

# Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultanci**

[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.



# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
1 Cel pracy .....	9
2 Metodyka .....	10
2.1 Strategia poszukiwania badań .....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych .....	12
2.4 Ocena jakości informacji .....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne) .....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne) .....	14
3 Wyniki przeglądu systematycznego .....	15
3.1 Liczba dostępnych badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych .....	15
3.1.1 Opracowania pierwotne .....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	16
3.1.3 Opracowania wtórne .....	17
3.2 Raporty HTA .....	18
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	20
3.4 Ocena jakości informacji .....	24
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	25
4 Analiza wyników badań klinicznych .....	27
4.1 Skuteczność leczenia .....	27
4.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu choroby .....	28
4.1.2 Przeżycie wolne od przerzutów odległych .....	32
4.2 Jakość życia .....	37
4.3 Profil bezpieczeństwa .....	40
5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	47
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports .....	47
5.1.2 VigifAccess .....	48
6 Analiza wyników efektywności praktycznej .....	50
7 Dyskusja i ograniczenia .....	51
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	51
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia .....	54
7.2.1 Ograniczenia analizy .....	54
7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych .....	55
7.3 Wyniki innych analiz .....	56

7.4	Siła dowodów .....	56
8	Wnioski .....	60
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych..... 61		
	Identyfikacja badań klinicznych.....	61
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej .....	62
	Identyfikacja opracowań wtórnych .....	64
Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....		
	Badania pierwotne .....	66
	Badania efektywności praktycznej .....	67
	Opracowania wtórne.....	67
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....		
	Badania kliniczne.....	68
	Badania efektywności praktycznej .....	69
	Opracowania wtórne.....	70
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych..... 71		
	clinicaltrials.gov.....	71
	clinicaltrialsregister.eu .....	71
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach klinicznych ..... 72		
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach klinicznych..... 74		
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....		
	75	
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....		
	76	
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań.....		
	77	
Aneks 10. Formularze ekstrakcji danych.....		
	78	
Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		
	79	
Aneks 12. Zestawienie wyników analizy badań klinicznych .....		
	88	
	Skuteczność leczenia .....	88
	Jakość życia.....	89
	Profil bezpieczeństwa .....	90
Aneks 13. Kwestionariusze oceny skuteczności .....		
	95	
	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	95
	Kwestionariusz EQ-5D-5L VAS. ....	96
Aneks 14. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 .....		
	98	
Aneks 15. Ocena jakości życia – dane przekazane przez wnioskodawcę .....		
	103	
Spis rysunków.....		
	106	
Spis tabel.....		
	107	
Bibliografia.....		
	110	

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AJCC	Amerykański wspólny komitet ds. raka (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> )
anty-PD-1	Przeciwciało PD-1 (ang. <i>programmed death</i> )
anty-PD-L1	Przeciwciało PD-L1 (ang. <i>programmed death ligand</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	Brak danych
C30-QLQ	(ang. <i>Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> )
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
DMFS	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i> )
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>europaean public assessment report</i> )
G-BA	Niemiecka agencja HTA - <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Francuska agencja HTA - <i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
n.r.	Nie raportowano
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NNTB	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )

<b>NNTH</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
<b>P</b>	Istotność statystyczna
<b>PICOS</b>	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
<b>QoL</b>	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RFS</b>	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i> )
<b>RSS</b>	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SLN</b>	Wartowniczy węzeł chłonny (ang. <i>sentinel lymph node</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SoC</b>	Standardowa postępowanie (ang. <i>standard of care</i> )
<b>SoF</b>	Podsumowanie wyników (ang. <i>summary of findings</i> )
<b>SR</b>	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i> )
<b>WOCBP</b>	Kobiety w wieku rozrodczym (ang. <i>women of childbearing potential</i> )

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Siłę dowodów oceniono zgodnie ze skalą GRADE. Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie RCT – KEYNOTE-716, w ramach którego bezpośrednio porównano pembrolizumab z wybraną w ramach APD technologią opcjonalną, tj. obserwacją pacjenta. Zidentyfikowane badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

