Pembrolizumab (Keytruda®) w adjuwantowym leczeniu raka nerki

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **6**

1 Cel opracowania **9**

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji **11**

2.1 Metodyka 11

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 11

2.1.2 Selekcja informacji 11

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 12

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 13

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych 14

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych 14

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji 15

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 15

2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych 16

2.2.3 Ocena wiarygodności badań 18

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych 19

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji **20**

3.1 Metodyka 20

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 20

3.1.2 Selekcja informacji 21

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 21

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 22

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych 23

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych 23

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji 24

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 24

3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych 25

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań 27

3.2.4 Ocena jakości informacji 29

3.2.5 Ocena wiarygodności badań 29

4 Strategia analizy danych **30**

5 Analiza skuteczności eksperymentalnej **31**

5.1 Przeżycie wolne od choroby 32

5.2 Przeżycie wolne od choroby w subpopulacjach 33

5.3 Przeżycie całkowite 34

6 Wyniki w 30-miesięcznym okresie obserwacji **35**

7 Analiza bezpieczeństwa ... 40
7.1 Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny ... 41
7.1.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia ... 41
7.1.2 Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia ... 43
7.1.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ... 45
7.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane ... 47
7.1.5 Przerwanie leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych ... 49
7.1.6 Zmęczenie ... 51
7.1.7 Biegunka ... 53
7.1.8 Świąd ... 55
7.1.9 Ból stawów ... 57
7.1.10 Niedoczynność tarczycy ... 59
7.1.11 Wysypka ... 61
7.1.12 Nudności ... 63
7.1.13 Kaszel ... 65
7.1.14 Ból głowy ... 67
7.1.15 Nadczynność tarczycy ... 69
7.1.16 Astenia ... 71
7.1.17 Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ... 73
7.1.18 Ból pleców ... 75
7.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ... 77
7.2.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia ... 77
7.2.2 Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia ... 79
7.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ... 81
7.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ... 83
7.3 Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym ... 85
7.4 Wyniki w 30-miesięcznym okresie obserwacji ... 87
8 Jakość życia pacjentów w badaniu KEYNOTE-564 ... 90
9 Analiza skuteczności praktycznej ... 91
10 Podsumowanie wyników ... 92
10.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej w 24-miesięcznym okresie obserwacji ... 92
10.2 Wyniki w 30-miesięcznym okresie obserwacji ... 93
10.3 Analiza bezpieczeństwa ... 94
11 Ograniczenia ... 96
12 Dyskusja ... 100
12.1 Dostępne dane i zastosowane metody ... 100
13 Wnioski ... 103
14 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych ... 104
14.1 Przegląd systematyczny dla interwencji ... 104

15 Aneks 2. Prace włączone do opracowania ... 108
15.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji ... 108
15.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji ... 108
16 Aneks 3. Prace wykluczone ... 110
16.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji ... 110
16.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji ... 116
17 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych ... 119
18 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa ... 120
19 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane ... 122
20 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 ... 124
21 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji ... 131
21.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów ... 131
21.2 Charakterystyka początkowa pacjentów ... 134
21.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji ... 136
21.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania ... 136
21.5 Opis punktów końcowych ... 136
21.6 Randomizacja i zaślepienie ... 137
21.7 Hipoteza zerowa i typ analizy ... 138
21.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi ... 139
22 Aneks 9. Skala EORTC QLQ-C30 (wersja 3) ... 140
23 Aneks 10. Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z rakiem nerek (FKSI-DRS) ... 142
Spis rysunków ... 144
Spis tabel ... 145
Bibliografia ... 148

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem (ang. *event-free survival*)
EORTC-QLQ-C30	*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire*
FKSI-DRS	skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms)*
HR	iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana zdrowiem (ang. *health-related quality-of life*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*)
IWRS	zintegrowany system odpowiedzi internetowej (ang. *integrated web response system*)
LSM	średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba badanych
n	liczba zdarzeń
NED	*no evidence of disease*
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*)
NW	nie wyznaczone
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
p	wartość p
PD-L1	ligand zaprogramowanej śmierci komórek-1 (ang. *programmed death ligand 1*)
PEM	pembrolizumab
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. *population, intervention, comparator, outcomes, study type*)
RCC	rak nerki (ang. *renal cell carcinoma*)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab, PEM) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 20 stycznia 2022r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (http://clinicaltrials.gov, http://clinicaltrialsregister.eu), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 14 lutego 2022 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration.

Wyniki — dostępne dane

Zidentyfikowano jedno badanie RCT spełniające kryteria wyszukiwania — KEYNOTE-564. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny, nie zidentyfikowano natomiast żadnego raportu HTA ani badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania PEM we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki opracowania wtórnego Laukhtina 2022 wykazały, że terapia PEM cechuje się wyższą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. Na podstawie opracowania można wnioskować, że wyższa korzyść kliniczna ze stosowania PEM i jego lepszy profil bezpieczeństwa predestynują go do roli nowego standardu opieki w leczeniu adjuwantowym pacjentów po nefrektomii z wysokim ryzykiem nawrotu raka nerki.

Wyniki — analiza skuteczności

Analizę skuteczności eksperymentalnej oparto na badaniu KEYNOTE-564, w którym PEM był porównywany z placebo. Wykazano, że terapia z zastosowaniem PEM w analizowanym wskazaniu jest istotnie klinicznie skuteczniejsza od placebo w zakresie:

- przeżycia wolnego od choroby (DFS) — **ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było o 32% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM niż w przypadku placebo** [HR=0,68, 95%CI=(0,53; 0,87), p=0,002]. Wynik uzyskał istotność statystyczną. Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby w 24. miesięcu wynosił 77,3% w grupie PEM i 68,1% w grupie placebo. Krzywe DFS (Kaplan-Meier) dla obu badanych grup rozdzieliły się na wczesnym etapie — w 12. tygodniu badania i pozostały w tym stanie, ze stałą różnicą w szacowanym czasie przeżycia wolnego od choroby wynoszącą co najmniej 9 punktów procentowych na korzyść PEM po 12 i 24 miesiącach.
- przeżycia całkowitego (OS) — **odnotowano niższe o 46% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)].** Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli w 24. miesięcu wynosił 96,6% w grupie PEM i 93,5% w grupie placebo.
- przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na:
    - łączny pozytywny wynik dla receptora PD-L1 (<1/≥1);
    - stadium zaawansowania przerzutów (M0/M1 NED);
    - rodzaj przeprowadzonej nefrektomii (częściowa/całkowita).
- Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem i wynikiem PD-L1 na poziomie ≥1 [HR=0,67, 95%Ci=(0,51; 0,88)], pomiędzy leczeniem i wykonaniem całkowitej nefrektomii [HR=0,72, 95%Ci=(0,56; 0,93)]. W przypadku stadium zaawansowania przerzutów interakcja

występowała zarówno między leczeniem a statusem M0, jak i M1 NED [M0: HR= 0,74, 95%CI=(0,57; 0,96); M1 NED: HR=0,29, 95%CI=(0,12; 0,69)]. Nie zaobserwowano interakcji między leczeniem i łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 na poziomie <1 [HR=0,83, 95%CI=(0,45; 1,51)], częściową nefrektomią [HR=0,22, 95%CI=(0,05; 1,04)] w zakresie DFS.

Wyniki w 30-miesięcznym okresie obserwacji

Najnowsze wyniki badania KEYNOTE-564 obejmujące dłuższy 30-miesięczny okres obserwacji dowiodły utrzymującego się korzystnego działania PEM w zakresie DFS. **Ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było o 37% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM w porównaniu z placebo** [HR=0,63, 95%CI=(0,50; 0,80)], zarówno w ogólnej populacji, ale także w analizowanych już wcześniej subpopulacjach (PD-L1 ≥1 [HR=0,63, 95%Ci=(0,49; 0,82)]; M1 NED [HR=0,28, 95%CI=(0,12; 0,66)] [Choueiri 2022, Powles 2022].

Dodatkowo w publikacjach Choueiri 2022 i Powles 2022 zaprezentowano wyniki DFS u pacjentów z określonym: pośrednio-wysokim i wysokim ryzykiem nawrotu oraz z uwzględnieniem braku lub obecności sarkomatoidalnej komponenty guza. Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem a pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu [HR=0,68, 95%Ci=(0,52; 0,89)] oraz pomiędzy leczeniem a występowaniem statusu M1-NED [HR=0,28, 95%Ci=(0,12; 0,66)] i pomiędzy leczeniem a brakiem komponenty sarkomatoidalnej [HR=0,63, 95% CI=(0,48; 0,83)]. Nie zaobserwowano interakcji między leczeniem i łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 na poziomie <1 [HR=0,68, 95%CI= (0,37; 1,24)], wysokim ryzykiem nawrotu choroby [HR=0,60, 95%CI=(0,33; 1,10)], a także obecnością komponenty sarkomatoidalnej [HR=0,54, 95%CI= (0,29; 1,0)] w zakresie DFS.

Jak wskazują autorzy publikacji Choueiri 2022 ostateczna analiza OS nastąpi dopiero po odnotowaniu 200 zdarzeń OS (było ich tylko 66). W zaktualizowanej analizie **odnotowano niższe o 48% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo** [HR=0,52, 95%CI=(0,31; 0,86)].

W zaktualizowanej analizie obejmującej 30-miesięczny okres obserwacji nie odnotowano znaczących zmian w zakresie bezpieczeństwa w stosunku do danych uzyskanych po 24. miesiącach, co wskazuje na utrzymujący się w czasie akceptowalny profil bezpieczeństwa PEM. Zdarzenia niepożądane charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem oraz wczesnym początkiem. Zdarzenia o nasileniu ≥3 stopnia występowały wyłączenie w marginalnej liczbie przypadków.

Wyniki — analiza bezpieczeństwa

W populacji leczonej u 96,3% pacjentów, którzy otrzymywali PEM i 91,1% tych, którzy otrzymywali placebo, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane dowolnego stopnia i dowolnej przyczyny. W sumie u 32,4% pacjentów, którzy otrzymywali PEM i 17,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo, wystąpiło zdarzenie niepożądane stopnia od 3 do 5. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnej przyczynie w obu grupach były zmęczenie (u 29,7% pacjentów otrzymujących PEM i 24,2% pacjentów otrzymujących placebo), biegunka (odpowiednio u 25,4% i 22,4%), świąd (u 22,7% i 13,1%) oraz bóle stawów (u 22,1% i 18,8%). Jednocześnie w głównej mierze obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu ≤3. stopnia, przy czym zdarzenia niepożądane stopnia 3. występowały rzadko: zmęczenie u 1% pacjentów, biegunka u 1,6%, świąd u 0,2%, ból stawów u 0,4%, zaś zdarzeń niepożądanych o 4. lub 5. stopniu u co najmniej 10% pacjentów nie zaobserwowano w żadnej z grup.

Jakość życia pacjentów

Poprawa stanu pacjenta w zakresie występowania objawów choroby jest uznawana za korzyść kliniczną. W przebiegu badania nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych w zakresie EORTC-QLQ-C30 [LSM=-1,81, 95%CI(-3,19; -0,43) w grupie PEM i LSM=-0,90, 95% CI=(-2,23; 0,44) w grupie placebo] FKSI-DRS [LSM=-1,12, 95%CI=(-1,53; -0,71) w grupie PEM i LSM=-0,45, 95%CI=(-0,84; -0,05) w grupie placebo]. Wyniki te sugerują, że ocena jakości życia i objawów choroby była stabilna w grupie PEM przez cały okres badania oraz nie wykazano znaczących różnic w

wynikach w porównaniu z grupą placebo. Oznacza to, że profil działań niepożądanych w terapii adjuwantowej z zastosowaniem PEM był akceptowalny także w odczuciach pacjentów.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- zastosowanie PEM po nefrektomii z powodu RCC istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zwiększa szanse przeżycia w horyzoncie 2 lat (horyzont badania KEYNOTE-564) w porównaniu z placebo. PEM wykazał przewagę nad placebo w zakresie kluczowych punktów końcowych w zakresie skuteczności, do których należały DFS (przewaga istotna statystycznie) i OS.
- korzystne działanie PEM utrzymuje się w czasie. W 30-miesięcznym okresie obserwacji uzyskano spójne z wcześniejszą analizą wyniki w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych w zakresie skuteczności.
- należy wziąć pod uwagę fakt, iż w przyszłości należy spodziewać się wyników dalszej obserwacji w zakresie OS, ponieważ w momencie odcięcia danych wystąpiło tylko 33% zgonów potrzebnych do wykonania ostatecznej analizy OS. Warto jednak zauważyć, iż już na tym etapie wykazano przewagę PEM nad placebo.
- w zakresie DFS zaobserwowano utrzymującą się w czasie interakcję pomiędzy leczeniem i wynikiem PD-L1 na poziomie ≥1 oraz pomiędzy leczeniem i wykonaniem całkowitej nefrektomii. W przypadku stadium zaawansowania przerzutów interakcja występowała zarówno między leczeniem a statusem M0 — zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem a pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu, jak i M1 NED.
- jak należało się spodziewać, pacjenci stosujący PEM doświadczali zdarzeń niepożądanych częściej niż przyjmujący placebo. Jednocześnie w głównej mierze obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu ≤3. stopnia i o wczesnym początku występowania. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych o 4. lub 5. stopniu u co najmniej 10% pacjentów w żadnej z grup. W żadnej z obserwowanych grup nie zaobserwowano również zgonów związanych z leczeniem.
- nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych w jakości życia mierzonej skalami EORTC-QLQ-C30 i FKSI-DRS. Ocena jakości życia i objawów choroby była stabilna w grupie PEM przez cały okres badania oraz nie wykazano znaczących różnic w wynikach w porównaniu z grupą placebo. Oznacza to, że profil działań niepożądanych w terapii adjuwantowej z zastosowaniem PEM był akceptowalny także w odczuciach pacjentów.

Na podstawie niniejszej analizy oraz dostępnych źródeł literaturowych można uznać, iż PEM stanowi wartościową metodę leczenia adjuwantowego (po zabiegu nefrektomii) pacjentów z RCC z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy lub pacjentów w stadium M1 NED, zarówno ze względu na wysoką skuteczność PEM w zakresie DFS i OS, ale także ze względu na zadowalający profil bezpieczeństwa. Wyższa korzyść onkologiczna ze stosowania PEM predestynują go do roli nowego standardu opieki w leczeniu adjuwantowym.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab, PEM) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki[1], u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub pacjenci w stadium M1 NED raka nerki*, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki
Interwencja (I)	pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg co 3 tygodnie
Komparator (C)	Placebo
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*); • przeżycie całkowite, (OS, ang. *overall survival*); • jakość życia; Bezpieczeństwo: • Zdarzenia niepożądane • Poważne i ciężkie zdarzenie niepożądane • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych • Zgon z dowolnej przyczyny • Zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

* Ryzyko wznowy raka nerki zdefiniowano na podstawie klasyfikacji TNM i klasyfikacji Fuhrmana: a) pośrednio-wysokie ryzyko: cecha T2, stopień 4 lub podtyp sarkomatoidalny, N0, M0; cecha T3,

[1] Raka nerki zdefiniowano na podstawie klasyfikacji TNM i klasyfikacji Fuhrmana: a) pośrednio-wysokie ryzyko: cecha T2, stopień 4 lub podtyp sarkomatoidalny, N0, M0; cecha T3, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0; b) wysokie ryzyko: cecha T4, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0; cecha T każdego stopnia, jakikolwiek stopień wg Fuhrmana, N+, M0; c) M1 bez cech nowotworu (NED, *no evidence of disease*), tj. chorzy z pierwotnym guzem nerki i izolowanymi przerzutami do tkanek miękkich, które mogą być resekowane całkowicie: (1) w czasie nefrektomii lub (2) w odstępie ≤ 1 roku od nefrektomii.

Kryterium	Charakterystyka

dowolny sto-pień wg Fuhrmana, N0, M0; b) wysokie ryzyko: cecha T4, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0;

DFS — przeżycie wolne od choroby; NED — *no evidence of disease*; OS — przeżycie całkowite; PICOS — populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 14.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 20 stycznia 2022 r.

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

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

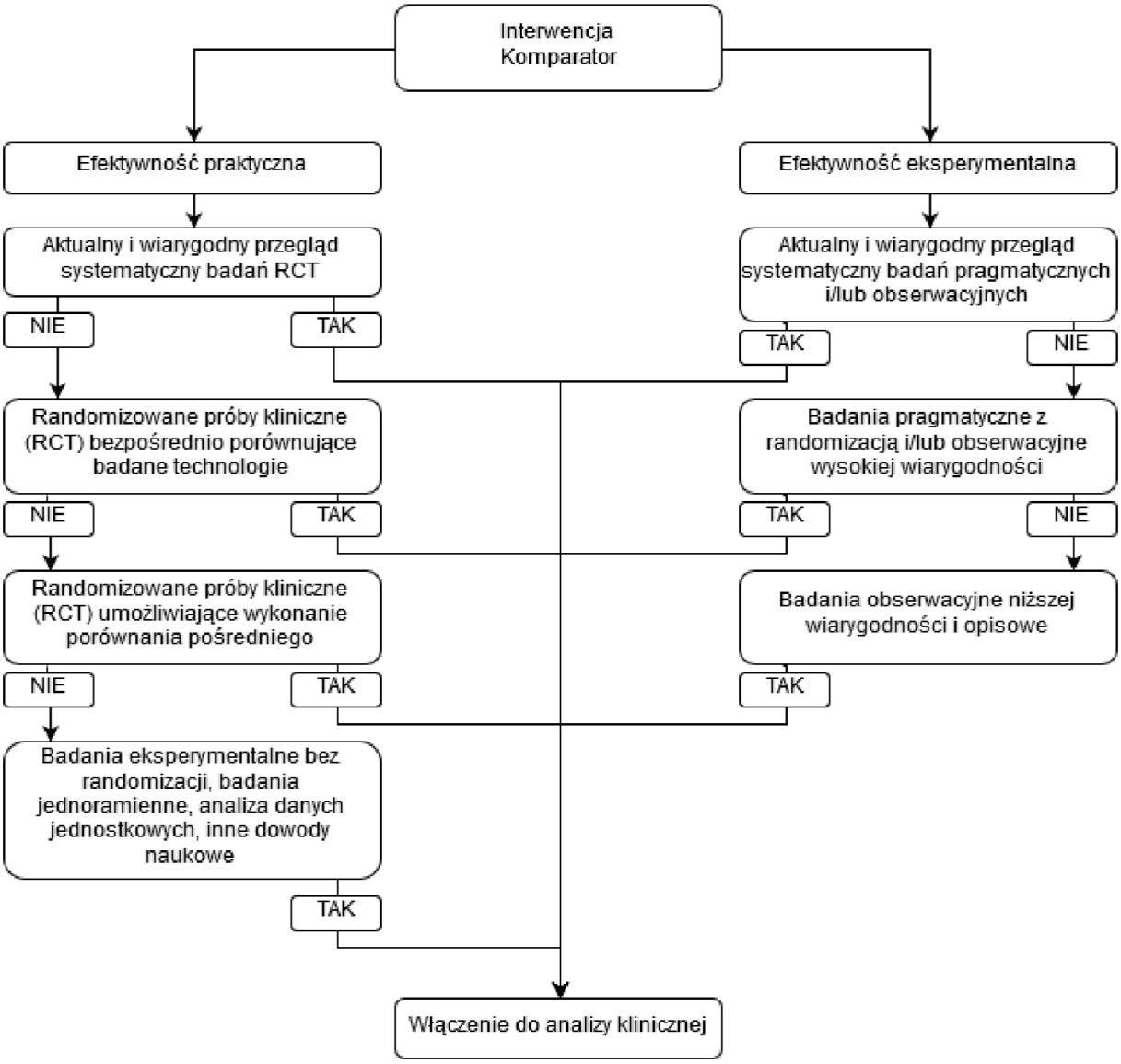
W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 20 stycznia 2022 r.W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

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



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;

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

spełniające następujące kryteria:

- populacja — leczenie pooperacyjne (adjuwantowe po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki[2];
- interwencja — pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Keytruda];
- komparator — placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*);
        - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
        - odsetek pacjentów żyjących i wolnych od nawrotu choroby;
        - jakość życia;
    - w zakresie bezpieczeństwa:
        - zdarzenia niepożądane;
        - poważne i ciężkie zdarzenie niepożądane;
        - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
        - przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych;
        - zgon z dowolnej przyczyny;
        - zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych.
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;

[2] Z uwagi na przewidywaną niewielką liczbę badań odpowiadającą kryteriom postawionym w PICOS w przeglądzie zrezygnowano z ograniczenia wyszukiwania ze względu na ryzyko nawrotu. Dopiero na etapie wnioskowania zawężono wyniki do populacji zgodnej z wymaganiami.

- opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka);
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia PEM;
- badania oceniające stosowanie PEM i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków ([redacted] według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 20). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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

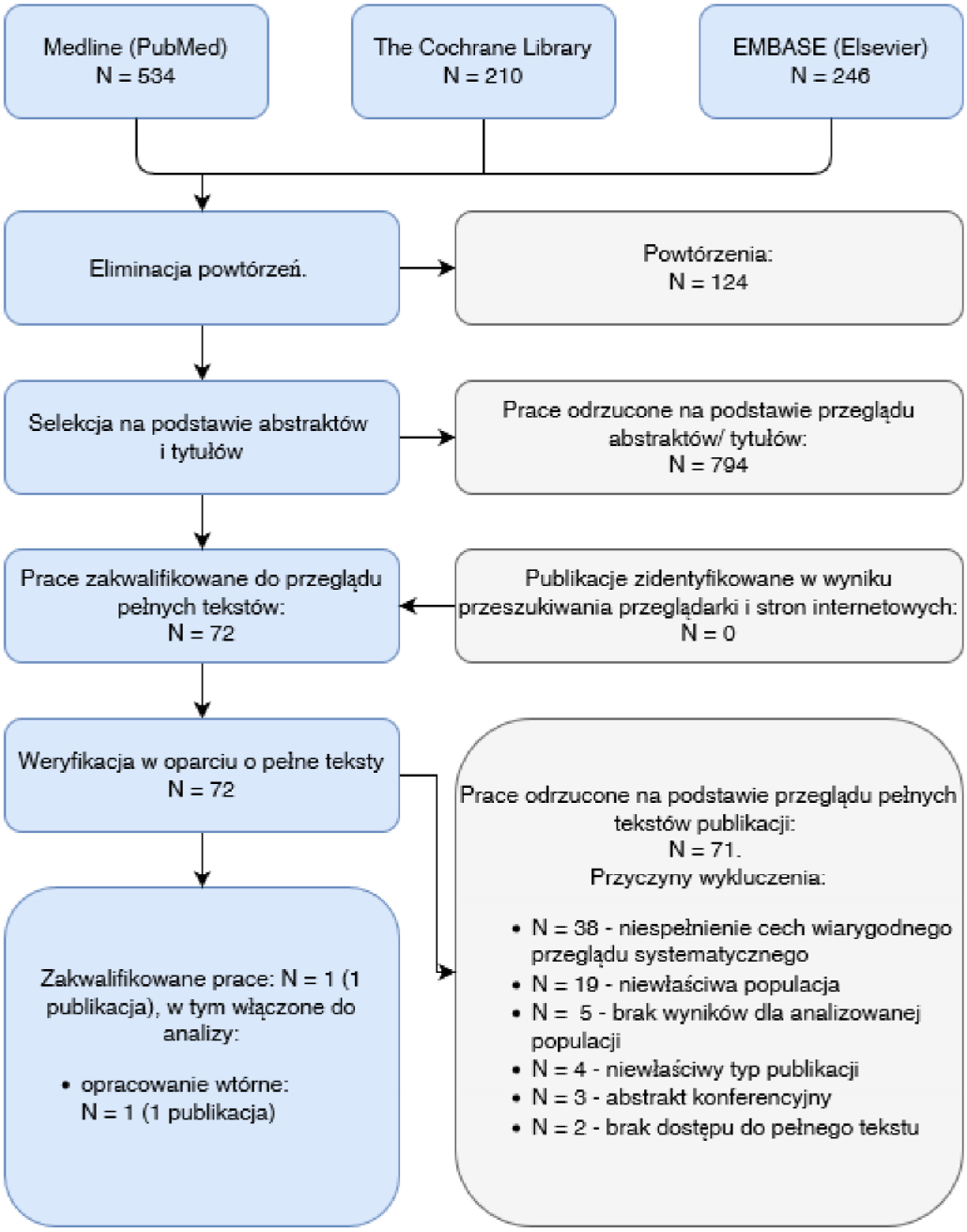
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla PEM oceniono wstępnie 990 abstraktów. Po wykluczeniu 124 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 72 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 71 zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnych raportów HTA spełniających kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono ostatecznie jeden przegląd systematyczny. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonym do przeglądu opracowaniu analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 15.1 i 16.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania wtórnego, ocenę wiarygodności oraz wyniki przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie jeden przegląd systematyczny. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 50). We włączonym do analizy opracowaniu przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT). Datą odcięcia przeglądu był wrzesień 2021 r. Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Metoda analizy danych
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Laukhtina 2022	Wrzesień 2021 r., Medline, EMBASE	IA	Określenie skuteczności i toksyczności pembrolizumabu w terapii adjuwantowej i porównanie z TKI w terapii adjuwantowej po nefrektomii u pacjentów z rakiem nerki bez przerzutów.	Pacjenci po zabiegu nefrektomii z rakiem nerki bez przerzutów	Pembrolizumab	RCT	DFS, OS, AE	metaanaliza

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdziale 20. Szczegółową ocenę jakości przeglądu systematycznego włączonego do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 3). Opracowanie Laukhtina 2022 uzyskało krytycznie niską ocenę, ponieważ zidentyfikowano więcej niż jeden słaby punkt w domenach krytycznych dotyczących m.in. badań odrzuconych w przeglądzie literatury, źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, wpływu ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy oraz przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji.

Tab. 3. Ocena jakości opracowania wtórnego Laukhtina 2022 wg skali AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź
Pytanie 1	tak
Pytanie 2	**częściowo tak**
Pytanie 3	tak
Pytanie 4	**częściowo tak**
Pytanie 5	tak
Pytanie 6	tak
Pytanie 7	**nie**
Pytanie 8	częściowo tak
Pytanie 9a	**tak**
Pytanie 9b	**zawiera tylko randomizowane badania**
Pytanie 10	nie
Pytanie 11a	**tak**
Pytanie 11b	**nie przeprowadzono metaanalizy**
Pytanie 12	nie
Pytanie 13	**nie**
Pytanie 14	tak
Pytanie 15	**nie**
Pytanie 16	tak
Podsumowanie wyników	**niska**

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;
Interpretacja wyniku: wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowania wtórnego włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Laukhtina 2022

Celem opracowania Laukhtina 2022 było określenie skuteczności oraz toksyczności PEM jako terapii adjuwantowej i porównanie z adjuwantową terapią inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKIs, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym po zabiegu nefrektomii bez przerzutów. Przegląd systematyczny przeprowadzono we wrześniu 2021 r. w bazach Medline i EMBASE. Do przeglądu włączono 6 badań, w których interwencję stanowił PEM bądź TKI, w tym jedno badanie porównujące skuteczność PEM z placebo.

W badaniu 3. fazy KEYNOTE-564, oceniano adjuwantową monoterapię PEM w porównaniu z placebo u pacjentów z RCC po zabiegu nefrektomii i z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu. Odnotowano znaczną przewagę PEM nad placebo w zakresie DFS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy badania (HR=0,68; 95% CI=(0,53; 0,87), p=0,002). U pacjentów przyjmujących PEM odnotowano również statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR=0,54; 95% CI=(0,30-0,97)). Badanie nie wykazało znaczącego zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w związku ze stosowaniem PEM (OR=1,91; 95% CI=1,16-3,17). Z kolei ryzyko zdarzeń niepożądanych o nasileniu od 3 do 5 stopnia wzrastało w związku z zastosowaniem PEM (OR=2,18; 95% CI=1,62-2,94).

Analiza odnalezionych badań wykazała, że PEM był najlepszym sposobem leczenia zarówno pod względem DFS, jak i OS i miał najniższe prawdopodobieństwo wystąpienia AE dowolnego i wysokiego stopnia w porównaniu z TKI. Wyższa korzyść kliniczna ze stosowania PEM i jego lepszy profil toksyczności predestynują go do roli nowego standardu opieki w leczeniu uzupełniającym pacjentów po nefrektomii z wysokim ryzykiem nawrotu RCC.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 14.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 20 stycznia 2022 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov,*
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 14 lutego 2022 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Ponadto na prośbę AOTMiT przedstawioną w piśmie w sprawie wymagań minimalnych, do opracowania włączono publikację pełnotekstową Powles 2022, w której zaprezentowano wyniki badania Keynote-564 dla 30-miesięcznego okresu obserwacji.

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

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA)* / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 18.02.2022 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 18.

3.1.2 Selekcja informacji

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

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 20 stycznia 2020 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji publikacji do analizy skuteczności eksperymentalnej i praktycznej dokonywano etapowo według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja — leczenie pooperacyjne (adjuwantowe po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki[3];
- interwencja — PEM (Keytruda®) w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Keytruda];
- komparator — placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - DFS;
        - OS;
        - Odsetek pacjentów żyjących i wolnych od nawrotu choroby;
        - jakość życia;
    - w zakresie bezpieczeństwa:
        - zdarzenia niepożądane;

[3] Z uwagi na przewidywaną niewielką liczbę badań odpowiadającą kryteriom postawionym w PICOS w przeglądzie zrezygnowano z ograniczenia wyszukiwania ze względu na ryzyko nawrotu. Dopiero na etapie wnioskowania zawężono wyniki do populacji zgodnej z wymaganiami.

        - poważne i ciężkie zdarzenie niepożądane;
        - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
        - przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych;
        - zgon z dowolnej przyczyny;
    - zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych.
- metodyka badania:
    - do analizy skuteczności eksperymentalnej włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
    - do analizy skuteczności praktycznej włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne;
    - analizy post-hoc dotyczące pacjentów o pośrednio-wysokim i/lub wysokim ryzyku nawrotu choroby;
    - do analizy bezpieczeństwa randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne.
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- metodykę badań:
    - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
    - listy do redakcji,
    - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
    - analizy post-hoc dotyczące innej subpopulacji niż pacjenci o pośrednio-wysokim i/lub wysokim ryzyku nawrotu choroby,
    - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- typ publikacji:
    - opracowania wtórne,
    - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania);
- badania oceniające stosowanie PEM i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

- brak publikacji pełnotekstowej;
- badania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją — z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 20.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu trwania badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

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

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 50.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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

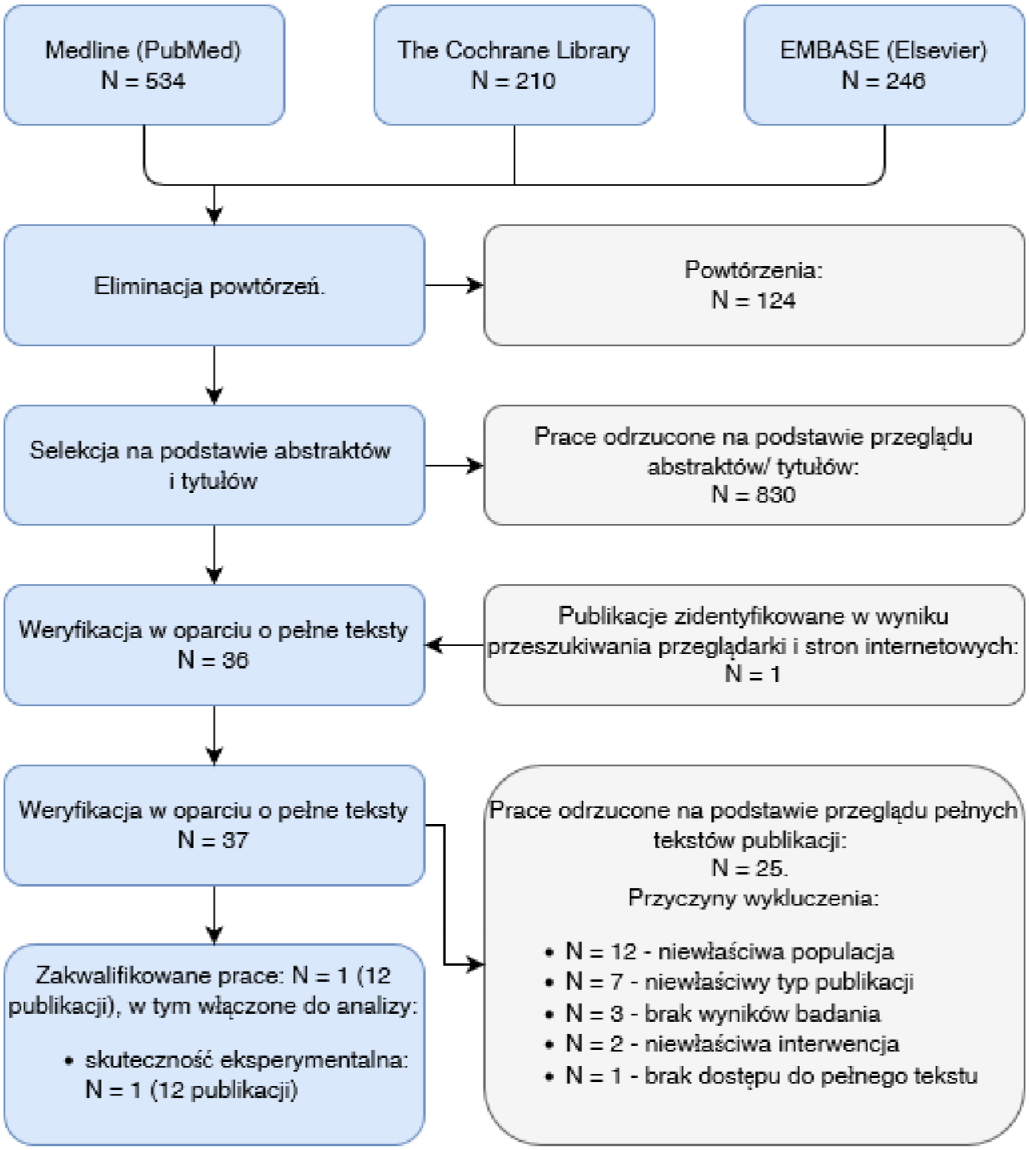
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dot. skuteczności dla interwencji oceniono wstępnie 990 abstraktów. Po wykluczeniu 124 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 36 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 25 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie (w 12 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 15.2 i 16.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 4) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 5). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu. Pozostałe odnalezione badania wykluczono ze względu na niewłaściwą populację pacjentów oraz na brak wyników badań.

Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 14.02.2022 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03142334	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564)	dostępne	Aktywne, nie prowadzi rekrutacji	KEYNOTE-564
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	NCT05024318	NeoAdjuvant Pembrolizumab and STEreotactic Radiotherapy Prior to Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma (NAPSTER)	Brak wyników	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	NAPSTER
3.	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine	Brak wyników	Aktywne, nie prowadzi rekrutacji	-
4.	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation	Brak wyników	W trakcie rekrutacji	-
5.	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors	Brak wyników	W trakcie rekrutacji	

Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 14.02.2022 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564)	brak wyników	Aktywne	KEYNOTE-564
2.	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427)	brak wyników	Aktywne	KEYNOTE-427
3.	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of	brak wyników	Aktywne	-

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022)			
4.	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with Lenvatinib, versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as Firstline Treatment in Participants with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)	brak wyników	Aktywne	-
5.	2020-000502-29	A phase III, multicenter, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab given in combination with cabozantinib alone in patients with inoperable, locally advanced or metastatic renal cell carcinoma who experienced radiographic tumor progression during or after immune checkpoint inhibitor treatment	brak wyników	Aktywne	-
6.	2021-000050-26	TiNivo-2: A Phase 3, Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study to Compare Tivozanib in Combination with Nivolumab to Tivozanib Monotherapy in Subjects with Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed Following One or Two Lines of Therapy Where One Line has an Immune Checkpoint Inhibitor	brak wyników	Aktywne	-
7.	2018-003612-45	Treatment resistance following anti-cancer therapies (TRANSLATE)	Wyniki dostępne	Zakończone	TRANSLATE

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (12 publikacji), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 6). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 21.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority*, *non-inferiority*, *equivalence*)	Liczba pacjentów w grupach i okres obserwacji	Liczba ośrodków wykonujących badanie: Kraje	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
KEYNOTE-564	IIA	superiority	PEM: 496 pacjentów; Placebo: 498 pacjentów Mediana trwania badania: 24 miesiące	251: USA, Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chile, Kolumbia, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Japonia, Korea, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, UK	Pembrolizumab 200 mg dożylnie co 3 tygodnie maks. 17 cykli (ok. 1 rok leczenia)	placebo	pacjenci z rakiem jasnokomórkowym nerki, z pośrednio-wysokim ryzykiem, wysokim ryzykiem wznowy lub stadium M1 NED ocenionym według klasyfikacji TNM i skali Fuhrman: nawrotu po nefrektomii, z przerzutami lub bez przerzutów	Merck Sharp and Dohme

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]

3.2.4 Ocena jakości informacji

Do niniejszego przeglądu dot. interwencji włączono jedno badanie RCT — KEYNOTE-564. Oceniono, że charakteryzuje się niskim ryzkiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie zaprojektowano w celu przetestowania hipotezy typu *superiority*.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 18). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-564 oceniono na niskie (por. Tab. 7).

Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji.

Badanie	KEYNOTE-564
Randomizacja	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie oceny efektów	niskie ryzyko błędu systematycznego
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko błędu systematycznego
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ogólne ryzyko błędu	**niskie ryzyko błędu systematycznego**

4 Strategia analizy danych

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

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

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

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

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

5 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim PEM vs. placebo. W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla PEM zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-564) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych w 24-miesięcznym okresie (mediana) obserwacji (z datą odcięcia: 14 grudnia 2020 r.):

- Pierwszorzędowego:
    - DFS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu miejscowego lub odległego raka nerkowokomórkowego lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, w opinii badacza.
- Drugorzędnego:
    - OS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

Dodatkowo wyniki te zostały uzupełnione o opublikowane na ostatniej konferencji ASCO 2022 uaktualnione wyniki badania KEYNOTE-564 obejmujące dłuższy 30-miesięczny[4] okres obserwacji (z datą odcięcia: 14 czerwca 2021 r.) [Choueiri 2022] oraz publikację pełnotekstową prezentującą dane dla 30-miesięcznego okresu obserwacji [Powles 2022].

Pierwszorzędowy punkt końcowy, DFS, jest uważany za właściwy klinicznie punkt końcowy w badaniu dotyczącym leczenia adjuwantowego, gdzie ocenia się wpływ leczenia na nawrót choroby, i dotychczas był badany w wielu trwających, kluczowych badaniach III fazy, gdzie służył jako surogat dla oceny OS [Haas 2016, Ravaud 2016]. DFS został zaakceptowany jako surogatowy punkt końcowy wykorzystywany w procedurach związanych z dopuszczeniem leku do obrotu. Dodatkowo, wyniki w zakresie DFS mogą dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania preparatu [Kordecki 2020].

