mediana)		PBR w obu ramionach podawany przez maksymalnie 18 cykli, do progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnego poziomu toksyczności	
		Mediana czasu trwania leczenia [zakres] 6,87 mies. [1 dzień–13,2 mies.]	Mediana czasu trwania leczenia [zakres] 6,21 mies. [1 dzień–15,9 mies.]
Okres obserwacji		• 9,6 mies. [6,2–16,4] (data: cut-off: 12 lipca2024 roku), • Przeprowadzono także analizę przeżycia całkowitego pacjentów, która objęła 4 mies. obserwacji (nie podano informacji o medianie okresu obserwacji, data: cut-off: 6 listopada 2024 roku).	
Cross-over		Cross-over nie był dozwolony	
METODYKA			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		II A	
Testowana hipoteza wyjściowa		*Non-inferiority*	
I° punkt końcowy		Modelowo oszacowany $AUC_{0-6\ tyg}$ w 1. cyklu i stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym C_{trough} (cykl 3.)	
Randomizacja		Randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności ECOG (0 vs 1), histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), poziom ekspresji PD-L1 (<50% vs ≥50%), region geograficzny (wschodnia Azja vs Północna Ameryka/zachodnia Europa/Australia/Nowa Zelandia vs reszta świata)	
Ukrycie kodu randomizacji			

Felip 2025 (3475A-D77)		
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie było otwarte	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci), Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia	
Utrata z badania n* (%)	Dane obejmujące medianę okresu obserwacji 9,6 mies.	
	• Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia:0 • zaprzestanie terapii ogółem: 116/251 (46%), • zaprzestanie terapii z powodu TEAE: 36/251 (14%), • zaprzestanie z powodu klinicznej progresji choroby:10/251 (4%), • zaprzestanie z powodu decyzji lekarza: 1/251 (<1%), • zaprzestanie z powodu progresującej choroby: 61/251 (24%), • zaprzestanie z powodu decyzji pacjenta: 8/261 (3%)	• Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia:0 • zaprzestanie terapii ogółem: 66/126 (52%), • zaprzestanie terapii z powodu TEAE 16/126 (13%), • zaprzestanie z powodu klinicznej progresji choroby:3/126 (2%), • utrata w okresie obserwacji: 2/126 (2%), • zaprzestanie z powodu nieprzestrzegania protokołu badania: 1/126 (<1%), • zaprzestanie z powodu progresującej choroby: 61/126 (33%), • zaprzestanie z powodu decyzji pacjenta: 3/126 (2%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck & Co., Inc.	
Lokalizacja badania	61 ośrodków na całym świecie (Argentyna, Brazylia, Chile, Chiny, Gwatemala, Hiszpania, Japonia, **Polska**, Rumunia, Stany Zjednoczone, Tajwan, Turcja, Węgry)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu), • przeżycie całkowite (OS), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), • jakość życia pacjentów	
Metody oceny stosowane w badaniu	• przeżycie wolne od progresji choroby oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR), • odpowiedź na leczenie oceniana kryteriami RECIST w wersji 1.1 na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR), • jakość życia pacjentów: kwestionariusz EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L	

B.2. Cohen 2025

Cohen 2025 (3475A-C18)
Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie I fazy w układzie grup równoległych Badanie kliniczne oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, biodostępność i farmakokinetykę PBR podawanego w postaci podskórnej (PBR SC) u pacjentów z różnymi rodzajami guzów litych