W analizie uwzględniono dane dla najnowszej daty odcięcia w badaniu KEYNOTE-716, tj. styczeń 2023 – dane raportowane w formie abstraktu konferencyjnego. W analizie wykorzystano również materiały dostarczone przez wnioskodawcę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu KEYNOTE-716 było przeżycie wole od nawrotu choroby (RFS, ang. recurrence-free survival). W przypadku analizy danych dla najnowszej daty odcięcia z badania KEYNOTE-716, nie dysponowano jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego (czas potrzebny do uzyskania danych z zakresu przeżycia całkowitego dla wnioskowanej populacji będzie dość długi). Niniejsza analiza opiera się głównie na wynikach uzyskanych z zastępczych punktów końcowych – RFS i DMFS (surogatów), których wyniki pojawiają się wcześniej niż dane z zakresu OS. Przy czym należy podkreślić, że istnieją istotne opublikowane dowody na to, że poprawa RFS i DMFS, taka jak ta obserwowana w przypadku pembrolizumabu vs placebo w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść w zakresie OS.




Poniżej przedstawiono wyniki opracowane na podstawie badania KEYNOTE-716.

### Podsumowanie wyników (GRADE SoF) – zmienne ciągłe

- W zakresie **przeżycia wolnego od nawrotu choroby**, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w odniesieniu do placebo - pembrolizumab przyczynia się do redukcji ryzyka nawrotu choroby o 38% (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie **przeżycia wolnego od przerzutów odległych**, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w odniesieniu do placebo - pembrolizumab przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia przerzutów odległych o 41% (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie **zmiany wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w 48. tygodniu – globalna ocena stanu zdrowia**, odnotowano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny stanu zdrowia w ramieniu pembrolizumabu. Przy czym należy podkreślić, że różnica zmian

względem wartości wyjściowej pomiędzy analizowanymi ramionami leczenia nie spełniła progu istotnej klinicznie różnicy, której wartość wynosi 10 pkt (jakość dowodów: wysoka).

**Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe pembrolizumab vs placebo.**


Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		Wynik w grupie kontrolnej	Różnica wyniku HR/MD (95%CI)	
RFS	976 (1 RCT) Mediana czasu trwania obserwacji: 39,4 miesiące	Nie osiągnięto mediany	HR=0,62 (0,49; 0,79)	 Wysoka
DMFS	976 (1 RCT) Mediana czasu trwania obserwacji: 39,4 miesiące	Nie osiągnięto mediany	HR=0,59 (0,44; 0,79)	 Wysoka
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ C-30 w 48. tygodniu względem wartości wyjściowej, globalna ocena stanu zdrowia	964 (1 RCT) Mediana czasu trwania obserwacji: 20,9 miesiące	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI): -0,82 (-2,47; -0,83)	Istotna statycznie różnica między grupami: MD=-3,67 (-5,56; -1,78) punktów	 Wysoka

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); QLQ C-30 - (ang. *Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*); MD - różnica średnich (ang. *Mean difference*); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*).



**Podsumowanie wyników (GRADE SoF) – zmienne kategoryczne.**

- W zakresie zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść placebo, tj.: 41 przypadków więcej przy zastosowaniu pembrolizumabu na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść placebo, tj.: 192 przypadków więcej przy zastosowaniu pembrolizumabu na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść placebo, tj.: 79 przypadków więcej przy zastosowaniu pembrolizumabu na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).

**Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne pembrolizumab vs placebo.**

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny	969 (1 RCT) Mediana czasu trwania obserwacji: 27,4 miesiące	2,03 (1,18; 3,48)	916/1000	Różnica istotna statystycznie: 41 przypadków więcej z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu pembrolizumabu (od 10 do 72 więcej) na 1000	 Wysoka



Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	
				leczonych pacjentów .	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	969 (1 RCT) Mediana czasu trwania obserwacji: 27,4 miesiące	2,76 (2,04; 3,73)	636/1000	Różnica istotna statystycznie: 192 przypadków więcej z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem przy zastosowaniu pembrolizumabu (od 138 do 247 więcej) na 1000 leczonych pacjentów.	 Wysoka
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	969 (1 RCT) Mediana czasu trwania obserwacji: 27,4 miesiące	4,88 (2,50; 9,50)	23/1000	Różnica istotna statystycznie: 79 przypadków więcej z jakimikolwiek poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem przy zastosowaniu pembrolizumabu (od 49 do 109 więcej) na 1000 leczonych pacjentów.	 Wysoka

## Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie pembrolizumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. W zakresie dwóch głównych punktów końcowych ocenianych w badaniu KEYNOTE-716, tj. przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz przeżycie wolne od przerzutów odległych odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść terapii pembrolizumabem. W przypadku obu tych punktów końcowych obserwowano korzyści w ramieniu pembrolizumabu niezależnie od analizowanej podgrupy pacjentów. Wyniki analizy wykazały, że pembrolizumab nie powodował klinicznie istotnego spadku HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej ani w trakcie, ani po zakończeniu leczenia adjuwantowego, mierzonych za pomocą dwóch zwalidowanych i powszechnie stosowanych narzędzi HRQoL – EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L. Nie było klinicznie znaczącej różnicy w zmianie HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej między ramionami pembrolizumabu i placebo. Ogólna częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa dla monoterapii pembrolizumabem.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Zamieszczony w Tab. 3 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Keytruda].

**Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną i mają histologicznie/patologicznie potwierdzone nowe rozpoznanie czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC.
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®)
Komparator (C)	Standardowe postępowanie medyczne zdefiniowane jako obserwacja pacjenta.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie wolne od nawrotu choroby,</li><li>• przeżycie bez przerzutów odległych,</li><li>• przeżycie całkowite.</li></ul> Bezpieczeństwo i tolerancja terapii: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia oraz działania niepożądane,</li><li>• jakość życia</li></ul>
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"><li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li></ul> Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"><li>• opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych.</li></ul> Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie badań klinicznych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W zaprojektowanych strategiach nie stosowano żadnych filtrów ograniczających. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 08.09-11.09.2023.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

**Tab. 4. Kryteria selekcji badań klinicznych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Dorośli z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną i mają histologicznie/patologicznie potwierdzone nowe rozpoznanie czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarty we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
<b>Interwencja</b>	Pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie lub 400 mg/m <sup>2</sup> co 6 tygodni.	Preparat Keytruda® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
<b>Komparatory</b>	Standardowe postępowanie medyczne oparte na obserwacji pacjenta.	Porównanie z technologią leczniczą niestanowiącą standardowego postępowania medycznego.
<b>Punkty końcowe</b>	Skuteczność: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od nawrotu choroby, przeżycie wolne od przerzutów odległych. Jakość życia. Bezpieczeństwo: zdarzenia i działania niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
<b>Typ badań</b>	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramiennie (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

**Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
<b>Interwencja</b>		
<b>Komparatory</b>		
<b>Punkty końcowe</b>		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Komentarz do badań. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań klinicznych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono selekcji ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Komentarz do badań. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOR] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 10). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych<sup>4</sup>. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie

<sup>4</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej, w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji) lub w przypadku raportowania najnowszych wyników z badania. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiało przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych - m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

---

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, różnicy średnich (ang. *mean difference*, MD - w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Punkty końcowe zależne od czasu przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) oraz 95% przedziału ufności (95% CI) i wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii pembrolizumabem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwania baz danych 411 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 25 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 1 RCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu włączono badanie KEYNOTE-716, do którego zidentyfikowano następujące prace:

- Luke 2020 – publikacja z opisem protokołu badania;
- Luke 2023 – abstrakt z najnowszymi wynikami;
- Luke 2022 i Long 2022 – pełnotekstowe publikacje z wynikami badania z wcześniejszą datą odciecia;
- Khattak 2022 – publikacja z wynikami z zakresu jakości życia pacjentów.