OS jest uznawany za złoty standard w wykazywaniu wyższości nowej terapii przeciwnowotworowej w badaniach RCT, jednak w niektórych wskazaniach onkologicznych, takich jak RCC przeżycie może być wydłużone. W takich przypadkach, w których trudno byłoby uzyskać punkt końcowy w postaci przeżycia, miarą korzyści klinicznej może być oceniany w badaniu KEYNOTE-564 pierwszorzędowy punkt DFS [Kordecki 2020].

Dodatkowo w badaniu KEYNOTE-564 oraz w publikacji Choueiri 2022 i Powles 2022 przedstawiono wyniki w zakresie DFS dla określonych subpopulacjach. W przebiegu niniejszej analizy zaprezentowano wybrane, uznane za istotne dla wnioskowanego wskazania wyniki:

[4] Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 czerwca 2021 r.) wyniosła 30,1 miesiąca [95%CI=(20,8;47,5)].

- w 24-miesięcznym [Choueiri 2021a] oraz w 30-miesięcznym [Choueiri 2022 i Powles 2022] okresie obserwacji w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na:
    - łączny pozytywny wynik dla receptora PD-L1 (<1/≥1), definiowany jako liczba komórek PD-L1 wybarwiających się (komórki guza, limfocyty i makrofagi), podzielona przez całkowitą liczbę żywych komórek guza oraz pomnożona razy 100;
- oraz ze względu na ograniczoną dostępność danych:
    - wyłącznie w 24-miesięcznym okresie obserwacji w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na:
        - stadium zaawansowania przerzutów (M0/M1 NED), sklasyfikowany jako M0 (brak przerzutów) lub M1 NED (brak dowodów choroby po resekcji guza pierwotnego i litych, izolowanych, miękkotkankowych przerzutów),
        - rodzaj nefrektomii (częściowa/całkowita).
    - lub wyłącznie w 30-miesięcznym okresie obserwacji w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na:
        - ryzyko nawrotu (pośrednio-wysokie, wysokie lub M1 NED),
        - sarkomatoidalne cechy guza (brak lub obecność komponenty sarkomatycznej).

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, zebrano w rozdziałach 5.1 — 6.

5.1 Przeżycie wolne od choroby

Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby, definiowanego jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego lub odległego nawrotu RCC lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej w ocenie badacza, umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W 24. miesięcznym (mediana) horyzoncie analizy (z datą odcięcia: 14 grudnia 2020 r.) wystąpiło 109 zdarzeń związanych z nawrotem choroby lub zgonem w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 151 w grupie placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w żadnej z grup. **Ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było o 32% mniejsze w przypadku terapii adjuwantowej z zastosowaniem PEM niż w przypadku podawania placebo** [HR=0,68, 95%CI=(0,53; 0,87)]. Wynik uzyskał istotność statystyczną, ponieważ wartość poziomu krytycznego (p-value) jest poniżej poziomu istotności (0,0114). Poziom istotności uwzględnia zaś fakt występowania wielokrotnych hipotez w związku z czym jego wartość jest mniejsza niż standardowa wartość 0,05. Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli

i pozostawali wolni od nawrotu choroby w 24. Miesiącu badania wynosił 77,3% w grupie PEM i 68,1% w grupie placebo (por. Tab. 8).

Tab. 8. Przeżycie wolne od choroby#.

Badanie	Horyzont, miesiące	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby		HR (95% CI), p
		Interwencja % (95% CI)	Komparator % (95% CI)	
PEM vs. placebo				
KEYNOTE-564	24 miesiące*	77,3%, 95%CI=(72,8; 81,1)	68,1%, 95%CI=63,5; 72,2)	**0,68 (0,53; 0,87), 0,002**

#Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została wyznaczona w żadnej z grup.

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

5.2 Przeżycie wolne od choroby w subpopulacjach

W przebiegu niniejszej analizy zaprezentowano wybrane, uznane za istotne dla wnioskowanego wskazania wyniki w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na:

- łączny pozytywny wynik dla receptora PD-L1 (<1/≥1);
- stadium zaawansowania przerzutów (M0/M1 NED);
- rodzaj przeprowadzonej nefrektomii (częściowa/całkowita);
- sarkomatoidalne cechy guza (brak lub obecność komponenty sarkomatycznej).
- wyniki dla pozostałych podgrup (wg ryzyka nawrotu) są dostępne tylko dla 30-mies. okresu obserwacji i zostały przytoczone w dalszej części dokumentu (por. rozdz. 6).

Wyniki w 24-miesięcznym horyzoncie analizy (badanie KEYNOTE-564) wykazały wyższość PEM nad placebo, w zakresie DFS, w każdej ze wspomnianych subpopulacji. Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem i wynikiem PD-L1 na poziomie ≥1 [HR=0,67, 95%Ci=(0,51; 0,88)], pomiędzy leczeniem i wykonaniem całkowitej nefrektomii [HR=0,72, 95%Ci=(0,56; 0,93)]. W przypadku stadium zaawansowania przerzutów interakcja występowała zarówno między leczeniem a statusem M0, jak i M1 NED [M0: HR= 0,74, 95%CI=(0,57; 0,96); M1 NED: HR=0,29, 95%CI=(0,12; 0,69)].

Nie zaobserwowano interakcji między leczeniem i łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 na poziomie <1, częściową nefrektomią w zakresie DFS (por. Tab. 9).

Tab. 9. Przeżycie wolne od choroby w wybranych subpopulacjach.

Subpopulacja	Parametr	Horyzont, miesiące*	Liczba zdarzeń / Liczba pacjentów	HR (95% CI), p
PEM vs. placebo				
Łączny pozytywny wynik PD-L1	<1	24 miesiące	42/237	0,83 (0,45; 1,51)
	≥1		215/748	0,67 (0,51; 0,88)
Status przerzutów	M0	24 miesiące	234/936	0,74 (0,57; 0,96)
	M1 NED		26/58	0,29 (0,12; 0,69)
Rodzaj nefrektomii	Częściowa	24 miesiące	10/75	0,22 (0,05; 1,04)
	Całkowita		250/919	0,72 (0,56; 0,93)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

b.d. — brak danych; CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

5.3 Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego, definiowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W 24. miesięcznym horyzoncie analizy (z datą odcięcia: 14 grudnia 2020 r.) **odnotowano niższe o 46% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo** [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)]. Wystąpiło 18 zgonów w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 33 w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup. Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli w horyzoncie 24 miesięcy wynosił 96,6% w grupie PEM i 93,5% w grupie placebo [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)] (por. Tab. 10).

Tab. 10. Przeżycie całkowite[#].

Badanie	Horyzont, miesiące	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli		HR (95% CI), p
		Interwencja % (95% CI)	Komparator % (95% CI)	
PEM vs. placebo				
KEYNOTE-564	24 miesiące*	96,6% (94,3; 98,0)	93,5% (90,5; 95,6)	0,54 (0,30; 0,96), 0,0164*

[*] nie przekroczył ustalonej wcześniej granicy p-value dla istotności statystycznej (p-value raportowano w publikacji Choueiri 2022).

[#]Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została wyznaczona w żadnej z grup.

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

6 Wyniki w 30-miesięcznym okresie obserwacji

Na ostatniej konferencji ASCO 2022 zaprezentowano uaktualnione wyniki badania KEYNOTE-564 obejmujące dłuższy 30-miesięczny[5] okres obserwacji (z datą odcięcia: 14 czerwca 2021 r.) [Choueiri 2022]. Wyniki uaktualniono następnie zgodnie z opublikowaną w późniejszym okresie publikacją Powles 2022.

W 30. miesięcznym horyzoncie analizy **ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było o 37% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM niż w przypadku placebo** [HR=0,63, 95%CI=(0,50; 0,80)]. Zaobserwowano 114 zdarzeń związanych z nawrotem choroby lub zgonem w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 169 w grupie placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby w dalszym ciągu nie została wyznaczona w żadnej z grup. W 30. miesiącu badania (analiza post-hoc) szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby wynosił 75,2% w grupie PEM i 65,5% w grupie placebo (por. Tab. 8).

Tab. 11. Przeżycie wolne od choroby w 30-miesięcznym horyzoncie analizy#.

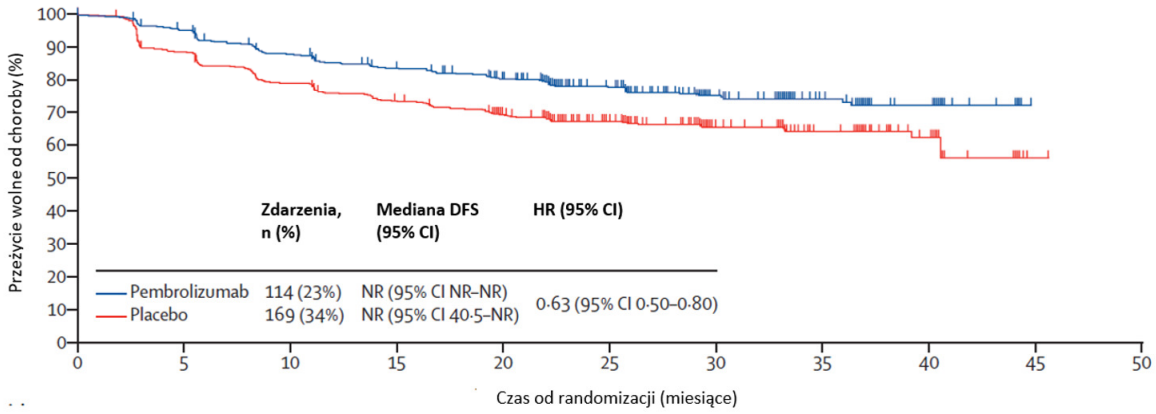
Badanie	Horyzont, miesiące	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby		HR (95% CI), p
		Interwencja, % (95%CI)	Komparator, % (95%CI)	
PEM vs. placebo				
KEYNOTE-564	30 miesięcy*	75,2 (70,8; 79,1)	65,5 (60,9; 69,7)	**0,63 (0,50; 0,80), <0,0001**

#Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została wyznaczona w żadnej z grup.
*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 czerwca 2021 r.) wyniosła 30,1 miesiąca [IQR 25,7; 36,7)].
CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

Istotność statystyczna w zakresie DFS została wykazana już w trakcie pierwszej analizy danych tj. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące. W badaniu KEYNOTE-564 obserwowano wczesne rozdzielenie krzywych Kaplan-Meier dla DFS, rozpoczynające się od około trzeciego miesiąca i wskazujące na przewagę PEM (por. Rys. 4).

[5] Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 czerwca 2021 r.) wyniosła 30,1 miesiąca [95%CI=(20,8;47,5)].

Rys. 4. Krzywa Kaplana-Meiera — DFS.



Źródło: Powles 2022

W uaktualnionej analizie zaprezentowano także wyniki DFS w wybranych subpopulacjach. Wśród nich znalazły się wyniki we wcześniej ocenianych subpopulacjach, np. w podziale ze względu na łączny pozytywny wynik dla receptora PD-L1 (<1/≥1), stadium zaawansowania przerzutów M1-NED (por. 5.2), ale także niepublikowane wcześniej wyniki DFS u pacjentów z określonym: pośrednio-wysokim i wysokim ryzykiem nawrotu oraz z uwzględnieniem braku lub obecnością sarkomatoidalnej komponenty guza.

Chociaż badanie KEYNOTE-564 nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do badania istotności statystycznej w podgrupach, korzyść w zakresie DFS obserwowana w ramieniu PEM w populacji ogólnej była generalnie spójna w subpopulacjach. Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem i wynikiem PD-L1 na poziomie ≥1 [HR=0,63, 95%Ci=(0,49; 0,82)] oraz pomiędzy leczeniem i statusem M1 NED [HR=0,28, 95%CI=(0,12; 0,66)] oraz pomiędzy leczeniem i brakiem komponenty sarkomatoidalnej [HR=0,63, 95% CI=(0,48; 0,83)]. Nie zaobserwowano interakcji między leczeniem i łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 na poziomie <1, a także obecnością komponenty sarkomatoidalnej w zakresie DFS (por. Tab. 12).

Tab. 12. Przeżycie wolne od choroby w wybranych subpopulacjach.

Subpopulacja	Parametr	Horyzont, miesiące*	Liczba zdarzeń / Liczba pacjentów	HR (95% CI), p#
PEM vs. placebo				
Łączny pozytywny wynik PD-L1	<1	30 miesięcy	44/237	0,68 (0,37; 1,24)
	≥1		236/748	0,63 (0,49; 0,82)
Komponenta sarkomatyczna	brak		PEM: 88 zdarzeń, Placebo: 133 zdarzeń	0,63 (0,48; 0,83)
	obecna		PEM: 16 zdarzeń Placebo: 29 zdarzeń	0,54 (0,29; 1,0)

Subpopulacja	Parametr	Horyzont, miesiące*	Liczba zdarzeń / Liczba pacjentów	HR (95% CI), p#

* Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 czerwca 2021 r.) wyniosła 30,1 miesiąca [IQR 25,7; 36,7)].

autorzy publikacji nie raportowali wartości p.

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

W przypadku pacjentów o pośrednio-wysokim ryzyku nawrotu wystąpiło 87 zdarzeń związanych z nawrotem choroby lub zgonem w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 127 w grupie placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została wyznaczona w żadnej z grup. **Ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było o 32% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM niż w przypadku placebo.** Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby wynosił 81,1% w grupie PEM i 72,0% w grupie placebo. Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem a pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu [HR=0,68, 95%Ci=(0,52; 0,89)].

Wśród pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu wystąpiło 20 zdarzeń związanych z nawrotem choroby lub zgonem w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 23 w grupie placebo. Wstępnie wyznaczona mediana przeżycia wolnego od choroby wyniosła 22,4 miesiąca w grupie przyjmującej PEM oraz 11,4 w grupie przyjmującej placebo. Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby wynosił 48,7% w grupie PEM i 35,4% w grupie placebo. Nie zaobserwowano jednak interakcji między leczeniem a występowaniem wysokiego ryzyka nawrotu [HR=0,60, 95%Ci=(0,33; 1,10)].

Wśród pacjentów ze statusem M1 NED wystąpiło 7 zdarzeń związanych z nawrotem choroby lub zgonem w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 19 w grupie placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została wyznaczona w grupie PEM, zaś w grupie przyjmującej placebo wyniosła 11,6 miesiąca. Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby wynosił 78,4% w grupie PEM i 37,9% w grupie placebo. Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem a występowaniem statusu M1-NED [HR=0,28, 95%Ci=(0,12; 0,66)] (por. Tab. 13).

Tab. 13. Przeżycie wolne od choroby w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na ryzyko nawrotu.

Subpopulacja	Horyzont, miesiące*	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby		Mediana, miesiące (95% CI)		HR (95% CI), p#
		PEM, %	Placebo, %	PEM, miesiące (95% CI)	Placebo, miesiące (95% CI)	
Ryzyko nawrotu, PEM vs. placebo						
pośrednio-wysokie	30 miesięcy*	81,1%	72,0%	NW	NW (40,5; NW)	0,68 (0,52; 0,89)
wysokie		48,7%	35,4%	22,4 (11,1; NW)	11,4 (2,9; NW)	0,60 (0,33; 1,10)
M1 NED		78,4%	37,9%	NW (25,7; NW)	NW (5,6; NW)	0,28 (0,12; 0,66)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 czerwca 2021 r.) wyniosła 30,1 miesiąca [IQR 25,7; 36,7)].

autorzy publikacji nie raportowali wartości p.

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; NW — nie wyznaczono; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

W zakresie OS w analizie obejmującej 30. miesięczny okres obserwacji **odnotowano niższe o 48% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo** [HR=0,52, 95%CI=(0,31; 0,86)]. Wystąpiły 23 zgony w grupie pacjentów przyjmujących PEM i 43 w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego nie została wyznaczona w żadnej z grup.

Wartość p nie przekroczyła poziomu istotności (0,000095), w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej. Jak wskazują autorzy publikacji ostateczna analiza OS nastąpi dopiero po odnotowaniu 200 zdarzeń OS. W zaktualizowanej analizie odnotowano ich tylko 66 (33%), w związku z czym konieczna jest dodatkowa obserwacja OS. Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli wynosił 95,7% w grupie PEM i 91,4% w grupie placebo (por. Tab. 14).

Tab. 14. Przeżycie całkowite[#].

Badanie	Horyzont, miesiące	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli		HR (95% CI), p
		Interwencja, % (95%CI)	Komparator, % (95%CI)	
PEM vs. placebo				
KEYNOTE-564	30 miesięcy*	95,7 (93,3; 97,2)	91,4 (88,3; 93,7)	0,52 (0,31; 0,86)

[#]Ostateczna analiza OS nastąpi po odnotowaniu 200 zdarzeniach OS. W zaktualizowanej analizie odnotowano ich tylko 66.

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 czerwca 2021 r.) wyniosła 30,1 miesiąca [95%CI=(20,8;47,5)].

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p; PEM — pembrolizumab;

7 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim PEM vs. placebo. W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla PEM zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-564) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo.

Ze względu na dużą liczbę zdarzeń niepożądanych zaprezentowanych w badaniu KEYNOTE-564 w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie wybrane, kluczowe zdarzenia niepożądane wymienione w publikacji Choueiri 2021a i dotyczące co najmniej 10% badanych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane zaprezentowano za autorami badania w podziale na:

- zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny:
    - zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia,
    - zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia,
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE),
    - przerwanie leczenia z powodu SAE,
    - zmęczenie,
    - biegunka,
    - świąd,
    - ból stawów,
    - niedoczynność tarczycy,
    - wysypka,
    - nudności,
    - kaszel,
    - ból głowy,
    - nadczynność tarczycy,
    - astenia,
    - zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,
    - ból pleców.
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE):
    - zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia,
    - zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia,

    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - SAE.
- zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym.

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, zebrano w rozdziałach 7.1—7.3.