Cohen 2025 (3475A-C18)		
W ramach badania oceniano 4 różne dawki PBR SC.: • PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 1) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerek lub NDRP, • PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 2) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerek lub NDRP, • PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 3) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów NDRP (populacja japońska) • **PBR SC w dawce 395 podawanej co 6 tygodni (Ramię 4) w populacji pacjentów z czerniakiem (cut-off 24 czerwca 2024 roku; mediana okresu obserwacji (zakres): bd; mediana okresu leczenia wyniosła 4,9 mies. [** **Ze względu na fakt, że w ramionach 1,2 i 3 . oceniano PBR SC w dawce niezgodnej z zarejestrowaną, w niniejszej charakterystyce pominięto te ramiona i ograniczono się jedynie do charakterystyki pacjentów z ramienia 4.**		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 lat; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany lub przerzutowy guz lity; 3) Rozpoznanie czerniaka w stadium III lub IV; 4)Choroba mierzalna; 5) Stan sprawności 0–1 w skali ECOG; 6) Brak aktywnych mutacji wykluczających leczenie zgodne ze standardem danego nowotworu; 7) Prawidłowa czynność narządów i prawidłowe parametry hematologiczne; 8) Zakończenie w wcześniejszej terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej w ciągu ≥4 tygodni przed kwalifikacją do badania		
Kryteria wykluczenia		
1) Aktywna immunosupresja lub stosowanie steroidów (>10 mg prednizonu/dobę); 2)Chemioterapia, radioterapia lub leczenie biologiczne ≤4 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku; 3) Brak powrotu do ≤1 stopnia nasilenia zdarzenia niepożądanego w klasyfikacji CTCAE po wcześniejszej terapii (z wyjątkiem łysienia, neuropatii ≤2); 4) Aktywne lub niekontrolowane przerzuty do OUN lub karcynomatoza opon mózgowych; 5) Inny aktywny nowotwór złośliwy w ciągu ≤2 lat przed kwalifikacją do badania (z określonymi wyjątkami); 6) Ciężkie, niekontrolowane choroby współistniejące 7) Aktywne zakażenia (w tym HIV, HBV, HCV – zgodnie z protokołem); 8) Ciąża lub karmienie piersią		
POPULACJA		**Ramię 4. (pacjenci z czerniakiem)**
Liczebność grup		44
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		60 (30–89)
Wiek pacjentów (%)	**<65 r.ż.**	68%
	≥65 r.ż.	32%
Płeć (% kobiet)		50%
Rasa (%)	**Biała**	89%
	Azjatycka	0%
	Czarna	9%
	Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0%
	Wielorasowa	2%
Stan sprawności wg ECOG (%)[b]	**0**	55%
	1	45%
Dawkowanie		PBR SC 395 mg co 3 tygodnie
Okres leczenia (mediana)		4,9 mies. [0,03-11,4]
Okres obserwacji	• bd	
Cross-over		Nie dotyczy
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IID
Testowana hipoteza wyjściowa		
I° punkt końcowy		Farmakokinetyka (maksymalne stężenie (Cmax); maksymalne stężenie progowe (Ctrough); AUC0-3tyg.)
Randomizacja		Nie dotyczy
Ukrycie kodu randomizacji		Nie dotyczy

Cohen 2025 (3475A-C18)	
Zaślepienie	Badanie otwarte
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci z potwierdzoną mierzalną chorobą, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) Farmakokinetyka: mITT (wszyscy pacjenci z udowodnioną ekspozycją na badany lek)
Utrata z badania n (%)	Otrzymanie zaplanowanego leczenia: 44/45 (98%) – brak informacji o przyczynie nieotrzymania leczenia przez jednego pacjenta Zaprzestanie leczenia: 17/44 (39%), w tym • 2/44 (5%) z powodu TEAE, • 2/44 (5%) z powodu klinicznej progresji choroby; • 11/44 (25%) progresywnej choroby; • 2/44 (5%) z powodu wycofania zgody pacjenta.
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Merck & Co., Inc.
Lokalizacja badania	Europa[a], Azja, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Afryka
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Parametry farmakokinetyczne • Biodostępność, • Immunogenność, • Bezpieczeństwo, • Skuteczność (eksploracyjnie), w tym ogólna odpowiedź na leczenie pacjentów , całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie
Metody oceny stosowane w badaniu	• odpowiedź na leczenie oceniana kryteriami RECIST w wersji 1.1 na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) oraz oceny badacza • bezpieczeństwo oceniane kryteriami CTCAE w wersji 5.