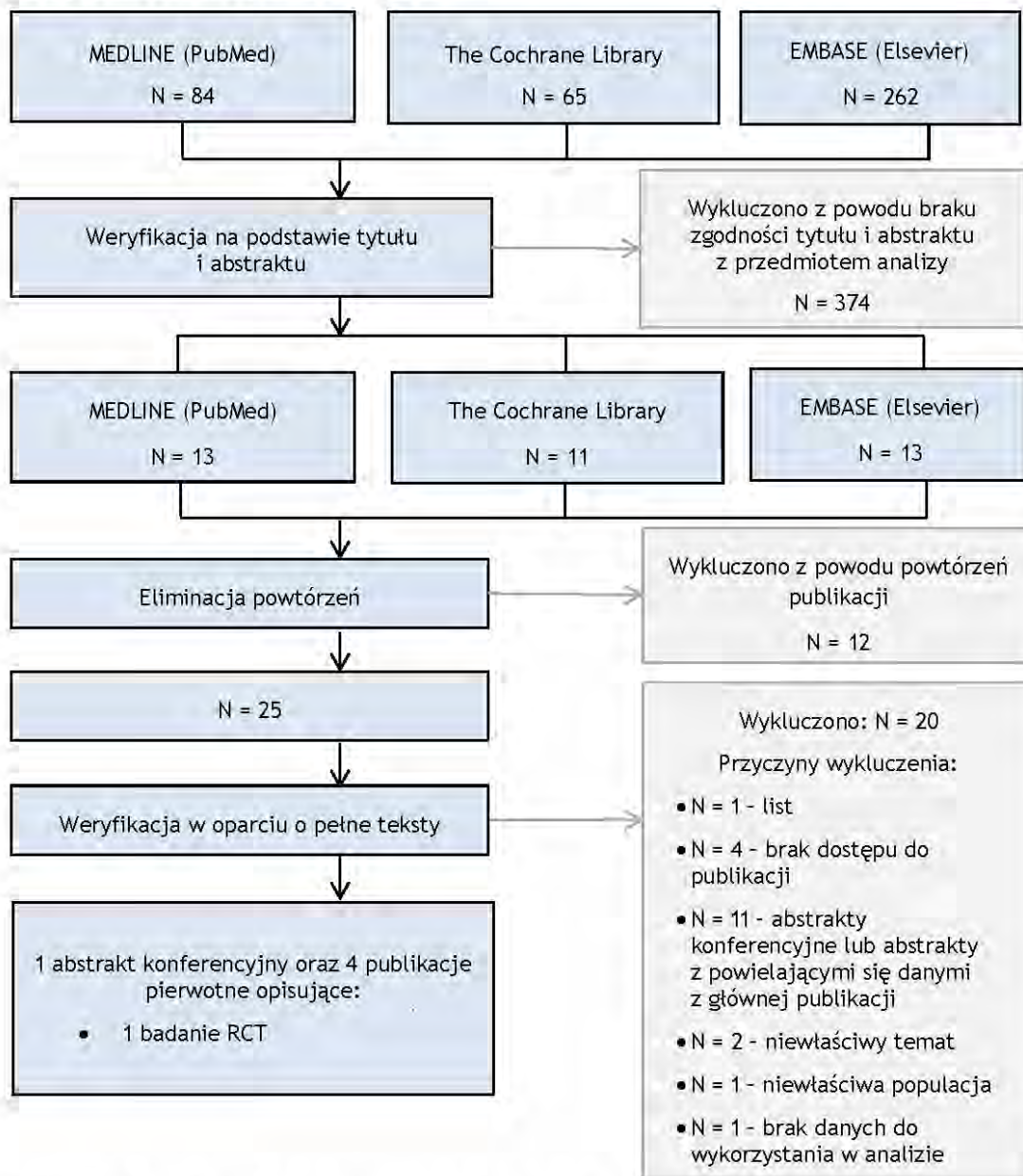
Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszym wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], zidentyfikowane badanie pierwotne sklasyfikowano jako badanie eksperymentalne klasy IIA – poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> oraz rejestru EU Clinical Trials Register dostępnego na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.



**Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) - diagram PRISMA [Moher 2009].**



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

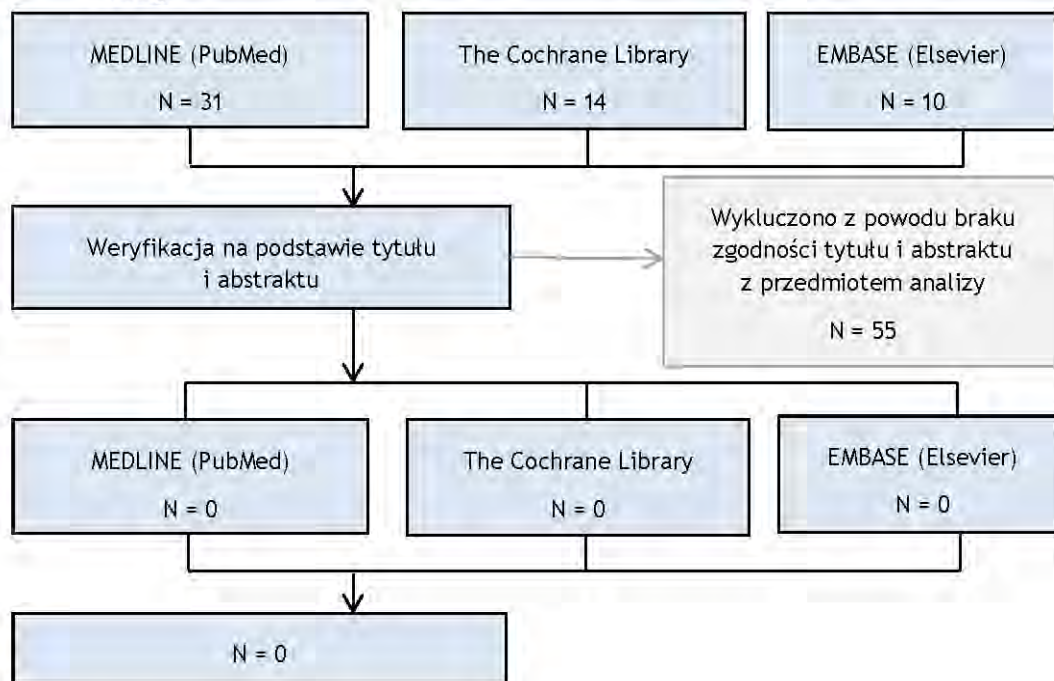
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.K., K.G.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 55 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono na Rys. 2.

**Rys. 2. Selekcja badań efektywności praktycznej – diagram PRISMA [Moher 2009].**



### 3.1.3 Opracowania wtórne

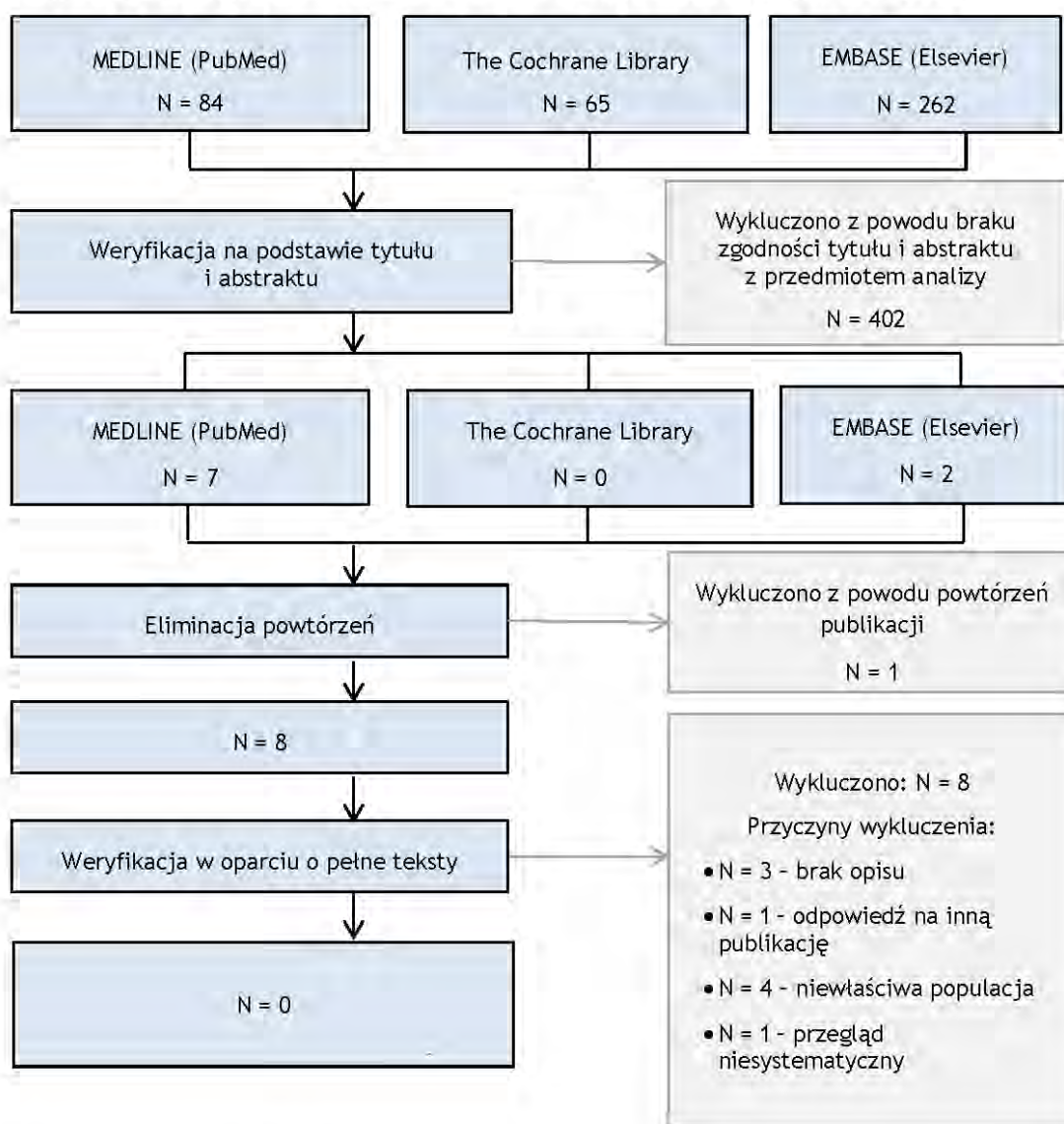
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.K., K.G.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 411 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w populacji pacjentów z resektowanym czerniakiem w stadium IIB-C.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja opracowań wtórnych - diagram PRISMA [Moher 2009].