7.1 Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny

7.1.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=2,54, 95%CI=(1,45; 4,46), RD=5,18, 95%CI=(2,17; 8,19)]. W Tab. 15 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 15. Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	470/488 (96,3%)	452/496 (91,1%)	**2,54 (1,45; 4,46), 0,0012**	**5,18 (2,17; 8,19), 0,0007**	19,30 NNH (12,21; 46,02) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.2 Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu od 3. do 5. stopnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny o nasileniu od 3. do 5. stopnia u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=2,22, 95% CI=(1,65; 2,99), RD=14,64 95%CI=(9,29; 19,98)]. W Tab. 16 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 16. Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	158/488 (32,4%)	88/496 (17,7%)	**2,22 (1,65; 2,99), <0,0001**	**14,64 (9,29; 19,98), <0,0001**	6,83 NNH (5,01; 10,76) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny prowadzących do przerwania leczenia u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=12,68, 95%CI=(6,53; 24,62), RD=18,68, 95%CI=(14,88; 22,48)]. W Tab. 17 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 17. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	101/488 (20,7%)	10/496 (2,0%)	**12,68 (6,53; 24,62), <0,0001**	**18,68 (14,88; 22,48), <0,0001**	5,35 NNH (4,45; 6,72) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu KEYNOTE-564 SAE definiowano jako zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji, prowadzące do zgonu lub utrzymującej się lub znaczącej niezdolności do pracy lub ocenione jako poważne przez badacza. Dane dotyczące SAE w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania SAE u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=2,03, 95%CI=(1,42; 2,89), RD=9,20, 95%CI=(4,66; 13,74)]. W Tab. 18 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 18. SAE.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	100/488 (20,5%)	56/496 (11,3%)	**2,03 (1,42; 2,89), 0,0001**	**9,20 (4,66; 13,74), 0,0001**	10,87 NNH (7,28; 21,44) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane;

7.1.5 Przerwanie leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące przerwania leczenia z powodu SAE w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania SAE skutkujących przerwaniem leczenia u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=10,96, 95%CI=(4,33; 27,76), RD=9,03, 95%CI=(6,23; 11,84)]. W Tab. 19 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 19. Przerwanie leczenia z powodu SAE.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	49/488 (10,0%)	5/496 (1,0%)	**10,96 (4,33; 27,76), <0,0001**	**9,03 (6,23; 11,84), <0,0001**	11,07 NNH (8,45; 16,06) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane;

7.1.6 Zmęczenie

Dane dotyczące występowania zmęczenia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zmęczenia u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,32, 95%CI=(1,00; 1,76), RD=5,52, 95%CI=(-0,02; 11,06)]. W Tab. 20 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 20. Zmęczenie.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	145/488 (29,7%)	120/496 (24,2%)	1,32 (1,00; 1,76), 0,0513	5,52 (-0,02; 11,06), 0,0507	18,12 NNH (9,05 NNH; 6151,66 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.7 Biegunka

Dane dotyczące występowania biegunki w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania biegunki u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,18, 95%CI=(0,88; 1,58), RD=3,03, 95%CI=(-2,30; 8,36)]. W Tab. 21 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 21. Biegunka.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	124/488 (25,4%)	111/496 (22,4%)	1,18 (0,88; 1,58), 0,2652	3,03 (-2,30; 8,36), 0,2648	32,99 NNH (11,97 NNH; 43,56 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.8 Świąd

Dane dotyczące występowania świądu w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania świądu u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,95, 95%CI=(1,40; 2,73), RD=9,64, 95%CI=(4,88; 14,40)]. W Tab. 22 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 22. Świąd.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	111/488 (22,7%)	65/496 (13,1%)	**1,95 (1,40; 2,73), 0,0001**	**9,64 (4,88; 14,40), 0,0001**	10,37 NNH (6,94; 20,49) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.9 Ból stawów

Dane dotyczące występowania bólu stawów w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu stawów u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,23, 95%CI=(0,90; 1,68), RD=3,38, 95%CI=(-1,66; 8,42)]. W Tab. 23 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 23. Ból stawów.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	108/488 (22,1%)	93/496 (18,8%)	1,23 (0,90; 1,68), 0,1888	3,38 (-1,66; 8,42), 0,1882	29,58 NNH (11,88 NNH; 60,41 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.10 Niedoczynność tarczycy

Dane dotyczące występowania niedoczynności tarczycy w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=7,10, 95%CI=(4,23; 11,93), RD=17,48, 95%CI=(13,50; 21,45)]. W Tab. 24 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 24. Niedoczynność tarczycy.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	103/488 (21,1%)	18/496 (3,6%)	**7,10 (4,23; 11,93), <0,0001**	**17,48 (13,50; 21,45), <0,0001**	5,72 NNH (4,66; 7,41) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.11 Wysypka

Dane dotyczące występowania wysypki w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania wysypki u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=2,10, 95%CI=(1,46; 3,01), RD=9,40, 95%CI=(4,92; 13,87)]. W Tab. 25 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 25. Wysypka.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	98/488 (20,1%)	53/496 (10,7%)	**2,10 (1,46; 3,01), 0,0001**	**9,40 (4,92; 13,87), <0,0001**	10,64 NNH (7,21; 20,32) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.12 Nudności

Dane dotyczące występowania nudności w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania nudności u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,83, 95%CI=(1,25; 2,68), RD=6,72, 95%CI=(2,53; 10,91)]. W Tab. 26 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 26. Nudności.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	80/488 (16,4%)	48/496 (9,7%)	**1,83 (1,25; 2,68), 0,0019**	**6,72 (2,53; 10,91), 0,0017**	14,89 NNH (9,17; 39,59) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.13 Kaszel

Dane dotyczące występowania kaszlu w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania kaszlu u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,65, 95%CI=(1,12; 2,41), RD=5,49, 95%CI=(1,33; 9,66)]. W Tab. 27 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 27. Kaszel.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	76/488 (15,6%)	50/496 (10,1%)	**1,65 (1,12; 2,41), 0,0105**	**5,49 (1,33; 9,66), 0,0098**	18,20 NNH (10,35; 75,46) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.14Ból głowy

Dane dotyczące występowania bólu głowy w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu głowy u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,15, 95%CI=(0,80; 1,67), RD=1,64, 95%CI=(-2,61; 5,89)]. W Tab. 28 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 28. Ból głowy.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	69/488 (14,1%)	62/496 (12,5%)	1,15 (0,80; 1,67), 0,4494	1,64 (-2,61; 5,89), 0,4492	61,00 NNH (16,99 NNH; 38,36 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.15 Nadczynność tarczycy

Dane dotyczące występowania nadczynności tarczycy w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania nadczynności tarczycy u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=66,77, 95%CI=(9,21; 484,08), RD=11,68, 95%CI=(8,79; 14,58)]. W Tab. 29 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 29. Nadczynność tarczycy.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	58/488 (11,9%)	1/496 (0,2%)	**66,77 (9,21; 484,08), <0,0001**	**11,68 (8,79; 14,58), <0,0001**	8,56 NNH (6,86; 11,38) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.16 Astenia

Dane dotyczące występowania astenii w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania astenii u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,46, 95%CI=((0,93; 2,28), RD=2,99, 95%CI=(-0,54; 6,52)]. W Tab. 25 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 30. Astenia.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	50/488 (10,2%)	36/496 (7,3%)	1,46 (0,93; 2,28), 0,0986	2,99 (-0,54; 6,52), 0,0970	33,47 NNH (15,35 NNH; 184,84 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.17 Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Dane dotyczące występowania zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=1,23, 95%CI=(0,80; 1,90), RD=1,78, 95%CI=(-1,86; 5,42)]. W Tab. 31 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 31. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	50/488 (10,2%)	42/496 (8,5%)	1,23 (0,80; 1,90), 0,3388	1,78 (-1,86; 5,42), 0,3382	56,24 NNH (18,46 NNH; 53,74 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.1.18 Ból pleców

Dane dotyczące występowania bólu pleców w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu pleców u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=0,75, 95%CI=(0,51; 1,12), RD=-2,86, 95%CI=(-6,84; 1,11)]. W Tab. 32 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 32. Ból pleców.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	49/488 (10,0%)	64/496 (12,9%)	0,75 (0,51; 1,12), 0,1601	-2,86 (-6,84; 1,11), 0,1583	34,94 NNT (89,72 NNH; 14,62 NNT)

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

7.2.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia związanych z leczeniem w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=3,30, 95%CI=(2,49; 4,37), RD=25,67, 95%CI=(19,99; 31,35)]. W Tab. 33 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 33. Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	386/488 (79,1%)	265/496 (53,4%)	**3,30 (2,49; 4,37), <0,0001**	**25,67 (19,99; 31,35), <0,0001**	3,90 NNH (3,19; 5,00) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.2.2 Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu od 3. do 5. stopnia związanych z leczeniem w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu nasilenia od 3. do 5. u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=18,97, 95%CI=((8,22; 43,79), RD=17,64, 95%CI=(14,04; 21,24)]. W Tab. 34 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 34. Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia związane z leczeniem.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	92/488 (18,9%)	6/496 (1,2%)	**18,97 (8,22; 43,79), <0,0001**	**17,64 (14,04; 21,24), <0,0001**	5,67 NNH (4,71; 7,12) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=35,16, 95%CI=(11,04; 112,00), RD=17,02, 95%CI=(13,57; 20,47)]. W Tab. 35 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 35. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	86/488 (17,6%)	3/496 (0,6%)	**35,16 (11,04; 112,00), <0,0001**	**17,02 (13,57; 20,47), <0,0001**	5,88 NNH (4,89; 7,37) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

7.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Dane dotyczące SAE związanych z leczeniem w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania SAE związanych z leczeniem u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=68,08, 95%CI=(9,39; 493,44), RD=11,89, 95%CI=(8,97; 14,81)]. W Tab. 36 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 36. SAE związane z leczeniem.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	59/488 (12,1%)	1/496 (0,2%)	**68,08 (9,39; 493,44), <0,0001**	**11,89 (8,97; 14,81), <0,0001**	8,41 NNH (6,75; 11,15) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane;

7.3 Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego PEM vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-564 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym u pacjentów stosujących PEM w porównaniu z placebo [OR=8,53, 95%CI=(5,61; 12,97), RD=28,78, 95%CI=(24,08; 33,48)]. W Tab. 37 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania.

Tab. 37. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym.

Badanie	Horyzont	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
PEM vs. placebo						
KEYNOTE-564	24 miesiące*	169/488 (34,6%)	29/496 (5,8%)	**8,53 (5,61; 12,97), <0,0001**	**28,78 (24,08; 33,48), <0,0001**	3,47 NNH (2,99; 4,15) NNH

*Mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia (14 grudnia 2020 r.) wyniosła 24,1 miesiąca [95%CI=(14,9;41,5)].

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane;

7.4 Wyniki w 30-miesięcznym okresie obserwacji

W zaktualizowanej analizie obejmującej 30-miesięczny okres obserwacji nie odnotowano znaczących zmian w zakresie bezpieczeństwa w stosunku do danych uzyskanych po 24. miesiącach, co wskazuje na utrzymujący się w czasie akceptowalny profil bezpieczeństwa PEM. W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaobserwowano, iż w znaczącej większości przypadków zdarzenia te charakteryzowały się między 1-2 stopniem nasilenia oraz wczesnym początkiem. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego objawu wahała się między 6 a 15 tygodniem leczenia w zależności od zdarzenia. Późne wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występowało rzadko. Zdarzenia o nasileniu ≥3 stopnia występowały wyłączenie w marginalnej liczbie przypadków.

Ze względu na dużą liczbę zdarzeń niepożądanych zaprezentowanych w badaniu KEYNOTE-564 w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie wybrane, kluczowe zdarzenia niepożądane dotyczące co najmniej 10% badanych z publikacji Powles 2022.

Tab. 38. Zdarzenia niepożądane w horyzoncie 30. miesięcznym w publikacji Powles 2022 — PEM vs. placebo.

Punkt końcowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zdarzenie niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia od 3 do 5	157/488 (32,2%)	18/496 (3,6%)	**12,60 (7,58; 20,92), 0,0000**	**28,54 (24,08; 33,00), 0,0000**	3,50 NNH (3,03; 4,15) NNH
Przerwanie stosowania PEM lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	103/488 (21,1%)	11/496 (2,2%)	**11,80 (6,25; 22,28), 0,0000**	**18,89 (15,04; 22,73), 0,0000**	5,29 NNH (4,40; 6,65) NNH
SAE związane z leczeniem	59/488 (12,1%)	1/496 (0,2%)	**68,08 (9,39; 493,44), 0,0000**	**11,89 (8,97; 14,81), 0,0000**	8,41 NNH (6,75; 11,15) NNH
Działania niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym					
Działania niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym	174/488 (35,7%)	34/496 (6,9%)	**7,53 (5,08; 11,17), 0,0000**	**28,80 (24,00; 33,60), 0,0000**	3,47 NNH (2,98; 4,17) NNH
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	103/488 (21,1%)	18/496 (3,6%)	**7,10 (4,23; 11,93), 0,0000**	**17,48 (13,50; 21,45), 0,0000**	5,72 NNH (4,66; 7,41) NNH
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	62/496 (12,5%)	1/498 (0,2%)	**71,00 (9,80; 514,20), 0,0000**	**12,30 (9,36; 15,24), 0,0000**	8,13 NNH (6,56; 10,68) NNH
Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia od 1. do 2. stopnia					
Zmęczenie	95/488 (19,5%)	71/496 (14,3%)	**1,45 (1,03; 2,03), 0,0315**	**5,15 (0,48; 9,83), 0,0307**	19,41 NNH (10,18; 208,67) NNH
Niedoczynność tarczycy	84/488 (17,2%)	13/496 (2,6%)	**7,73 (4,24; 14,06), 0,0000**	**14,59 (10,96; 18,22), 0,0000**	6,85 NNH (5,49; 9,12) NNH
Świąd	90/488 (18,4%)	57/496 (11,5%)	**1,74 (1,22; 2,49), 0,0024**	**6,95 (2,51; 11,39), 0,0022**	14,39 NNH (8,78; 39,84) NNH
Biegunka	69/488 (14,1%)	51/496 (10,3%)	1,44 (0,98; 2,11), 0,0655	3,86 (-0,23; 7,94), 0,0643	25,93 NNH (12,59 NNH; 435,36 NNT)

Punkt końcowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Wysypka	69/488 (14,1%)	36/496 (7,3%)	**2,10 (1,38; 3,22), 0,0006**	**6,88 (3,04; 10,72), 0,0004**	14,53 NNH (9,32; 32,92) NNH
Nadczynność tarczycy	52/488 (10,7%)	0/496 (0,0%)	**119,43 (7,35; 1940,59), 0,0008**	**10,66 (7,90; 13,41), 0,0000**	9,38 NNH (7,46; 12,66) NNH

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane;

8 Jakość życia pacjentów w badaniu KEYNOTE-564

Poprawa stanu pacjenta w zakresie jakości życia zależnej od stanu zdrowia uznawana jest za korzyść kliniczną. W przebiegu badania KEYNOTE-564 zbierano informacje dotyczące jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i FKSI-DRS. Te wskaźniki nie są punktami końcowymi czysto związanymi ze skutecznością lub bezpieczeństwem, ponieważ mają na nie wpływ zarówno nawroty choroby, jak i tolerancja leczenia. Eksperci kliniczni wskazali, że instrument FKSI-DRS rejestruje przede wszystkim zmiany HRQoL związane z chorobą, a nie z leczeniem. Na obecnym etapie autorzy badania opublikowali wyniki dotyczące EORTC-QLQ-C30 oraz FKSI-DRS. Szczegóły dotyczące skali EORTC-QLQ-C30 i FKSI-DRS zaprezentowano w rozdz. 22 i 23.

Dane dotyczące wyników uzyskanych w skali EORTC-QLQ-C30, gdzie wyższa punktacja oznacza wyższy poziom jakości życia lub funkcjonowania, wykazały, że w 52. tygodniowym horyzoncie analizy zmiana średniej najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości początkowej w skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 wynosiła LSM=-1,81, 95%CI(-3,19; -0,43) w grupie PEM i LSM=-0,90, 95% CI=(-2,23; 0,44) w grupie placebo. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych w zakresie EORTC-QLQ-C30 (klinicznie znacząca zmiana dotyczy zmiany wyniku o ≥10 punktów).

Dane dotyczące wyników uzyskanych w skali FKSI-DRS, gdzie wyższa punktacja oznacza najlepszy możliwy wynik — brak objawów, zaś niższa punktacja oznacza gorszy wynik, wykazały, że w 52. tygodniowym horyzoncie analizy zmiana LSM w stosunku do wartości początkowej w skali FKSI-DRS wynosiła LSM=-1,12, 95%CI=(-1,53; -0,71) w grupie PEM i LSM=-0,45, 95%CI=(-0,84; -0,05) w grupie placebo. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych w zakresie FKSI-DRS (klinicznie znacząca zmiana dotyczy zmiany wyniku o ≥3 punktów).

9 Analiza skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania PEM w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z RCC z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu. Wynika to z faktu, iż PEM jest technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu. Rejestracja PEM przez EMA w leczeniu adjuwantowym nastąpiła dopiero 27 stycznia 2022 r.

10 Podsumowanie wyników

10.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej w 24-miesięcznym okresie obserwacji

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim PEM vs. placebo. W analizie skuteczności uzyskano przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie:

- DFS (wynik istotny statystycznie),
- Dotychczasowych wyników dla OS (mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, zaś wartość p nie przekroczyła poziomu istotności, w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej) oraz
- DFS w subpopulacjach pacjentów (Badanie KEYNOTE-564 nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do badania istotności statystycznej w podgrupach):
    - z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 ≥1,
    - niezależnie od statusu przerzutów M0 i M1 NED,
    - po całkowitej nefrektomii.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 39).

Tab. 39. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej w badaniu KEYNOTE-564.

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik, p
DFS		PEM vs. placebo	**HR=0,68, 95%CI=(0,53; 0,87), 0,002**
OS		PEM vs. placebo	HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96), 0,0164*
DFS w określonych subpopulacjach#			
Łączny pozytywny wynik PD-L1	<1	PEM vs. placebo	HR=0,83, 95%CI=(0,45; 1,51)
	≥1		HR=0,67, 95%CI=(0,51; 0,88)
Status przerzutów	M0	PEM vs. placebo	HR=0,74, 95%CI=(0,57; 0,96)
	M1 NED		HR=0,29, 95%CI=(0,12; 0,69)
Rodzaj nefrektomii	Częściowa	PEM vs. placebo	HR=0,22, 95%CI=(0,05; 1,04)
	Całkowita		HR=0,72, 95%CI=(0,56; 0,93)

* Wartość p nie przekroczyła poziomu istotności (0,000095), w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej.

W tym przypadku liczba pacjentów oraz zdarzeń była niewielka w podgrupach i dlatego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Badanie KEYNOTE-564 nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do badania istotności statystycznej w podgrupach.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; OR — iloraz szans; OS — przeżycie całkowite; P — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka;

10.2 Wyniki skuteczności w 30-miesięcznym okresie obserwacji

W analizie obejmującej 30-miesięczny okres obserwacji uzyskano przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie:

- DFS (wynik istotny statystycznie),
- Dotychczasowych wyników dla OS (mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, zaś wartość p nie przekroczyła poziomu istotności, w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej; jedynie 33% przypadków zgonów (66 z 200 zdarzeń) potrzebnych do ostatecznej analizy przeżycia całkowitego odnotowano do daty odcięcia danych), oraz
- Wykazano interakcję między stosowaniem PEM a:
  - łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 ≥1,
  - pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu,
  - wysokim ryzykiem nawrotu,
  - statusem przerzutów M1 NED,
  - brakiem komponenty sarkomatycznej.

Chociaż badanie KN-564 nie miało mocy statystycznej pozwalającej na wykrycie istotności statystycznej w podgrupach, korzyść w zakresie DFS obserwowana w ramieniu pembrolizumabu w populacji ogólnej była generalnie spójna w subpopulacjach.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 39).

Tab. 40. Zestawienie wyników w 30-miesięcznym okresie obserwacji.

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik, p*
DFS		PEM vs. placebo	**HR=0,63, 95%CI=(0,50; 0,80), <0,0001**
OS		PEM vs. placebo	HR=0,52, 95%CI=(0,31; 0,86), 0,0048
DFS w określonych subpopulacjach#			
Łączny pozytywny wynik PD-L1	<1	PEM vs. placebo	HR=0,68, 95%CI=(0,37; 1,24)
	≥1	PEM vs. placebo	HR=0,63, 95%Ci=(0,49; 0,82)
Ryzyko nawrotu	Pośrednio-wysokie	PEM vs. placebo	HR=0,68, 95%Ci=(0,52; 0,89)

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik, p*
	wysokie	PEM vs. placebo	HR=0,60, 95%CI=(0,33; 1,10)
	M1-NED	PEM vs. placebo	HR=0,28, 95%CI=(0,12; 0,66)
Komponenta sarko-maidalna	brak	PEM vs. placebo	HR=0,63, 95%CI= (0,48; 0,83)
	obecna	PEM vs. placebo	HR=0,54, 95%CI= (0,29; 1,0)

* wartość p podawano wyłącznie, jeżeli była raportowana przez autorów publikacji.