a) W badaniu podano informację, że żaden z pacjentów z ramienia 4. Nie był leczony na terenie Unii Europejskiej

B.3. Casarini 2025

Casarini 2025 (3475A-F11)		
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy w układzie grup naprzemianległych oceniające preferencje i poziom satysfakcji pacjentów ze stosowania PBR SC w porównaniu z PBR IV w populacji pacjentów z: • resekcyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania IIB, IIC lub III, • resekcyjnym rakiem nerki wysokiego i umiarkowanego ryzyka, • wcześniej nieleczonym NDRP w IV stadium zaawansowania i ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50%.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 lat; 2) Resekcyjny czerniak w stadium zaawansowania IIB, IIC lub III lub resekcyjny rak nerki wysokiego i umiarkowanego ryzyka lub nowozdiagnozowany NDRP w stadium zaawansowania IV i ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50%; 3) Stan sprawności 0–1 w skali ECOG		
Kryteria wykluczenia		
1) Zapalenia płuc lub śródpiersiowa choroba płuc		
POPULACJA	**PBR SC →PBR IV**	**PBR IV →PBR SC**
Liczebność grup	71	76

Casarini 2025 (3475A-F11)			
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62 (25–79)	65 (27–81)
Wiek pacjentów (%)	**<65 r.ż.**	bd	bd
	≥65 r.ż.	bd	bd
Płeć (% kobiet)		41%	37%
Rasa (%)	**Biała**	82%	79%
	Azjatycka	4%	7%
	Czarna	0%	3%
	Wielorasowa	3%	0%
	Brak danych	11%	12%
Stan sprawności wg ECOG (%)[b]	**0**	70%	67%
	1	30%	33%
Typ i stadium zaawansowania nowotworu	**Czerniak niezależnie od stadium zaawansowania**	38%	38%
	Czerniak w stadium IIB lub IIC	21%	14%
	Czerniak w stadium IIIA, IIIB, IIIC lub IIID	17%	24%
	NDRP niezależnie od stadium zaawansowania	31%	32%
	NDRP w stadium IVA	18%	8%
	NDRP w stadium IVB	13%	24%
	Rak nerki niezależnie od stopnia zaawansowania	31%	30%
	Rak nerki w stadium II, IIA lub IIB	4%	3%
	Rak nerki w stadium III, IIIA lub IIIB	27%	26%
	Rak nerki w stadium IV	0%	1%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia		PBR SC →PBR IV, a następnie PBR SC lub PBR IV	PBR IV →PBR SC a następnie PBR SC lub PBR IV
Dawkowanie		PBR SC 395 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, a następnie PBR IV 200 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle Po zakończeniu 6 cykli leczenia pacjent miał wybór kontynuować leczenie PBR SC lub PBR IV	PBR IV 200 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, a następnie PBR SC 395 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle. Po zakończeniu 6 cykli leczenia pacjent miał wybór kontynuować leczenie PBR SC lub PBR IV
Okres leczenia (mediana)		PBR w obu ramionach podawany przez maksymalnie: • 17 cykli (pacjenci z czerniakiem lub rakiem nerki), • 35 cykli (pacjenci z NDRP)	
		Bd o medianie okresu trwania leczenia Mediana (zakres) otrzymanych cykli leczenia • PBR SC→PBR IV:14 (1–17) • PBR IV→PBR SC: 13 (1–17)	
Okres obserwacji		• Mediana (zakres): 10,8 mies. (4,0–14,8)	
METODYKA			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		II A	
Testowana hipoteza wyjściowa		*Non-inferiority*	