## 3.2 Raporty HTA

Poszukiwano raportów HTA spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 5. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego raportu HTA spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W celu identyfikacji raportów HTA, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);

- IQWIG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: Keytruda® i pembrolizumab. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 11.09.2023.

W toku przeszukiwania stron internetowych agencji zidentyfikowano dwa dokumenty z opisem przeglądów systematycznych dla pembrolizumabu ocenianego we wnioskowanej populacji pacjentów: na stronie brytyjskiej (NICE) oraz kanadyjskiej (CADTH) agencji. Na stronie francuskiej (HAS) agencji, odnaleziono informacje o pembrolizumacie ocenianym we wnioskowanej populacji pacjentów, przy czym na powyższej stronie nie zidentyfikowano żadnego dokumentu z opisem przeprowadzonego przeglądu systematycznego w języku angielskim, w związku z powyższym nie uwzględniono danych raportowanych na tej stronie [HAS 2023]. Natomiast na stronie szkockiej (SMC) i niemieckiej (IQWIG/G-BA) agencji, zidentyfikowano dokumenty, które nie miały cech przeglądów systematycznych (brak informacji o przeszukanych bazach danych, brak strategii wyszukiwania), w związku z powyższym również zostały wykluczone z analizy [SMC 2023, IQWIG 2022, G-BA 2023].

Jakość obu zidentyfikowanych badań wtórnych oceniono według skali AMSTAR jako niską. Niska ocena wynika z uzyskania małej liczby punktów w dwóch krytycznych domenach (szczegółową ocenę przedstawiono w aneksie 15):

- brak informacji o protokole według którego wykonano przegląd systematyczny oraz brak listy badań wykluczonych z przeglądu w przypadku raportu NICE 2022;
- brak oceny jakości włączonego badania oraz brak listy badań wykluczonych z przeglądu w przypadku raportu CADTH 2022.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 7.

**Tab. 7. Opracowania wtórne.**

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
CADTH 2022 (Merck Canada Inc.)	<p><b>Metody</b></p> <p>Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania badań, w których oceniano pembrolizumab stosowany w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem w stadium IIB-C, po całkowitej resekcji, wiek <math>\geq 12</math> lat.</p> <p><b>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem:</b> Medline, Embase, rejestry badań klinicznych, szara literatura</p> <p>Data wyszukiwania: maj 2022.</p> <p><b>Liczba badaczy:</b> dwóch recenzentów.</p>	<p><b>Kryteria włączenia badań</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z resekowanym czerniakiem w stadium IIB-C,</li> <li>- badania RCT fazy III lub IV,</li> <li>- punkty końcowe: OS, DFS, RFS, DMFS, jakość życia, AEs.</li> </ul> <p><b>Uwzględnione terapie</b></p> <p>Interwencja: Pembrolizumab;</p> <p>Komparatory: postępowanie standardowe.</p> <p><b>Uwzględnione badania</b></p> <p>KEYNOTE-716</p>	<p><b>Wyniki</b></p> <p>Zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano pembrolizumab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów, porównanie z placebo. W raporcie CADTH uwzględniono wyniki z KEYNOTE-716 z datą odcięcia: czerwiec 2021 / styczeń 2022.</p> <p>RFS: HR = 0,61 (0,45; 0,82)</p> <p>DMFS: HR = 0,64 (0,47; 0,88)</p> <p>OS: brak wyników, dane niedojrzałe</p> <p>Wyniki z zakresu jakości życia były zaczerpnięte.</p> <p><b>Wnioski</b></p>