[#] W tym przypadku liczba pacjentów oraz zdarzeń była niewielka w podgrupach i dlatego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Badanie KEYNOTE-564 nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do badania istotności statystycznej w podgrupach.

CI — przedział ufności; OR — iloraz szans; P — wartość p; PEM — pembrolizumab;

W 30-miesięcznym okresie obserwacji nie odnotowano znaczących zmian w zakresie bezpieczeństwa w stosunku do danych uzyskanych po 24. miesiącach, co wskazuje na utrzymujący się w czasie akceptowalny profil bezpieczeństwa PEM. Zdarzenia charakteryzowały się niskim stopniem nasilenia oraz występowały jedynie na początkowym etapie leczenia.

10.3 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim PEM vs. placebo. Pacjenci stosujący PEM doświadczali zdarzeń niepożądanych częściej niż przyjmujący placebo. W zakresie bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących PEM istotnie statystycznie częściej występowały:

- zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny:
  - o dowolnym stopniu nasilenia,
  - o nasileniu od 3. do 5. stopnia,
  - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
  - SAE,
  - przerwanie leczenia z powodu SAE,
  - świąd,
  - niedoczynność tarczycy,
  - wysypka,
  - nudności,
  - kaszel,
  - nadczynność tarczycy.
- TRAE:
  - zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia,
  - zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia,

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- SAE.

- zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 41).

Tab. 41. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-564.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny		
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	PEM vs. placebo	**OR=2,54, 95%CI=(1,45; 4,46), p=0,0012** **RD=5,18, 95%CI=(2,17; 8,19), 0,0007**
Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia	PEM vs. placebo	**OR=2,22, 95% CI=(1,65; 2,99), p<0,0001** **RD=14,64, 95%CI=(9,29; 19,98), p<0,0001**
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	PEM vs. placebo	**OR=12,68, 95%CI=(6,53; 24,62), p<0,0001** **RD=18,68, 95%CI=(14,88; 22,48), p<0,0001**
SAE	PEM vs. placebo	**OR=2,03, 95%CI=(1,42; 2,89), p=0,0001** **RD=9,20, 95%CI=(4,66; 13,74), p=0,0001**
Przerwanie leczenia z powodu SAE	PEM vs. placebo	**OR=10,96, 95%CI=(4,33; 27,76), p<0,0001** **RD=9,03, 95%CI=(6,23; 11,84), p<0,0001**
Zmęczenie	PEM vs. placebo	OR=1,32, 95%CI=(1,00; 1,76), p=0,0513 RD=5,52, 95%CI=(-0,02; 11,06), p=0,0507
Biegunka	PEM vs. placebo	OR=1,18, 95%CI=(0,88; 1,58), p=0,2652 RD=3,03, 95%CI=(-2,30; 8,36), p=0,2648
Świąd	PEM vs. placebo	**OR=1,95, 95%CI=(1,40; 2,73), p=0,0001** **RD=9,64, 95%CI=(4,88; 14,40), p=0,0001**
Ból stawów	PEM vs. placebo	OR=1,23, 95%CI=(0,90; 1,68), p=0,1888 RD=3,38, 95%CI=(-1,66; 8,42), p=0,1882
Niedoczynność tarczycy	PEM vs. placebo	**OR=7,10, 95%CI=(4,23; 11,93), p<p0,0001** **RD=17,48, 95%CI=(13,50; 21,45), p<0,0001**
Wysypka	PEM vs. placebo	**OR=2,10, 95%CI=(1,46; 3,01), p=0,0001** **RD=9,40, 95%CI=(4,92; 13,87), p<0,0001**
Nudności	PEM vs. placebo	**OR=1,83, 95%CI=(1,25; 2,68), p=0,0019** **RD=6,72, 95%CI=(2,53; 10,91), p=0,0017**
Kaszel	PEM vs. placebo	**OR=1,65, 95%CI=(1,12; 2,41), p=0,0105** **RD=5,49, 95%CI=(1,33; 9,66), p=0,0098**

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p
Ból głowy	PEM vs. placebo	OR=1,15, 95%CI=(0,80; 1,67), p=0,4494 RD=1,64, 95%CI=(-2,61; 5,89), p=0,4492
Nadczynność tarczycy	PEM vs. placebo	**OR=66,77, 95%CI=(9,21; 484,08), p<0,0001** **RD=11,68, 95%CI=(8,79; 14,58), p<0,0001**
Astenia	PEM vs. placebo	OR=1,46, 95%CI=(0,93; 2,28), p=0,0986 RD=2,99, 95%CI=(-0,54; 6,52), p=0,0970
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	PEM vs. placebo	OR=1,23, 95%CI=(0,80; 1,90), p=0,3388 RD=1,78, 95%CI=(-1,86; 5,42), p=0,3382
Ból pleców	PEM vs. placebo	OR=0,75, 95%CI=(0,51; 1,12), p=0,1601 RD=-2,86, 95%CI=(-6,84; 1,11), p=0,1583
TRAE		
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem	PEM vs. placebo	**OR=3,30, 95%CI=(2,49; 4,37), p<0,0001** **RD=25,67, 95%CI=(19,99; 31,35), p<0,0001**
Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia związane z leczeniem	PEM vs. placebo	**OR=18,97, 95%CI=((8,22; 43,79), p<0,0001** **RD=17,64, 95%CI=(14,04; 21,24), p<0,0001**
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem	PEM vs. placebo	**OR=35,16, 95%CI=(11,04; 112,00), p<0,0001** **RD=17,02, 95%CI=(13,57; 20,47), p<0,0001**
SAE związane z leczeniem	PEM vs. placebo	**OR=68,08, 95%CI=(9,39; 493,44), p<0,0001** **RD=11,89, 95%CI=(8,97; 14,81), p<0,0001**
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym		
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym	PEM vs. placebo	**OR=8,53, 95%CI=(5,61; 12,97), p<0,0001** **RD=28,78, 95%CI= (24,08; 33,48), p<0,0001**

CI — przedział ufności; OR — iloraz szans; P — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane; TRAE — zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

10.4 Wyniki bezpieczeństwa w 30-miesięcznym okresie obserwacji

Pacjenci stosujący PEM doświadczali zdarzeń niepożądanych częściej niż przyjmujący placebo. W zakresie bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących PEM istotnie statystycznie częściej występowały:

- zdarzenie niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia od 3 do 5,
- przerwanie stosowania PEM lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych,
- SAE związane z leczeniem,

- Działania niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym:
    - dowolne działania niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym,
    - niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym,
    - nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
- Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia od 1. do 2. stopnia:
    - zmęczenie,
    - niedoczynność tarczycy,
    - świąd,
    - wysypka,
    - nadczynność tarczycy.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 41).

Tab. 42. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-564.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p
Zdarzenie niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia od 3 do 5	PEM vs. placebo	**OR=12,60, 95%CI= (7,58; 20,92), p<0,0001; RD=28,54, 95%CI= (24,08; 33,00), p<0,0001**
Przerwanie stosowania PEM lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	PEM vs. placebo	**OR=11,80, 95%CI= (6,25; 22,28), p<0,0001; RD=18,89, 95%CI= (15,04; 22,73), p<0,0001**
SAE związane z leczeniem	PEM vs. placebo	**OR=68,08, 95%CI= (9,39; 493,44), p<0,0001; RD=11,89, 95%CI= (8,97; 14,81), p<0,0001**
Działania niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym		
Działania niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym	PEM vs. placebo	**OR=7,53, 95%CI= (5,08; 11,17), p<0,0001; RD=28,80, 95%CI= (24,00; 33,60), p<0,0001**
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	PEM vs. placebo	**OR=7,10, 95%CI= (4,23; 11,93), p<0,0001; RD=17,48, 95%CI= (13,50; 21,45), p<0,0001**
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	PEM vs. placebo	**OR=71,00, 95%CI= (9,80; 514,20), p<0,0001; RD=12,30, 95%CI= (9,36; 15,24), p<0,0001**
Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia od 1. do 2. stopnia		
Zmęczenie	PEM vs. placebo	**OR=1,45, 95%CI= (1,03; 2,03), p=0,0315; RD=5,15, 95%CI= (0,48; 9,83), p=0,0307**
Niedoczynność tarczycy	PEM vs. placebo	**OR=7,73, 95%CI= (4,24; 14,06), p<0,0001; RD=14,59, 95%CI= (10,96; 18,22), p<0,0001**

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p
Świąd	PEM vs. placebo	**OR=1,74, 95%CI= (1,22; 2,49), p=0,0024; RD=6,95, 95%CI= (2,51; 11,39), p=0,0022**
Biegunka	PEM vs. placebo	OR=1,44, 95%CI= (0,98; 2,11), p=0,0655; RD=3,86, 95%CI= (-0,23; 7,94), p=0,0643
Wysypka	PEM vs. placebo	**OR=2,10, 95%CI= (1,38; 3,22), p=0,0006; RD=6,88, 95%CI= (3,04; 10,72), p=0,0004**
Nadczynność tarczycy	PEM vs. placebo	**OR=119,43, 95%CI= (7,35; 1940,59), p=0,0008; RD=10,66, 95%CI= (7,90; 13,41), p<0,0001**

CI — przedział ufności; OR — iloraz szans; P — wartość p; PEM — pembrolizumab; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane; TRAE — zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

11 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności PEM w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki — zidentyfikowano jedno badanie RCT (KEYNOTE-564). Jest to jednak poprawnie zaprojektowane badanie RCT III fazy, o niskim ryzyku błędu systematycznego wg skali Cochrane, obejmujące dodatkowo liczną populację — 994 pacjentów. Należy także zauważyć, iż w praktyce klinicznej brak jest alternatywnej metody leczenia adjuwantowego pacjentów w analizowanym wskazaniu. Dlatego możliwe było wykonanie porównania wyłącznie z placebo, w którym PEM uzyskało istotną przewagę w zakresie kluczowych punktów końcowych.

Do ograniczeń badania KEYNOTE-564 należy przedłużenie naboru pacjentów do badania, co skutkowało cenzorowaniem dużej ilości danych po przekroczeniu dwuletniego okresu obserwacji. Obecnie dostępne wyniki pochodzą z pierwszych z zaplanowanych analiz badania, co wiąże się m.in. z niepełnymi danymi dotyczącymi odsetka definitywnie wyleczonych pacjentów i wpływu na OS. Jak wskazują autorzy publikacji Choueiri 2022 i Powles 2022 ostateczna analiza OS nastąpi dopiero po odnotowaniu 200 zdarzeń OS. W zaktualizowanej analizie odnotowano ich tylko 66. Mediany DFS oraz OS nie zostały osiągnięte w żadnej z badanych grup. Porównanie median nie jest jednak konieczne do wnioskowania o skuteczności badanego leku, a dostępne po pierwszej analizie wartości HR dla DFS i OS wskazują na wyraźną przewagę terapii PEM nad placebo.

Dodatkowo badana populacja w badaniu KEYNOTE-564 charakteryzowała się wysoką heterogenicznością pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. Około 86% włączonych do badania pacjentów, zarówno w grupie PEM, jak i placebo, reprezentowało populację M0 o pośrednio-wysokim ryzyku nawrotu choroby, podczas gdy M0 o wysokim ryzyku nawrotu występowało w około 8% z nich. W zaktualizowanej analizie obejmującej 30-miesięczny okres obserwacji zaprezentowano wyniki w zakresie DFS dla każdej z tych populacji.

Dodatkowo, na dzień przygotowania niniejszej analizy nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania PEM we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż PEM jest technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu.

12 Dyskusja

12.1Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania PEM (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność PEM oceniono w porównaniu z placebo. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonego do analizy przeglądu systematycznego oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR.

W wyniku przeszukania baz danych przeprowadzonego po raz ostatni 20 stycznia 2022 r. odnaleziono i włączono do analizy jedno badanie RCT — KEYNOTE-564. Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny Laukhtina 2022, nie odnaleziono natomiast żadnego raportu HTA ani badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania PEM we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki opracowania wtórnego wykazały, że terapia PEM cechuje się wyższą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. Na podstawie opracowania można wnioskować, że wyższa korzyść kliniczna ze stosowania PEM i jego zadowalający profil bezpieczeństwa predestynują go do roli nowego standardu opieki w leczeniu adjuwantowym pacjentów po nefrektomii z wysokim ryzykiem nawrotu raka nerki.

Badanie KEYNOTE-564 to poprawnie zaprojektowane podwójnie zaślepione badanie RCT III fazy, o niskim ryzyku błędu systematycznego wg skali Cochrane. Badanie przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z RCC z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii lub w populacji pacjentów M1 NED. Do badania zakwalifikowano łącznie 994 pacjentów, z czego 496 zostało przydzielonych do grupy przyjmującej PEM w dawce 200 mg, natomiast 498 — do grupy przyjmującej placebo. Wśród pacjentów 488 z nich otrzymało co najmniej jedną dawkę PEM, z kolei 496 pacjentów przyjęło co najmniej jedną dawkę placebo. Mediana wieku pacjentów w każdej z grup wynosiła 60 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania w obu ramionach przeważali mężczyźni. Zabieg radykalnej nefrektomii przeszło przed rozpoczęciem badania 92,5% pacjentów z grupy PEM oraz 92,4% pacjentów z grupy placebo [Choueiri 2021a].

W badaniu przeprowadzono porównanie dla pierwszorzędowego punktu końcowego — DFS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu miejscowego lub odległego raka nerkowokomórkowego lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, w opinii badacza. DFS, został uznany za właściwy klinicznie punkt końcowy w badaniu dotyczącym leczenia adjuwantowego, gdzie ocenia się wpływ leczenia na nawrót choroby, i dotychczas był badany w wielu trwających, kluczowych

badaniach III fazy, gdzie służył jako surogat dla oceny OS [Haas 2016, Ravaud 2016]. Dodatkowo, wyniki w zakresie DFS mogą dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania preparatu [Kordecki 2020].

Ocenie poddano także drugorzędowy punkt końcowy — OS, zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny oraz uznawany za złoty standard w wykazywaniu wyższości nowej terapii przeciwnowotworowej w badaniach RCT. Do pozostałych drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w przebiegu analizy należały dane w zakresie bezpieczeństwa oraz zmiany w jakości życia, raportowane przez pacjentów za pośrednictwem kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz FKSI-DRS.

W przebiegu analizy skuteczności nie uzyskano median DFS oraz OS w żadnej z badanych grup. Porównanie median nie jest jednak konieczne do wnioskowania o skuteczności badanego leku, a dostępne po pierwszej analizie wartości HR dla DFS i OS wskazują na wyraźną, istotną statystycznie w zakresie DFS, przewagę terapii PEM nad placebo.

Badanie KEYNOTE-564 wykazało, że leczenie adjuwantowe z zastosowaniem PEM przyniosło klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego — DFS w porównaniu z placebo po 24. miesiącach [HR=0,68; 95% CI=(0,53; 0,87), p=0,002]. **Ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było o 32% mniejsze w przypadku terapii adjuwantowej z zastosowaniem PEM niż w przypadku podawania placebo.** Krzywe DFS (Kaplan-Meier) dla obu badanych grup rozdzieliły się na wczesnym etapie — w 12. tygodniu badania i pozostały w tym stanie, ze stałą różnicą w szacowanym czasie przeżycia wolnego od choroby wynoszącą co najmniej 9 punktów procentowych na korzyść PEM po 12 i 24 miesiącach.

W trakcie badania wystąpiło 51 zgonów (18 w grupie PEM i 33 w grupie placebo). **Odnotowano niższe o 46% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo** [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)] Jednocześnie należy zauważyć, iż nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem. Szacowany odsetek pacjentów, którzy żyli po 24 miesiącach, wynosił 96,6% w grupie PEM i 93,5% w grupie placebo [Choueiri 2021a].

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa były zgodne z wnioskami raportowanymi we wcześniejszych doniesieniach odnoszących się do leczenia adjuwantowego pacjentów z RCC [Haas 2016]. W populacji leczonej u 96,3% pacjentów, którzy otrzymywali PEM i 91,1% tych, którzy otrzymywali placebo, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane dowolnego stopnia i dowolnej przyczyny. W sumie u 32,4% pacjentów, którzy otrzymywali PEM i 17,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo, wystąpiło zdarzenie niepożądane stopnia od 3 do 5. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnej przyczynie w obu grupach były zmęczenie (u 29,7% pacjentów otrzymujących PEM i 24,2% pacjentów otrzymujących placebo), biegunka (odpowiednio u 25,4% i 22,4%), świąd (u 22,7% i 13,1%) oraz bóle stawów (u 22,1% i 18,8%). Jednocześnie w głównej mierze obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu ≤3. stopnia, przy czym zdarzenia niepożądane stopnia 3. występowały rzadko: zmęczenie u 1% pacjentów, biegunka u 1,6%, świąd u 0,2%, ból stawów u 0,4%, zaś zdarzeń niepożądanych o 4. lub 5. stopniu u co najmniej 10% pacjentów nie zaobserwowano w żadnej z grup.

Poprawa stanu pacjenta w zakresie jakości życia zależnej od stanu zdrowia uznawana jest za korzyść kliniczną. W przebiegu badania nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian

w stosunku do wyników początkowych w zakresie EORTC-QLQ-C30 [LSM=-1,81, 95%CI(-3,19; -0,43) w grupie PEM i LSM=-0,90, 95% CI=(-2,23; 0,44) w grupie placebo] FKSI-DRS [LSM=-1,12, 95%CI=(-1,53; -0,71) w grupie PEM i LSM=-0,45, 95%CI=(-0,84; -0,05) w grupie placebo]. Wyniki te sugerują, że ocena jakości życia i objawów choroby była stabilna w grupie PEM przez cały okres badania oraz nie wykazano znaczących różnic w wynikach w porównaniu z grupą placebo. Oznacza to, że profil działań niepożądanych w terapii adjuwantowej z zastosowaniem PEM był akceptowalny także w odczuciach pacjentów [Choueiri 2022 i Powles 2022].

Najnowsze wyniki badania KEYNOTE-564 obejmujące dłuższy 30-miesięczny okres obserwacji dowiodły utrzymującego się korzystnego działania PEM w zakresie DFS [HR=0,63, 95%CI=(0,50; 0,80)], zarówno w ogólnej populacji, ale także w analizowanych już wcześniej subpopulacjach (PD-L1 ≥1 [HR=0,63, 95%Ci=(0,49; 0,82)]; M1 NED [HR=0,28, 95%CI=(0,12; 0,66)] [Choueiri 2022, Powles 2022].

Dodatkowo w publikacji Choueiri 2022 i Powles 2022 zaprezentowano niepublikowane wcześniej wyniki DFS u pacjentów z określonym: pośrednio-wysokim i wysokim ryzykiem nawrotu. Zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem a pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu [HR=0,68, 95%Ci=(0,52; 0,89)] oraz pomiędzy leczeniem a występowaniem statusu M1-NED [HR=0,28, 95%Ci=(0,12; 0,66)] oraz pomiędzy leczeniem i brakiem komponenty sarkomatoidalnej [HR=0,63, 95% CI=(0,48; 0,83)].

Jak wskazują autorzy publikacji Choueiri 2022 ostateczna analiza OS nastąpi dopiero po odnotowaniu 200 zdarzeniach OS. W zaktualizowanej analizie odnotowano ich tylko 66. Jednocześnie w dalszym ciągu obserwowano istotną przewagę PEM nad placebo [HR=0,52, 95%CI=(0,31; 0,86)].