Casarini 2025 (3475A-F11)		
I° punkt końcowy	Preferencje pacjentów dotyczące formy stosowanego PBR ocenione kwestionariuszem PPQ (ang. *Patient Preference Questionnaire*)	
Randomizacja	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaj nowotworu (czerniak vs rak nerki vs NDRP)	
Ukrycie kodu randomizacji	Bd	
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie było otwarte	
Metoda analizy wyników	Preferencje pacjentów: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali 3 cykle leczenia PBR SC i 3 cykle leczenia PBR IV w fazie cross-over) oraz którzy wypełnili kwestionariusz PPQ po otrzymaniu leczeniu w 1. dniu 6. cyklu Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Utrata z badania (%)	• bd	• bd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nie dotyczy	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme LLC	
Lokalizacja badania	(Argentyna, Australia, Chile, Chiny, Francja, Japonia, Nowa Zelandia**, Polska**, Południowa Afryka, Stany Zjednoczone, Turcja)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• preferencje pacjentów, • preferencje personelu medycznego, • satysfakcja pacjentów, • Bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• preferencje pacjentów (kwestionariusz PPQ) • satysfakcja pacjentów (kwestionariusz Satysfakcji Pacjentów z drogi podania leku (ang. Administration Satisfaction Questionnaire; TASQ-SC iTASQ-IV), • bezpieczeństwo (bd)	

Aneks C. Ocena wiarygodności badań

C.1. Badanie Felip 2025

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Felip 2025
Projekt badania	
■	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja: PBR SC + CTH	Komparator: PBR IV + CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	AUC0–6 tyg w 1. cyklu i stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym Ctrough (cykl 3.)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	GMR [95% CI] = 1,14 [1,06; 1,22]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
■	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
■ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 2:1.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone, brak znamiennych różnic między grupami.	BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia. Ze względu na różne drogi podania badanego leku, zaślepienie wiązałoby się z trudnościami w ocenie jakości życia i bezpieczeństwa.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali przypisane interwencje	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył farmakokinetyki, zastosowano analizę mITT	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PT
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	-	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ	-	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	-
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

C.2. Badanie Cohen 2025

Tabela 40.
Ocena wiarygodności badania Cohen 2025 w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1, Nie = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	**6/8**

C.1. Badanie Casarini 2025

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Casarini 2025
Projekt badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
■ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:
Interwencja: PBR SC | Komparator: PBR IV

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu: Preferencja pacjentów dotycząca formy podania PBR

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.: Odsetek pacjentów preferujących PBR SC vs PBR IV wyniósł 65% vs 32%

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
■ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone, brak znamiennych różnic między grupami.	BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia. Ze względu na różne drogi podania badanego leku, zaślepienie wiązałoby się z trudnościami w ocenie jakości życia i bezpieczeństwa.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali przypisane interwencje	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył preferencji pacjentów	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PT
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Wyniki preferencji pacjentów mierzone za pomocą kwestionariuszy TASQ-SC i TASQ-IV	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Ze względu na *crossover* pacjenci otrzymywali te same terapie, a punkty końcowe mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Punkt końcowy raportowany przez uczestników badania	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	-
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…	-	-
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące preferencji, satysfakcji oraz bezpieczeństwa. Definicje i	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Aneks D. Dodatkowe wyniki badań

D.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 41.
Ekspozycja na leczenie w badaniu Felip 2025 dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP

Punkt końcowy		PBR SC + CTH	PBR IV + CTH
		N = 251	N = 126
Czas trwania leczenia	Mediana (zakres)	6,87 mies. (1 dzień–13,2 mies.)	6,21 mies. (1 dzień–15,9 mies.)
Liczba cykli	Średnia (SD)	5,19 (2,41)	5,06 (2,45)
	Mediana (zakres)	5,00 (1-10)	5,00 (1-12)

Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego pembrolizumab w formie podskórnej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,6 mies.

Aneks E. Formularze oceny wiarygodności badań

E.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…		
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

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

E.2. Formularz oceny wiarygodności badań bez randomizacji

Tabela 42.
Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	/8