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>W przeglądzie wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wiąże się z istotną statycznie poprawą przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu zaobserwowany w badaniu KEYNOTE-716 uznano za akceptowalny, możliwy do opanowania i zgodny ze znanym na podstawie innych badań profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w terapii adjuwantowej czerniaka w stadium IIB-IIIC.</p>
<p><b>NICE 2022</b> (raport powstał na zlecenie NICE)</p>	<p><b>Metody</b> Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania badań, w których oceniano pembrolizumab stosowany w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem w stadium IIB-C, po całkowitej resekcji, wiek <math>\geq 12</math> lat. <b>Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem:</b> Medline, Embase, rejestry badań klinicznych, bazy z abstraktami konferencyjnymi. Data wyszukiwania: wrzesień 2021. <b>Liczba badaczy:</b> trzech recenzentów.</p>	<p><b>Kryteria włączenia badań</b> - Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z resekowanym czerniakiem w stadium IIB-C, - badania RCT, badanie nierandomizowane oraz badania obserwacyjne, - przynajmniej jeden z następujących punktów końcowych: OS, EFS, DFS, PFS, RFS, DMFS, czas do kolejnej linii/operacji, zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu AEs, jakość życia oceniana za pomocą EQ-5D, HUI, SF-6D, EORTC QLQ-C30, FACT-M, lub Skindex-17. <b>Uwzględnione terapie</b> Interwencja: Pembrolizumab; Potencjalne komparatory: niwolumab, ipilimumab, interferon, dabrafenib + trametinib, szczepionka POL-103, szczepionka CFS-470, obserwacja. <b>Uwzględnione badania</b> KEYNOTE-716</p>	<p><b>Wyniki</b> Zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano pembrolizumab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów, porównanie z placebo. W raporcie NICE uwzględniono wyniki z KEYNOTE-716 z datą odcięcia: czerwiec 2021 RFS: HR = 0,61 (0,45, 0,82) DMFS, OS: brak wyników, dane niedojrzane. Wyniki z zakresu jakości życia były zacementowane. <b>Wnioski</b> W przeglądzie wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wiąże się istotną statycznie poprawą przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Ogólna częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 była zgodna z ustalonym profilem bezpieczeństwa dla monoterapii pembrolizumabem.</p>

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); EFS - przeżycie bez punktu końcowego (ang. *event-free survival*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free-survival*); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*).