W zaktualizowanej analizie obejmującej 30-miesięczny okres obserwacji nie odnotowano znaczących zmian w zakresie bezpieczeństwa w stosunku do danych uzyskanych po 24. miesiącach, co wskazuje na utrzymujący się w czasie akceptowalny profil bezpieczeństwa PEM. Zdarzenia niepożądane charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem oraz wczesnym początkiem. Zdarzenia o nasileniu ≥3 stopnia występowały wyłączenie w marginalnej liczbie przypadków.

13 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- zastosowanie PEM po nefrektomii z powodu RCC istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zwiększa szanse przeżycia w horyzoncie 2 lat (horyzont badania KEYNOTE-564) w porównaniu z placebo. PEM wykazał istotną przewagę nad placebo w zakresie kluczowych punktów końcowych w zakresie skuteczności, do których należały DFS (przewaga istotna statystycznie) i OS.
- korzystne działanie PEM utrzymuje się w czasie. W 30-miesięcznym okresie obserwacji uzyskano spójne wyniki w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych w zakresie skuteczności.
- należy wziąć pod uwagę fakt, iż w przyszłości należy spodziewać się wyników dalszej obserwacji w zakresie OS, ponieważ w momencie odcięcia danych wystąpiło tylko 33% zgonów potrzebnych do wykonania ostatecznej analizy OS.
- w zakresie DFS zaobserwowano utrzymującą się w czasie interakcję pomiędzy leczeniem i wynikiem PD-L1 na poziomie ≥1 oraz pomiędzy leczeniem i wykonaniem całkowitej nefrektomii. W przypadku stadium zaawansowania przerzutów interakcja występowała zarówno między leczeniem a statusem M0 — zaobserwowano interakcję pomiędzy leczeniem a pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu, jak i M1 NED.
- jak należało się spodziewać, pacjenci stosujący PEM doświadczali zdarzeń niepożądanych częściej niż przyjmujący placebo. Jednocześnie w głównej mierze obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu ≤3. Stopnia i o wczesnym początku występowania. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych o 4. lub 5. stopniu u co najmniej 10% pacjentów w żadnej z grup. W żadnej z obserwowanych grup nie zaobserwowano również zgonów związanych z leczeniem.
- nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych w jakości życia mierzonej skalami EORTC-QLQ-C30 i FKSI-DRS. Ocena jakości życia i objawów choroby była stabilna w grupie PEM przez cały okres badania oraz nie wykazano znaczących różnic w wynikach w porównaniu z grupą placebo. Oznacza to, że profil działań niepożądanych w terapii adjuwantowej z zastosowaniem PEM był akceptowalny także w odczuciach pacjentów.

Na podstawie niniejszej analizy oraz dostępnych źródeł literaturowych można uznać, iż PEM stanowi najlepszą metodę leczenia adjuwantowego (po zabiegu nefrektomii) pacjentów z RCC z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy, zarówno ze względu na wysoką skuteczność PEM w zakresie DFS i OS, ale także ze względu na zadowalający profil bezpieczeństwa. Wyższa korzyść onkologiczna ze stosowania PEM predestynują go do roli nowego standardu opieki w leczeniu adjuwantowym.

14 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

14.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 43. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 20.01.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	pembrolizumab	6658
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	3001
#3	keytruda	6671
#4	lambrolizumab	6666
#5	SCH-900475	6658
#6	SCH 900475	6658
#7	MK-3475	6665
#8	MK 3475	6665
#9	MK3475	49
#10	((((((((pembrolizumab) OR ("pembrolizumab" [Supplementary Concept])) OR (keytruda)) OR (lambrolizumab)) OR (SCH-900475)) OR (SCH 900475)) OR (MK-3475)) OR (MK 3475)) OR (MK3475)	6687
#11	Renal Cell Carcinoma	58312
#12	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	36573
#13	Kidney cancer	137513
#14	kidney carcinoma	72983
#15	"Kidney Neoplasms"[Mesh]	79364
#16	Renal Cell Cancer	67489
#17	carcinoma, nephroid	58315
#18	RCC	21205
#19	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	5150186
#20	(kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)	1209575
#21	((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)) AND ((kidney OR renal OR kidneys OR nephroid))	229399
#22	((((((((Renal Cell Carcinoma) OR ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh])) OR (Kidney cancer)) OR (kidney carcinoma)) OR ("Kidney Neoplasms"[Mesh])) OR (Renal Cell Cancer)) OR (carcinoma, nephroid)) OR (RCC)) OR (((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR	236836

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
	tumors OR tumour OR tumours)) AND ((kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)))	
#23	(((((((((pembrolizumab) OR ("pembrolizumab" [Supplementary Concept])) OR (keytruda)) OR (lambrolizumab)) OR (SCH-900475)) OR (SCH 900475)) OR (MK-3475)) OR (MK 3475)) OR (MK3475)) AND (((((((((Renal Cell Carcinoma) OR ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh])) OR (Kidney cancer)) OR (kidney carcinoma)) OR ("Kidney Neoplasms"[Mesh])) OR (Renal Cell Cancer)) OR (carcinoma, nephroid)) OR (RCC)) OR (((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)) AND ((kidney OR renal OR kidneys OR nephroid))))	534

Tab. 44. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 20.01.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	pembrolizumab	25858
#2	'pembrolizumab'/exp	24711
#3	keytruda	962
#4	lambrolizumab	100
#5	'sch-900475'	8
#6	'sch 900475'	8
#7	sch900475	0
#8	'mk-3475'	693
#9	'mk 3475'	693
#10	mk3475	268
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	25904
#12	'renal cell carcinoma'	67135
#13	'renal cell carcinoma'/exp	20899
#14	'kidney cancer'	28172
#15	'kidney carcinoma'	58895
#16	'kidney tumor'/exp	155553
#17	'renal cell cancer'	5620
#18	'carcinoma, nephroid'	0
#19	rcc	30304
#20	carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR 'adenocarcinomas' OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours	6570025
#21	kidney OR renal OR kidneys OR nephroid	1760372

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#22	#20 AND #21	372586
#23	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22	385132
#24	#11 AND #23	3599
#25	adjuvant'	330484
#26	'supplementary treatment'	704
#27	'supportive treatment'	5231
#28	#25 OR #26 OR #27	336233
#29	#24 AND #28	246

Tab. 45. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 20.01.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	pembrolizumab	2147
#2	keytruda	139
#3	lambrolizumab	11
#4	SCH-900475	5
#5	SCH 900475	5
#6	SCH900475	14
#7	MK-3475	377
#8	MK 3475	378
#9	MK3475	22
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2155
#11	Renal Cell Carcinoma	3907
#12	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	1008
#13	Kidney cancer	6477
#14	kidney carcinoma	3281
#15	"Kidney Neoplasms"[Mesh]	1275
#16	Renal Cell Cancer	4313
#17	carcinoma, nephroid	0
#18	RCC	1804
#19	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	224291
#20	(kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)	95265
#21	#19 AND #20	15026
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21	15241

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#23	#10 AND #22	210

15 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

15.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (patrz Tab. 46).

Tab. 46. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Laukhtina 2022	Laukhtina E., Quhal F., Mori K., Sari Motlagh R. i in., Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors as adjuvant treatment in patients with high-risk Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy, Eur Urol Oncol, 2022.

15.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 47).

Tab. 47. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	ASCO 2021	KEYNOTE-564	2021 ASCO Annual Meeting II, Journal of clinical oncology, 39 (18 SUPPL): 2021.
2.	Choueiri 2017		Choueiri T. K., Powles T., Zhang T., Quinn D. I. i in., KEYNOTE-564: phase 3 trial of pembrolizumab in the adjuvant treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC), Annals of oncology, 28 v327-, 2017.
3.	Choueiri 2018		Choueiri T. K., Quinn D. I., Zhang T., Gurney H. i in., KEYNOTE-564: a phase 3, randomized, double blind, trial of pembrolizumab in the adjuvant treatment of Renal Cell Carcinoma, Journal of clinical oncology, 36 (15): 2018.
4.	Choueiri 2019		Choueiri T. K., Quinn D. I., Zhang T., Gurney H. i in., Pembrolizumab monotherapy for the adjuvant treatment of Renal Cell Carcinoma post-Nephrectomy: randomized, double-blind, Phase III KEYNOTE-564 study, Cancer research, 79 (13): 2019.
5.	Choueiri 2021a		Choueiri T. K., Tomczak P., Park S. H., Venugopal B. i in., Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma, New England journal of medicine, 385 (8): 683-694, 2021.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
6.	Choueiri 2021b		Choueiri T. K., Tomczak P., Park S. H., Venugopal B. i in., Pembrolizumab versus placebo as post-Nephrectomy adjuvant therapy for patients with Renal Cell Carcinoma: randomized, doubleblind, phase III KEYNOTE-564 study, Journal of clinical oncology, 39 (18 SUPPL): 2021.
7.	Choueiri 2021c		Choueiri T., Tomczak P., Hoon Park S., Venugopal B. i in., Pembrolizumab (PEMBRO) vs placebo as post Nephrectomy adjuvant therapy for patients (PTS) with Renal Cell Carcinoma (RCC): randomized, double-blind, phase 3 Keynote-564 study, Journal of urology, 206 (SUPPL 3): e1181-, 2021.
8.	Choueiri 2021d		Choueiri T. K., Tomczak P., Park S. H., Venugopal B. i in., Pembrolizumab (pembro) vs placebo as adjuvant therapy for patients (pts) with Renal Cell Carcinoma (RCC): patient-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-564, Annals of oncology, 32 S679-S680, 2021.
9.	Choueiri 2022		Choueiri T, Tomczak P, Park S, I in. Pembrolizumab as Post Nephrectomy Adjuvant Therapy for Patients with Renal Cell Carcinoma: Results from 30-months Follow-up of KEYNOTE-564, ASCO-GU 2022.
10.	NCT03142334		Nct, Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564), https://clinicaltrials.gov/show/NCT03142334, 2017.
11.	Powles 2018		Powles T., Zhang T., Gurney H., Doshi G. i in., Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab in the adjuvant treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC): Keynote-564, European urology, supplements, 17 (2): e1156-e1157, 2018.
12.	Quinn 2018		Quinn D. I., Zhang T., Gurney H., Doshi G. K. i in., Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab in the adjuvant treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC): Keynote-564, Journal of clinical oncology, 36 (6): 2018.

16 Aneks 3. Prace wykluczone

16.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 48).

Tab. 48. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Abdel-Rahman O.,Fouad M., A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors, Immunotherapy, 8 (5): 665-674, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
2.	Abdel-Rahman O., Surrogate end points for overall survival in trials of PD-(L)1 inhibitors for urinary cancers: a systematic review, Immunotherapy, 10 (2): 139-148, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
3.	Adashek J. J., Genovese G., Tannir N. M.,Msaouel P., Recent advancements in the treatment of metastatic clear cell Renal Cell Carcinoma: A review of the evidence using second-generation p-values, Cancer Treat Res Commun, 23 100166, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
4.	Alhalabi O., Rafei H., Bilen M. A.,Shah A. Y., Current Landscape of Immunotherapy in Genitourinary Malignancies, 1244 ((Alhalabi O.; Rafei H.) Division of Cancer Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, United States): 107-147, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
5.	Bajwa R., Cheema A., Khan T., Amirpour A. i in., Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study, J Clin Med Res, 11 (4): 225-236, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
6.	Bazarbashi S., Alsharm A., Azam F., El Ashry H. i in., The clinical significance of routine risk categorization in metastatic Renal Cell Carcinoma and its impact on treatment decision-making: a systematic review, Future Oncol, 16 (34): 2879-2896, 2020.	niewłaściwa populacja
7.	Bellut L., Uhlig A., Risk M. C., Lyon J. A. i in., Cytoreductive Nephrectomy in metastatic Renal Cell Carcinoma, Cochrane Database of Systematic Reviews, (11): 2020.	niewłaściwy typ publikacji — protokół
8.	Berquist S. W., Yim K., Ryan S. T., Patel S. H. i in., Systemic therapy in the management of localized and locally advanced Renal Cell Carcinoma: Current state and future perspectives, International Journal of Urology, 26 (5): 532-542, 2019.	brak wyników dla analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
9.	Bruchbacher A., Lemberger U., Hassler M. R., Fajkovic H. i in., PD1/PD-L1 therapy in metastatic Renal Cell Carcinoma, Current Opinion in Urology, 30 (4): 534-541, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
10.	Cao G., Wu X., Wang Z., Tian X. i in., What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic Renal Cell Carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis, BMJ Open, 10 (8): e034626, 2020.	niewłaściwa populacja
11.	Chen R., Peng P. C., Wen B., Li F. Y. i in., Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic review and Meta-Analysis, Transl Oncol, 9 (1): 32-40, 2016.	niewłaściwa populacja
12.	Chowdhury N.,Drake C. G., Kidney cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches, Urol Clin North Am, 47 (4): 419-431, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
13.	Costa R. L. B., Carneiro B. A., Rademaker A., Agulnik M. i in., Toxicity profile of approved anti-PDl monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, Journal of clinical oncology, 34 2016.	abstrakt konferencyjny
14.	Da Costa I., Rausch S., Kruck S., Todenhöfer T. i in., Immunotherapeutic strategies for the treatment of Renal Cell Carcinoma: Where will we go?, Expert Rev Anticancer Ther, 17 (4): 357-368, 2017.	niewłaściwa populacja
15.	Di Bona C., Stühler V., Rausch S., Stenzl A. i in., Pembrolizumab for the treatment of Renal Cell Carcinoma, Expert Opin Biol Ther, 21 (9): 1157-1164, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
16.	Dizman N., Maia M. C.,Pal S. K., Cytoreductive Nephrectomy: A medical oncologist's perspective, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 35 (5): 180-182, 2017.	niewłaściwy typ publikacji — komentarz
17.	Flynn M., Pickering L., Larkin J.,Turajlic S., Immune-checkpoint inhibitors in Melanoma and Kidney cancer: from sequencing to rational selection, Therapeutic advances in medical oncology, 10 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
18.	George D. J., Lee C. H.,Heng D., New approaches to first-line treatment of advanced Renal Cell Carcinoma, Ther Adv Med Oncol, 13 17588359211034708, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
19.	Gleeson J. P., Motzer R. J.,Lee C. H., The current role for adjuvant and neoadjuvant therapy in Renal Cell Cancer, Current Opinion in Urology, 29 (6): 636-642, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
20.	Godwin J. L., Zibelman M., Plimack E. R.,Geynisman D. M., Immune checkpoint blockade as a novel immunotherapeutic strategy for Renal Cell Carcinoma: A review of clinical trials, Discovery Medicine, 18 (101): 341-350, 2014.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
21.	Goldkuhle M., Aldin A., Jakob T., Adams A. i in., First-line therapy for adults with advanced Renal Cell Carcinoma: a	niewłaściwy typ publikacji — protokół

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	systematic review and network meta-analysis, Cochrane Database of Systematic Reviews, (12): 2020.	
22.	Gurram S., Al Harthy M.,Ball M. W., The changing landscape of systemic therapy in metastatic Renal Cell Carcinoma: an update, Discov Med, 29 (158): 191-199, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
23.	Haeuser L., Marchese M., Cone E. B., Noldus J. i in., Nephrotoxicity in immune checkpoint inhibitor therapy: a pharmacovigilance study, Nephrol Dial Transplant, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
24.	Hahn A. W., Klaassen Z., Agarwal N., Haaland B. i in., First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic review and Network Meta-analysis, Eur Urol Oncol, 2 (6): 708-715, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
25.	Hanna K. S., A review of checkpoint inhibitors in the management of Renal Cell Carcinoma, J Oncol Pharm Pract, 26 (2): 445-458, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
26.	Hassler M. R., Abufaraj M., Kimura S., Stangl-Kremser J. i in., Impact of Patients' Gender on Efficacy of Immunotherapy in Patients With Metastatic Kidney cancer: A Systematic review and Meta-analysis, Clin Genitourin Cancer, 18 (2): 88-94.e82, 2020.	niewłaściwa populacja
27.	Heo J. H., Park C., Ghosh S., Park S. K. i in., A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic Renal Cell Carcinoma, J Clin Pharm Ther, 46 (1): 35-49, 2021.	niewłaściwa populacja
28.	Hizal M., Sendur M. A. N., Bilgin B., Akinci M. B. i in., A historical turning point for the treatment of advanced Renal Cell Carcinoma: inhibition of immune checkpoint, Curr Med Res Opin, 36 (4): 625-635, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
29.	Hofmann F., Hwang E. C., Lam T. B., Bex A. i in., Targeted therapy for metastatic Renal Cell Carcinoma, The cochrane database of systematic reviews, 10 CD012796-, 2020.	niewłaściwa populacja
30.	Hussaini S., Chehade R., Boldt R. G., Raphael J. i in., Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis, Cancer Treat Rev, 92 102134, 2021.	niewłaściwa populacja
31.	Iheanacho K.,Vaishampayan U., Perioperative approaches to Kidney cancer, Clinical Advances in Hematology and Oncology, 18 (1): 56-65, 2020.	brak dostępu do pełnego tekstu
32.	Jiang Q., Feng M., Li Y., Lang J. i in., Choosing PD-1 Inhibitors in Oncology Setting, Left or Right?—Lessons From Value Assessment With ASCO-VF and ESMO-MCBS, Frontiers in pharmacology, 11 2020.	niewłaściwa populacja
33.	Keung E. Z.,Wargo J. A., The Current Landscape of Immune Checkpoint Inhibition for Solid Malignancies, Surgical Oncology Clinics of North America, 28 (3): 369-386, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
34.	Kuusk T., Abu-Ghanem Y., Mumtaz F., Powles T. i in., Perioperative therapy in renal cancer in the era of immune checkpoint inhibitor therapy, Curr Opin Urol, 31 (3): 262-269, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
35.	Landre T., Des Guetz G., Chouahnia K., Fossey-Diaz V. i in., Immune Checkpoint Inhibitors for Patients Aged ≥ 75 Years with Advanced Cancer in First- and Second-Line Settings: A Meta-Analysis, Drugs Aging, 37 (10): 747-754, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
36.	Liu Z., Chen Y., Wei Z., He Y. i in., Comparative efficacy and safety of immunotherapy in the first-line treatment of metastatic Renal Cell Carcinoma: a systematic review and network meta-analysis, Ann Palliat Med, 10 (3): 2805-2814, 2021.	niewłaściwa populacja
37.	Martinez Chanza N., Tripathi A.,Harshman L. C., Adjuvant Therapy Options in Renal Cell Carcinoma: Where Do We Stand?, Current Treatment Options in Oncology, 20 (5): 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
38.	Massari F., Nunno V. D., Mollica V., Montironi R. i in., Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma from poverty to the spoiled of choice, Immunotherapy, 11 (17): 1507-1521, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
39.	Mo D. C., Luo P. H., Huang S. X., Wang H. L. i in., Safety and efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib versus pembrolizumab and lenvatinib monotherapies in cancers: A systematic review, Int Immunopharmacol, 91 107281, 2021.	niewłaściwa populacja
40.	Monteiro F. S. M., Soares A., Debiasi M., Schutz F. A. i in., First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic review and Network Meta-analysis, Clin Genitourin Cancer, 18 (4): 244-251.e244, 2020.	niewłaściwa populacja
41.	Mori K., Mostafaei H., Miura N., Karakiewicz P. I. i in., Systemic therapy for metastatic Renal Cell Carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis, Cancer Immunol Immunother, 70 (2): 265-273, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
42.	Mori K., Pradere B., Quhal F., Katayama S. i in., Differences in oncological and toxicity outcomes between programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1 inhibitors in metastatic Renal Cell Carcinoma: A systematic review and meta-analysis, Cancer Treat Rev, 99 102242, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
43.	Moujaess E., Haddad F. G., Eid R.,Kourie H. R., The emerging use of immune checkpoint blockade in the adjuvant setting for solid tumors: a review, Immunotherapy, 11 (16): 1409-1422, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
44.	Nishino M., Giobbie-Hurder A., Hatabu H., Ramaiya N. H. i in., Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic review and Meta-analysis, JAMA Oncol, 2 (12): 1607-1616, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
45.	Parikh M.,Bajwa P., Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Renal Cell Carcinoma, Semin Nephrol, 40 (1): 76-85, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
46.	Pignot G., Loriot Y., Kamat A. M., Shariat S. F. i in., Effect of Immunotherapy on Local Treatment of Genitourinary Malignancies, Eur Urol Oncol, 2 (4): 355-364, 2019.	brak wyników dla analizowanej populacji
47.	Prince R. M., Daez L., Alcaraz-Sanabria A., Ethier J. L. i in., Treatment-related side effects as predictors of efficacy of check-point inhibitors (CPIs), Journal of clinical oncology, 34 2016.	abstrakt konferencyjny
48.	Priya B., Aarti B., Abhishek K.,Deepti K., Recent updates in treatment of Renal Cell Carcinoma - A comprehensive review, International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research, 9 (3): 29-35, 2019.	abstrakt konferencyjny
49.	Queirolo P.,Spagnolo F., Atypical responses in patients with advanced Melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review, Cancer Treat Rev, 59 71-78, 2017.	niewłaściwa populacja
50.	Ridyard D. G., Buller D. M.,Ristau B. T., The Current State of Adjuvant Therapy Following Surgery for High-risk Renal Cell Carcinoma, European Urology Focus, 5 (6): 935-938, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
51.	Rijnders M., de Wit R., Boormans J. L., Lolkema M. P. J. i in., Systematic review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers, Eur Urol, 72 (3): 411-423, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
52.	Rini B. I., Battle D., Figlin R. A., George D. J. i in., The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced Renal Cell Carcinoma (RCC), J Immunother Cancer, 7 (1): 354, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
53.	Sanfrancesco J. M.,Cheng L., Complexity of the genomic landscape of Renal Cell Carcinoma: Implications for targeted therapy and precision immuno-oncology, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 119 23-28, 2017.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
54.	Shao Z., Wang A. Z., George D. J.,Zhang T., Novel immunotherapy approaches for metastatic urothelial and Renal Cell Carcinoma, Asian J Urol, 3 (4): 268-277, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
55.	Shapiro D. D., Westerman M. E., Karam J. A.,Wood C. G., Cytoreductive Nephrectomy in patients presenting with advanced disease: Have we finally answered the question?, Cancer Journal (United States), 26 (5): 382-389, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
56.	Sharma T., Tajzler C.,Kapoor A., Is there a role for adjuvant therapy after surgery in “High risk for recurrence” Kidney cancer? An update on current concepts, Current Oncology, 25 (5): e444-e453, 2018.	brak wyników dla analizowanej populacji
57.	Sheng I. Y.,Rini B. I., Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma, Expert Opinion on Biological Therapy, 19 (9): 897-905, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
58.	Singh A., Singh I., Singh N.,Puzanov I., Optimal Management of First-Line Advanced Renal Cell Carcinoma: Focus on Pembrolizumab, Onco Targets Ther, 13 4021-4034, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
59.	Stühler V., Maas J. M., Rausch S., Stenzl A. i in., Immune checkpoint inhibition for the treatment of Renal Cell Carcinoma, Expert Opin Biol Ther, 20 (1): 83-94, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
60.	Su Y., Fu J., Du J.,Wu B., First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis, Therapeutic advances in medical oncology, 12 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
61.	Sui J. D., Wang Y., Wan Y.,Wu Y. Z., Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies, Drug Des Devel Ther, 12 1645-1657, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — jedna baza
62.	Tacconi E. M. C., Tuthill M.,Protheroe A., Review of adjuvant therapies in Renal Cell Carcinoma: Evidence to date, OncoTargets and Therapy, 13 12301-12316, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
63.	Unverzagt S., Moldenhauer I., Nothacker M., Roßmeißl D. i in., Immunotherapy for metastatic Renal Cell Carcinoma, Cochrane Database of Systematic Reviews, (5): 2017.	niewłaściwa populacja
64.	Vaishampayan U., Personalized approach to systemic therapy of renal cancer, Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 4 (3): 179-188, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz
65.	Verzoni E., Grassi P.,Ratta R., What advances have been made in immune-therapy for Renal Cell Carcinoma?, Future Oncology, 13 (8): 665-668, 2017.	niewłaściwy typ publikacji — edytorial
66.	Wanchoo R., Karam S., Uppal N. N., Barta V. S. i in., Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review, Am J Nephrol, 45 (2): 160-169, 2017.	niewłaściwa populacja
67.	Wang P. F., Chen Y., Song S. Y., Wang T. J. i in., Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis, Front Pharmacol, 8 730, 2017.	niewłaściwa populacja
68.	Wang J., Li X., Wu X., Wang Z. i in., Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic Renal Cell Carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis, EBioMedicine, 47 78-88, 2019.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
69.	Xu C., Chen Y. P., Du X. J., Liu J. Q. i in., Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis, Bmj, 363 k4226, 2018.	niewłaściwa populacja
70.	Zhang T., Xie J., Arai S., Wang L. i in., The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies for treatment of advanced or refractory cancers: a meta-analysis, Oncotarget, 7 (45): 73068-73079, 2016.	niewłaściwa populacja
71.	Zhang Y., Ellinger J., Ritter M.,Schmidt-Wolf I. G. H., Clinical Studies Applying Cytokine-Induced Killer Cells for the Treatment of Renal Cell Carcinoma, Cancers (Basel), 12 (9): 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego — brak przeglądu baz

16.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 49).

Tab. 49. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Bleyer A., Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma, N Engl J Med, 385 (20): 1919-1920, 2021.	niewłaściwy typ publikacji — list do redakcji
2.	Capitanio U., Larcher A.,Montorsi F., Re: Toni K. Choueiri, Piotr Tomczak, Se Hoon Park, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma. N Engl J Med 2021;385:683-94: Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy: A Plea to Reconsider the Need for Lymph Node Dissection, Eur Urol, 81 (1): e28, 2022.	niewłaściwy typ publikacji — list do redakcji
3.	Choueiri T. K.,Powles T., Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma. Reply, N Engl J Med, 385 (20): 1920, 2021.	niewłaściwy typ publikacji — list do redakcji
4.	Euctr E. S., Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-ES, 2017.	brak wyników badania
5.	Gonzalez-Mazón I., Sánchez-Bilbao L., Martín-Varillas J. L., García-Castaño A. i in., Immune-related adverse events in patients with solid-organ tumours treated with immunotherapy: a 3-year study of 102 cases from a single centre, Clin Exp Rheumatol, 39 (3): 612-620, 2021.	niewłaściwa populacja
6.	Hamilton B., Xu K., Honeyball F., Balakrishnar B. i in., Patterns of immunotherapy use and management of toxicities in regional and tertiary settings, Intern Med J, 49 (8): 1010-1015, 2019.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
7.	Kartolo A., Sattar J., Sahai V., Baetz T. i in., Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events, Curr Oncol, 25 (5): e403-e410, 2018.	niewłaściwa populacja
8.	Magee D. E.,Kutikov A., Re: Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma, Eur Urol, 2021.	niewłaściwy typ publikacji — list do redakcji
9.	McDermott D. F., Signoretti S., Li W.,Schloss C., KEYNOTE-427: phase II study of pembrolizumab in patients with locally advanced/metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Journal for immunotherapy of cancer. Conference: 31st annual meeting and associated programs of the society for immunotherapy of cancer, SITC 2016. United states. Conference start: 20161109. Conference end: 20161113, 4 (no pagination): 2016.	niewłaściwa populacja
10.	McKay R. R., The promise of adjuvant immunotherapy in renal-cell carcinoma, New England journal of medicine, 385 (8): 756-758, 2021.	niewłaściwy typ publikacji — edytorial
11.	Msaouel P., Grivas P.,Zhang T., Adjuvant Systemic Therapies for Patients with Renal Cell Carcinoma: Choosing Treatment Based on Patient-level Characteristics, Eur Urol Oncol, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
12.	Nct, A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031), https://clinicaltrials.gov/show/NCT02212730, 2014.	niewłaściwa interwencja
13.	Nct, Comparing the Outcome of Immunotherapy-Based Drug Combination Therapy With or Without Surgery to Remove the Kidney in Metastatic Kidney cancer, the PROBE Trial, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04510597, 2020.	brak wyników badania
14.	Nierengarten M. B., Pembrolizumab may be a new adjuvant treatment following Renal Cell Carcinoma surgery, Cancer, 127 (20): 3713, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
15.	Noronha V., Abraham G., Patil V., Joshi A. i in., A real-world data of Immune checkpoint inhibitors in solid tumors from India, Cancer Med, 10 (5): 1525-1534, 2021.	niewłaściwa populacja
16.	Palumbo C., Mazzone E., Mistretta F. A., Knipper S. i in., A Plea for Optimizing Selection in Current Adjuvant Immunotherapy Trials for High-risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma According to Expected Cancer-specific Mortality, Clin Genitourin Cancer, 18 (4): 314-321.e311, 2020.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
17.	Park S. H., Chang Y. H., Lee J. L., Kitamura H. i in., Phase 3 study of pembrolizumab vs placebo as adjuvant therapy for patients with Renal Cell Carcinoma (RCC): KEYNOTE-564 Asia subset, Asia-Pacific journal of clinical oncology, 17 (SUPPL 7): 63-64, 2021.	niewłaściwa populacja
18.	Patrinely J. R., Jr., Young A. C., Quach H., Williams G. R. i in., Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand, Eur J Cancer, 135 211-220, 2020.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
19.	Presotto E. M., Rastrelli G., Desideri I., Scotti V. i in., Endocrine toxicity in cancer patients treated with Nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study, J Endocrinol Invest, 43 (3): 337-345, 2020.	niewłaściwa populacja
20.	Ross J. A., Komoda K., Pal S., Dickter J. i in., Infectious complications of immune checkpoint inhibitors in solid organ malignancies, Cancer Med, 11 (1): 21-27, 2022.	niewłaściwa populacja
21.	Sanz-Segura P., García-Cámara P., Fernández-Bonilla E., Arbonés-Mainar J. M. i in., Gastrointestinal and liver immune-related adverse effects induced by immune checkpoint inhibitors: A descriptive observational study, Gastroenterol Hepatol, 44 (4): 261-268, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
22.	Sattar J., Kartolo A., Hopman W. M., Lakoff J. M. i in., The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population, J Geriatr Oncol, 10 (3): 411-414, 2019.	niewłaściwa populacja
23.	Seethapathy H., Street S., Strohbehn I., Lee M. i in., Immune-related adverse events and kidney function decline in patients with genitourinary cancers treated with immune checkpoint inhibitors, Eur J Cancer, 157 50-58, 2021.	niewłaściwa interwencja
24.	Shimozaki K., Sukawa Y., Beppu N., Kurihara I. i in., Multiple Immune-Related Adverse Events and Anti-Tumor Efficacy: Real-World Data on Various Solid Tumors, Cancer Manag Res, 12 4585-4593, 2020.	niewłaściwa populacja
25.	Sukari A., Nagasaka M., Alhasan R., Patel D. i in., Cancer Site and Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Analysis of Real-life Experience at a Single Institution, Anticancer Res, 39 (2): 781-790, 2019.	niewłaściwa populacja

17 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 50 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

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

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

18 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych, dotyczące preparatu Keytruda® (pembrolizumab) [URPL].

W zaleceniach zawarto następujące informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem pembrolizumabu:

- W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD—1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma: uszkodzoną wątrobę, uszkodzone nerki lub przeszczepiony narząd lity
- Rzadko (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów) Zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowo—rdzeniowych), mogące objawiać się sztywnością karku, bólem głowy, gorączką, nadwrażliwością oczu na światło, nudnościami i wymiotami
- W związku ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii zgłoszono następujące działania niepożądane: Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000) — choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zgłoszono następujące działania niepożądane: Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000) — choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem zgłoszono następujące działania niepożądane: Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100) — choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain—Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego i zapalenie naczyń

- W związku ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii zgłoszono następujące działania niepożądane: Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000) — zapalenie naczyń krwionośnych
- W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zgłoszono następujące działania niepożądane: Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100) — zapalenie naczyń krwionośnych.

EMA / EudraVigilance

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

Zgodnie z danymi do 18 lutego 2022 roku odnotowano ogółem 22 738 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Keytruda. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu oddechowego, choroby klatki piersiowej i śródpiersia, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Keytruda [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Keytruda [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Keytruda®) [Uppsala Monitoring Centre].

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

Randomizacja

- właściwa — niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa — wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne — niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki — niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe — niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami — niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu — niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

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

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

20Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

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

Interpretacja wyniku:

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

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

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

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych ba-dań.
- Umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie[6]; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może do-starczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

[6] Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
- interwencje,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe — opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. **Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. **Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub

- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

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

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

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

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

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

Nierandomizowane badania.

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

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

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

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

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

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

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak":

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

21 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

21.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 51).

Tab. 51. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-564.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
KEYNOTE-564	Kryteria włączenia: • Potwierdzone histologicznie rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki o cechach sarkomatoidalnych lub bez takich cech. Rozpoznanie dokonywane przez badacza, bez konieczności dodatkowej oceny histologicznej. • Wiek powyżej 18 lat • W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym wymagany ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 72 godzin przed randomizacją. W przypadku dodatniego lub niejednoznacznego wyniku testu z moczu, wymagany test ciążowy z surowicy. • W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym wymagana zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji, przez cały czas trwania badania i przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. • W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym wymagana zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji, przez cały czas trwania badania i przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. • Pisemne wyrażenie świadomej zgody na badanie. Dopuszczalne również wyrażenie zgody za pośrednictwem Future Biomedical Research; możliwe uczestnictwo w badaniu głównym bez udziału w Future Biomedical Research. • Pośrednio-wysokie ryzyko, wysokie ryzyko wznowy lub stadium M1 NED ocenione według klasyfikacji TNM i skali Fuhrman: • Pośrednio-wysokie ryzyko: ▫ cecha T2, stopień 4 lub podtyp sarkomatoidalny, N0, M0 ▫ cecha T3, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0 ○ Wysokie ryzyko: ▫ cecha T4, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0 ▫ cecha T każdego stopnia, dowolny stopień wg Fuhrmana, N+, M0

	○ M1 bez cech nowotworu (no evidence of disease, NED): pacjenci zgłaszający się nie tylko z pierwotnym guzem nerki, ale także z litymi, izolowanymi przerzutami do tkanek miękkich, które mogą być całkowicie wycięte: ▫ w momencie nefrektomii lub ▫ w ciągu roku po nefrektomii • Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (z wyjątkiem nefrektomii lub metastasektomii). • Częściowa nefroprotekcyjna lub radykalna całkowita nefrektomia (i całkowita resekcja zmian przerzutowych u pacjentów M1 NED) z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. • Nefrektomia (i metastasektomia w przypadku M1 NED) ≥28 dni przed podpisaniem świadomej zgody i randomizacja ≤12 tygodni po zabiegu. • Brak guza w ocenie badacza potwierdzony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu i CAP oraz scyntygrafii kości ≤28 dni od randomizacji. Wymagane przesłanie wszystkich skanów do centralnego dostawcy obrazowania i potwierdzenie odbioru przed randomizacją. • Wymagane dostarczenie odpowiednich tkanek zgodnie z poniższym: ▫ Tylko nefrektomia: tkanka guza pierwotnego z nefrektomii (wymagana). ▫ Synchroniczny M1 NED: tkanka z nefrektomii (wymagana) ORAZ, tkanka z wyciętej zmiany przerzutowej (jeśli jest dostępna). ▫ Metachroniczny M1 NED: tkanka z metastasektomii (wymagana) ORAZ, tkanka z nefrektomii (jeśli dostępna). Adekwatność próbek do analizy biomarkerów oceniana przez laboratorium centralne. • Status wydajności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 lub 1. • Odpowiednia czynność narządów, jak określono w poniższej tabeli Tab. 41, potwierdzona testami w ciągu 10 dni przed randomizacją. **Kryteria wykluczenia:** • Poważna operacja inna niż nefrektomia i resekcja wcześniej istniejących przerzutów u pacjentów M1 NED mniej niż 12 tygodni przed randomizacją. W przypadku poważnego zabiegu chirurgicznego, konieczne ustąpienie efektów toksyczności i/lub powikłań po interwencji przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. • Wcześniejsza radioterapia z powodu RCC. • Istniejące przed rozpoczęciem badania przerzuty do mózgu lub kości. • Resztkowa skrzeplina po nefrektomii w żyle nerkowej lub żyle głównej. • Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekła ogólnoustrojowa steroidoterapia (w dawkach przekraczających 10 mg na dobę ekwiwalentu prednizonu) lub inna forma terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku. • Czynna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego (tj. z zastosowaniem środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych) w ciągu ostatnich 2 lat. Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w niewydolności nadnerczy lub przysadki) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona.

	• Rozpoznany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia (z wyjątkiem nowotworów we wczesnym stadium (rak in situ lub stadium 1) leczone z zamiarem wyleczenia, rak podstawnokomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, rak prostaty in situ lub rak piersi in situ po potencjalnie leczniczej terapii). • W wywiadzie wcześniejsze (niezakaźne) zapalenie płuc, wymagające podania sterydów lub aktywne zapalenie płuc. • Czynna infekcja wymagająca leczenia systemowego. • Historia dializy bądź aktualnie wymagana dializa • Historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności. Testowanie pod kątem zakażenia obowiązkowe w przypadku wymogów lokalnych władz zdrowotnych. • Stwierdzone aktywne zapalenie wątroby typu B (reaktywny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B) lub wirus zapalenia wątroby typu C (np. wykrycie [jakościowe] RNA wirusa zapalenia wątroby typu C [HCV]). Uwaga: badanie HCV RNA nie jest wymagane w tych krajach, w których lokalny standard opieki wykorzystuje wyłącznie testy na przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C jako dowód stanu wirusowego zapalenia wątroby typu C. • Historia czynnej gruźlicy (Bacillus tuberculosis). • Historia lub aktualne dowody na jakikolwiek stan, terapię lub nieprawidłowości laboratoryjne mogące zakłócić wyniki badania, zakłócić udział uczestnika w badaniu lub sprawiające, że udział w badaniu nie będzie w najlepszym interesie pacjenta. • Zaburzenia psychiczne lub uzależnienia, mogące zakłócać przebieg badania w opinii badacza • Wcześniejszy przeszczep litego narządu. • Ciężka nadwrażliwość (≥ stopień 3) na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z jego substancji pomocniczych (więcej informacji na temat substancji pomocniczych znajduje się w Broszurze badacza). • Uzyskanie dodatniego wyniku testu ciążowego z moczu w ciągu 72 godzin przed randomizacją. W przypadku dodatniego wyniku testu z moczu wymagany test ciążowy z surowicy. Konieczne wykluczenie/przerwanie udziału w badaniu w przypadku pozytywnego lub granicznego pozytywnego wyniku testu. • Ciąża, karmienie piersią, lub spodziewane zajście w ciążę lub spłodzenie dzieci w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej przez 120 dni po ostatniej dawce badanego leku. • Wcześniejsza terapia środkiem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub środkiem działającym na inny koinhibitorowy receptor komórek T (tj. CTLA-4, OX-40, CD137) lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym Merck pembrolizumabu (MK-3475). • Wcześniejsze otrzymanie terapii przeciwnowotworowej, przeciwciał monoklonalnych, chemioterapii lub badanego leku w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed pierwszą dawką badanego leku lub nadal występujące działania niepożądane spowodowane wcześniej podanymi środkami. • Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Przykłady żywych szczepionek: szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej/półpaścowi, żółtej febrze, wściekliźnie, Bacillus Calmette-Guérin i szczepionka przeciw durowi brzusznemu.

	Szczepionki przeciw grypie sezonowej dozwolone z wyjątkiem donosowych szczepionek przeciw grypie (np. FluMist®). • Uczestnictwo w badaniu z pembrolizumabem w mniej niż 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku.

ECOG — skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; NED — ang. *no evidence of disease*, bez cech nowotworu; TNM — skala określająca stopnień zaawansowania klinicznego nowotworu

21.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 52, Tab. 53).

Tab. 52. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu KEYNOTE-564.

Charakterystyka	Charakterystyka początkowa (populacja ITT) [1]	
	Pembrolizumab (N = 496)	Placebo (N = 498)
Wiek		
Mediana (zakres), lata	60,0 (27–81)	60,0 (25–84)
Wiek ≥65 lat, n (%)	158 (31,9)	172 (34,5)
Płeć, n (%)		
Płeć męska	347 (70,0)	359 (72,1)
Wynik w skali ECOG [2], n (%)		
Wynik 1 w skali ECOG	75 (15,1)	72 (14,5)
Pochodzenie, n (%)		
Ameryka Północna	133 (26,8)	125 (25,1)
Unia Europejska [3]	188 (37,9)	187 (37,6)
Inne	175 (35,3)	186 (37,3)
Nefrektomia, n (%)		
Nefrektomia całkowita	459 (92,5)	460 (92,4)
Sarkomatoidalne cechy guza, n (%)		
Obecne	52 (10,5)	59 (11,8)
Nieobecne	417 (84,1)	415 (83,3)
Brak danych	27 (5,4)	24 (4,8)
Kategoria ryzyka, n (%) [4]		
M0, pośrednio-wysokie ryzyko	427 (86,1)	433 (86,9)
M0, wysokie ryzyko	40 (8,1)	36 (7,2)
M1 NED [5]	29 (5,8)	29 (5,8)
Wynik oznaczenia PD-L1, n (%) [6]		
<1	124 (25,0)	113 (22,7)

≥1	365 (73,6)	383 (76,9)
Brak danych	7 (1,4)	2 (0,4)

[1] Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Ze względu na zastosowane zaokrąglenia wyniki podane w postaci procentów mogą nie sumować się do 100.

[2] Wyniki stanu sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mogą wynosić od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność. Wynik 1 wskazuje, że forsowna aktywność fizyczna jest ograniczona, ale pacjent jest w pełni mobilny i zdolny do wykonywania lekkich prac.

[3] W czasie procesu Unia Europejska obejmowała Wielką Brytanię.

[4] U pacjentów z chorobą M0 (bez przerzutów) i średnim lub wysokim ryzykiem nawrotu stopień choroby został sklasyfikowany jako stadium pT2 (guz lub mięsak 4. stopnia), N0 (brak zajęcia węzłów chłonnych), M0 lub pT3 (dowolny stopień), N0, M0. U pacjentów z chorobą M0 i wysokim ryzykiem nawrotu stopień choroby został sklasyfikowany jako stadium pT4 (dowolny stopień nowotworu), N0, M0 lub dowolny pT (dowolny stopień nowotworu), N+ (zajęcie pobliskich węzłów), M0. Pacjenci z chorobą sklasyfikowaną jako M1 (przerzuty do odległych narządów lub tkanek) NED (brak objawów choroby) prezentowali nie tylko pierwotny guz nerki, ale także lite, izolowane przerzuty do tkanek miękkich, które zostały całkowicie wycięte w momencie nefrektomii (synchroniczna) lub maksymalnie 1 rok po nefrektomii (metachroniczna). Pięciu pacjentów z grupy średniego do wysokiego ryzyka M0 miało T2 (guz stopnia ≤3), chorobę N0, M0 lub T1 (guz tylko nerki o wielkości ≤7 cm w największym wymiarze), chorobę N0, M0; były to naruszenia protokołu.

[5] Miejsca przerzutów w podgrupie pacjentów ze stanem M1 NED na początku badania wymieniono w poniższej tabeli.

[6] Łączny wynik dodatni dla PD-L1 (ang. programmed death ligand 1) zdefiniowano jako liczbę komórek (komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów) wybarwiających PD-L1 podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych pomnożoną przez 100.

ECOG — skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; n — liczba pacjentów; NED — ang. *no evidence of disease*

Tab. 53. Miejsca przerzutów w podgrupie pacjentów ze stanem M1 NED na początku badania KEYNOTE-564.

Miejsce przerzutu	Pembrolizumab (N=29*)	Placebo (N=29*)
Jama brzuszna	0	2
Nadnercze	9	13
Kość**	2	0
Mózg**	0	1
Nerka kontralateralna	1	2
Wątroba	1	1
Płuco	8	3
Węzeł limfatyczny	2	5
Jama ustna/policzek	2	0
Trzustka	2	2
Zmiana zaotrzewnowa	1	1
Zmiana podskórna	1	0

Jądro	1	0

*Sumy w kolumnach mogą przekroczyć 29, ponieważ niektórzy pacjenci mieli kilka lokalizacji przerzutów.

**Przerzuty do mózgu i kości uznano za naruszenie protokołu.

NED — ang. *no evidence of disease*

21.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 54 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 54. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-564.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
KEYNOTE-564	Pembrolizumab	200 mg dożylnie raz na 3 tygodnie, maksymalnie 17 cykli (ok. 1 rok leczenia)	24 miesiące
	Placebo (sól fizjologiczna)	Dożylnie raz na 3 tygodnie, maksymalnie 17 cykli (ok. 1 rok leczenia)	

21.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 55 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami.

Tab. 55. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania KEYNOTE-564.

Badanie KEYNOTE-564	Pembrolizumab	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	496	498
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	496 (100%)	498 (100%)
Przyczyna nieukończenia, n (%)		
Zgon	18 (4%)	33 (7%)
Wycofanie się z udziału w badaniu	15 (3%)	11 (2%)
Dalszy udział w badaniu	463 (93%)	454 (91%)

n — liczba pacjentów

21.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Punkty końcowe raportowane w badaniu KEYNOTE-564 (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
KEYNOTE-564	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. disease-free survival) w ocenie badacza: czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu raka nerki bądź wystąpienia przerzutów lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Przeżycie całkowite (OS): czas od randomizacji do śmierci z jakiejkolwiek przyczyny • Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zgonów, zaburzeń wyników laboratoryjnych i parametrów życiowych • DRSS1 w ocenie badacza: czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu RCC • DRSS2 w ocenie badacza: czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu ze zmianami trzewnymi lub wystąpienia przerzutów raka ze zmianami trzewnymi, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. • EFS w ocenie zaślepionego niezależnego komitetu oceniającego (BICR ang. blinded independent review committee). EFS definiuje się jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu lub wystąpienia przerzutów odległych raka nerki wśród uczestników, którzy według BICR zostali sklasyfikowani jako M0/M1 NED; lub postępu choroby wśród uczestników, których według BICR sklasyfikowano jako M1 bądź do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. • EORTC-QLQ-C30 • FKSI-DRS

DFS — przeżycie wolne od choroby; DRSS — przeżycie specyficzne dla nawrotu choroby; EFS — przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem; OS — przeżycie całkowite

21.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 57. przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 57. Randomizacja i zaślepienie w badaniu KEYNOTE-564.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
KEYNOTE-564	Wszyscy uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do poszczególnych grup i otrzymali numer leczenia/randomizacji. Numer leczenia/randomizacji identyfikował uczestnika dla wszystkich procedur występujących po przydziale leczenia/randomizacji. Po przypisaniu uczestnikowi numeru leczenia/randomizacji nie można było go ponownie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. MK-3475 i placebo były przygotowywane i/lub wydawane w sposób zaślepiony przez niezaślepionego farmaceutę lub wykwalifikowany personel ośrodka, w którym odbywało

	przypisać innemu uczestnikowi. Jednemu uczestnikowi nie można było przypisać więcej niż 1 numeru leczenia/randomizacji. Przydział/randomizacja leczenia odbywała się centralnie za pomocą IVRS/IWRS. W badaniu wykorzystano dwa ramiona leczenia. Uczestnicy zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grup leczonych: • Pembrolizumabem w monoterapii • Placebo (tylko roztwór nośnika — soli fizjologicznej)	się badanie. Zarówno uczestnicy badania jak i badacze zaangażowani w podawanie badanego leku lub ocenę kliniczną uczestników, nie mieli informacji o przydziałach do poszczególnych grup.

IVRS — Interaktywny system odpowiedzi głosowej; IWRS — Zintegrowany system odpowiedzi internetowej

21.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 58 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 58. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniu KEYNOTE-564.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
KEYNOTE-564	Cel: Porównanie przeżycia wolnego od choroby (DFS) ocenianego przez badacza dla uczestników leczonych pembrolizumabem w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo Hipoteza: Pembrolizumab przewyższa placebo pod względem DFS	Hipotezy pierwszorzędowe i drugorzędowe dotyczące DFS i OS zostaną ocenione przez porównanie pembrolizumabu z placebo przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank. Oszacowanie ilorazu ryzyka zostanie wykonane przy użyciu stratyfikowanego modelu regresji Coxa. Częstość występowania zdarzeń w czasie zostanie oszacowana w każdej grupie pacjentów przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Metody statystyczne dla kluczowych analiz bezpieczeństwa: Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa będzie przebiegać według podejścia wielopoziomowego. Poziomy różnią się w zależności od przeprowadzanych analiz. W tym badaniu nie uwzględniono zdarzeń poziomu 1. Parametry poziomu 2. będą oceniane za pomocą oszacowań punktowych z 95% CI dla porównań między grupami; tylko oszacowania punktowe według grup terapeutycznych są podane dla parametrów bezpieczeństwa poziomu 3. 95% CI dla różnic między terapiami w procentach zostanie podany przy użyciu metody Miettinena i Nurminena.

CI — przedział ufności; DFS — przeżycie wolne od choroby; OS — przeżycie całkowite

21.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 59 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 59. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu KEYNOTE-564.

Badanie	Postępowanie z danymi utraconymi
KEYNOTE-564	Przeprowadzenie dwóch analiz wrażliwości, cenzorowanie danych

22Aneks 9. Skala EORTC QLQ-C30 (wersja 3)

EORTC-QLQ-C30 jest najszerzej stosowanym instrumentem HRQoL specyficznym dla choroby nowotworowej, który zawiera 30 pozycji i mierzy pięć wymiarów funkcjonalnych, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego , pamięci i koncentracji, trzy pozycje dotyczące objawów: zmęczenia, nudności/wymiotów i bólu, sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i wpływ finansowy oraz skalę globalnego stanu zdrowia i QoL. Skala obejmuje punktację w zakresie od 0 do 100. Wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi. Przy czym wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia. Natomiast wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenie w zakresie występowania objawów choroby. Klinicznie istotna zmiana wynosi ≥10 punktów w skali [Choueiri 2021a].

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

		Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
1.	Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2.	Czy długi spacer męczy Pana/ią?	1	2	3	4
3.	Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4.	Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5.	Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:					
6.	Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7.	Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8.	Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9.	Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10.	Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11.	Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12.	Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4

13.	Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14.	Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15.	Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16.	Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:					
17.	Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18.	Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19.	Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20.	Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21.	Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22.	Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23.	Czuł/a się Pan/i rozdrażniona?	1	2	3	4
24.	Czuł/a się Pan/i przygnębiona?	1	2	3	4
25.	Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26.	Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27.	Stan Pan/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28.	Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

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

29.	Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

(bardzo zły) 1 2 3 4 5 6 7 (doskonały)

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

(bardzo zły) 1 2 3 4 5 6 7 (doskonały)

23Aneks 10. Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z rakiem nerek (FKSI-DRS)

Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (FKSI-DRS, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms*) składa się z 9 pytań odnoszących się do występowania objawów choroby oraz działań niepożądanych. Umożliwia ona rozróżnienie objawów typowych dla przebiegu choroby od działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem. Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów) a 0 najgorszy możliwy wynik. Minimalna istotna klinicznie zmiana to różnica ≥3 punktów w skali FKSI-DRS [Choueiri 2021a].

Poniżej zaprezentowano kwestionariusz FKSI-DRS oraz wytyczne dotyczące przeliczania punktacji.

Poniżej znajduje się lista stwierdzeń, które według innych osób z twoją chorobą są ważne. Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną cyfrę w każdym wierszu, aby wskazać swoją odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni.						
		Wcale	**Nieznacznie**	**Częściowo**	**Dość często**	**Bardzo często**
GP1	Brakuje mi energii	0	1	2	3	4
GP4	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
C2	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
BP1	Odczuwam bóle kości	0	1	2	3	4
H17	Odczuwam zmęczenie	0	1	2	3	4
B1	Miałam/em problemy z oddychaniem	0	1	2	3	4
L2	Miałam/em kaszel	0	1	2	3	4
BRM3	Dokucza mi gorączka (epizody wysokiej temperatury ciała)	0	1	2	3	4
RCC2	Miałam/em krew w moczu	0	1	2	3	4

Źródło: Opracowanie własne na podstawie FKSI-DRS.

Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej — wskaźnik objawów nerkowych — objawy związane z chorobą (FKSI-DRS) — wytyczne dotyczące punktacji.

Instrukcja:

1. Zapisz odpowiedzi w kolumnie "odpowiedź". W przypadku braku odpowiedzi zaznacz znakiem X.
2. Dokonaj obliczeń, jak wskazano, i zsumuj poszczególne pozycje, aby uzyskać wynik.

3. Pomnóż sumę wyników poszczególnych pozycji przez liczbę pozycji w podskali, a następnie podziel przez liczbę pozycji, na które udzieliłaś/eś odpowiedzi. W ten sposób uzyskuje się wynik FKSI-DRS.
4. Podobnie jak w przypadku wszystkich kwestionariuszy FACIT, wysoki wynik jest dobry. Dlatego wynik "0" oznacza pacjenta z poważnymi objawami, a najwyższy możliwy wynik - pacjenta bezobjawowego.

Skala	Kod pozycji			Odpowiedź		Wynik	
FKSI-DRS	GP1	4	—	.....	=	.....	
	GP4	4	—	.....	=	.....	
	C2	4	—	.....	=	.....	
	BP1	4	—	.....	=	.....	
Zakres wyników: 0-36	H17	4	—	.....	=	.....	
	B1	4	—	.....	=	.....	
	L2	4	—	.....	=	.....	
	BRM3	4	—	.....	=	.....	
	RCC2	4	—	.....	=	.....	
	Zsumuj wyniki poszczególnych pozycji				=	.....	
	Pomnóż przez 9				=	.....	
	Podziel przez liczbę pytań, na które udzieliłaś/eś odpowiedzi				=	.....	= Wynik FKSI-DRS

Źródło: Opracowanie własne na podstawie FKSI-DRS.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. 12

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA). 16

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA). 25

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 9
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. 17
Tab. 3. Ocena jakości opracowania wtórnego Laukhtina 2022 wg skali AMSTAR 2..... 18
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 14.02.2022 r. 26
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 14.02.2022 r. 26
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy..... 28
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji..... 29
Tab. 8. Przeżycie wolne od choroby#..... 33
Tab. 9. Przeżycie wolne od choroby w wybranych subpopulacjach..... 34
Tab. 10. Przeżycie całkowite#. 34
Tab. 11. Przeżycie wolne od choroby w 30-miesięcznym horyzoncie analizy#..... 36
Tab. 12. Przeżycie wolne od choroby w wybranych subpopulacjach..... 36
Tab. 13. Przeżycie wolne od choroby w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na ryzyko nawrotu. 38
Tab. 14. Przeżycie całkowite#. 39
Tab. 15. Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia..... 42
Tab. 16. Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia..... 44
Tab. 17. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 46
Tab. 18. SAE..... 48
Tab. 19. Przerwanie leczenia z powodu SAE. 50
Tab. 20. Zmęczenie..... 52
Tab. 21. Biegunka. 54
Tab. 22. Świąd..... 56
Tab. 23. Ból stawów. 58
Tab. 24. Niedoczynność tarczycy. 60
Tab. 25. Wysypka. 62
Tab. 26. Nudności..... 64
Tab. 27. Kaszel. 66
Tab. 28. Ból głowy. 68
Tab. 29. Nadczynność tarczycy..... 70

Tab. 30. Astenia. 72
Tab. 31. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. 74
Tab. 32. Ból pleców. 76
Tab. 33. Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem. 78
Tab. 34. Zdarzenia niepożądane o nasileniu od 3. do 5. stopnia związane z leczeniem. ... 80
Tab. 35. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem. ... 82
Tab. 36. SAE związane z leczeniem. 84
Tab. 37. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym. 86
Tab. 38. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej w badaniu KEYNOTE-564. 92
Tab. 39. Zestawienie wyników w 30-miesięcznym okresie obserwacji. 93
Tab. 40. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-564. 95
Tab. 41. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 20.01.2022 r. 104
Tab. 42. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 20.01.2022 r. 105
Tab. 43. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 20.01.2022 r. 106
Tab. 44. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. 108
Tab. 45. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. .. 108
Tab. 46. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji. 110
Tab. 47. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji. 116
Tab. 48. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT. 119
Tab. 49. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-564. 131
Tab. 50. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu KEYNOTE-564. . 134
Tab. 51. Miejsca przerzutów w podgrupie pacjentów ze stanem M1 NED na początku badania KEYNOTE-564. 135
Tab. 52. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-564. 136
Tab. 53. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania KEYNOTE-564. 136
Tab. 54. Punkty końcowe raportowane w badaniu KEYNOTE-564 (wraz z definicjami o ile były dostępne). 137
Tab. 55. Randomizacja i zaślepienie w badaniu KEYNOTE-564. 137

Tab. 56. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniu KEYNOTE-564..... 138
Tab. 57. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu KEYNOTE-564..... 139

Bibliografia

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
Choueiri 2021a	Choueiri T. K., Tomczak P., Park S. H., Venugopal B. i in., Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma, New England journal of medi-cine, 385 (8): 683-694, 2021.
Choueiri 2022	Choueiri T, Tomczak P, Park S, I in. Pembrolizumab as Post Nephrectomy Adjuvant Therapy for Patients with Renal Cell Carcinoma: Results from 30-months Follow-up of KEYNOTE-564, ASCO-GU 2022.
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 21.02.2022 r.
Cochrane Collaboration	Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systemativ Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. http://handbook.cochrane.org/, ostatni dostęp: 18.02.2022 r.
DrugLib	DrugLib. http://www.druglib.com/, ostatni dostęp: 18.02.2022 r.
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. http://www.adrreports.eu/pl/index.html, ostatni dostęp: 18.02.2022 r.
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms), https://www.facit.org/measures/FKSI-DRS, ostatni dostęp: 21.02.2022 r.
Haas 2016	Haas N, Manola J, Uzzo R, Flaherty K, i in.. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2016 May 14;387(10032):2008-16.
Kordecki 2020	Kordecki M, Łapa J, Borowiack M, Guzy P, Znaczenie doboru punków końcowych w badaniach klinicznych, HTA Registry, Kraków 2020.
MedWatch	Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program, ostatni dostęp: 18.02.2022 r.
Powles 2022	Powles T, Tomczak P, Park SH, et al.; Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Sep;23(9):1133-1144.
Ravaud 2016	Ravaud A, Motzer R, Pandha H, George D, I in. Adjuvant Sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med. 2016 Oct 9.
Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/, ostatni dostęp: 18.02.2022 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa,

http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczeństwa-0, ostatni dostęp: 18.02.2022 r.