### 3.3 Skrókowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące uwzględnionego badania.

**Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>KEYNOTE-716</b>  <b>Źródło finansowania</b>                      Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp &amp; Dohme Corp.</p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b>                      randomizowane, podwójnie zaslepione, wieloośrodkowe badanie.  <b>Interwencja</b>                      Pembrolizumab  <b>Komparator</b>                      Placebo  <b>Czas obserwacji</b>                      W dniu odcięcia danych dla IA4 (czas od randomizacji do daty odcięcia danych 4 stycznia 2023 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 39,4 miesiąca (zakres, 26,0-51,4).  <b>Hipoteza</b>                      Superiority</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci powyżej 12 r.ż. z resekcją chirurgiczną i histologicznie/patologicznie potwierdzonym nowym rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium IIB lub IIC według wytycznych AJCC 8. edycji.</li> <li>• Stopień zaawansowania czerniaka T3b, T4a lub T4b z patologicznie potwierdzoną ujemną biopsją SLN i brakiem dowodów na przerzuty regionalne (N0) lub odległe (M0) zgodnie z wytycznymi AJCC 8. edycji.</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia z powodu czerniaka poza całkowitą resekcją chirurgiczną.</li> <li>• Uczestnicy nie mogli być poddawani radioterapii z powodu czerniaka przed przystąpieniem do badania.</li> <li>• Stan sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG w momencie rejestracji.</li> <li>• Odpowiednie wyleczenie się z toksyczności i/lub powikłań po operacji przed rozpoczęciem badanego leczenia.</li> <li>• Brak ciąży i brak karmienia piersią oraz wiek wykraczają poza wiek rozrodczy (WOCBP). W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagane było stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (z odsetkiem niepowodzeń &lt;1% rocznie) lub abstynencja od stosunków heteroseksualnych jako preferowany i zwykły styl życia (abstynencja długoterminowa i trwała), podczas okresu stosowania ocenianej interwencji i przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce interwencji. Powinno się ocenić potencjalne niepowodzenie metody antykoncepcyjnej (tj. nieprzestrzeganie zaleceń, niedawno rozpoczęta antykoncepcja) przed pierwszą dawką badanej interwencji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność dodatkowego nowotworu złośliwego, który postępuje lub wymagał aktywnego leczenia przeciwnowotworowego (w tym hormonalnego) w ciągu ostatnich 5 lat.</li> <li>• Jakikolwiek wcześniejszy czerniak, który był owrzodzony, <math>\geq 1</math> mm głębokości, z zajęciem węzłów, przerzutami lub był leczony poza resekcją chirurgiczną (np. radioterapia).</li> <li>• Czerniak błony śluzowej lub błony naczyniowej oka w wywiadzie, nawet jeśli diagnoza i leczenie zostały zakończone &gt;5 lat wcześniej.</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy</b>                      RFS  <b>Pozostałe</b>                      DMFS                      OS                      Jakość życia oceniona:                      - kwestionariuszem EQ-5D-5L                      - kwestionariuszem QLQ-C30                      AE</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowany niedobór odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej sterydoterapii (w dawce przekraczającej 10 mg ekwiwalentu prednizonu dziennie) lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów i steroidów ogólnoustrojowych w dawkach fizjologicznych kortykosteroidów (do 5 mg/m<sup>2</sup>/dobę ekwiwalentu prednizonu z maksymalną dawką 10 mg dziennie) było dozwolone podczas trwania badania.</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym (WOCBP), które uzyskały pozytywny wynik testu ciążowego w moczu w ciągu 72 godzin przed randomizacją. Jeśli wynik testu moczu był pozytywny lub nie można było go potwierdzić jako negatywny, wymagany był test ciążowy z surowicy.</li> <li>• Wcześniejsza terapia lekiem anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2 lub środkiem skierowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137).</li> <li>• Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa czerniaka, w tym ocenianymi interwencjami.</li> <li>• Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</li> <li>• Wcześniejsze/aktualne doświadczenie w badaniach klinicznych.</li> <li>• Udział w badaniu ocenianej interwencji lub korzystanie z badanego urządzenia w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku.</li> <li>• Ciężka nadwrażliwość (≥ stopień 3) na którąkolwiek substancję pomocniczą pembrolizumabu.</li> <li>• Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z użyciem leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczne kortykosteroidy) kortykosteroidów w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki nie była uważana za formę leczenia systemowego i była dozwolona.</li> <li>• Zapalenie płuc (niezakaźne), które wymagało sterydów lub aktywne zapalenie płuc.</li> <li>• Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego.</li> <li>• Historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Testy na HIV nie są wymagane, chyba że jest to wymagane przez lokalne służby zdrowia.</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Historia wirusowego zapalenia wątroby typu B (zdefiniowana jako reaktywny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B) lub znana aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C (zdefiniowana jako wykrycie RNA [jakościowego] wirusa zapalenia wątroby typu C). Testy w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C nie są wymagane, chyba że są wymagane przez lokalne służby zdrowia.</li> <li>Historia aktywnej gruźlicy (<i>Bacillus tuberculosis</i>).</li> <li>Historia lub aktualne dowody na jakiegokolwiek stan, terapię lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą wpłynąć na wyniki badania, zakłócić udział uczestnika w badaniu przez cały czas jego trwania lub nie leżą w najlepszym interesie uczestnika.</li> <li>Zaburzenia psychiatryczne lub zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, które mogłyby zakłócać zdolność uczestnika do współpracy z wymogami badania.</li> <li>Przejęcie allogenicznego przeszczepu tkanki/narządów stałych.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b>  N=976 (ITT)  Interwencja: n=487  Komparator: n=489</p>	

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); EFS - przeżycie bez punktu końcowego (ang. *event-free survival*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NICE - National Institute for Health and Care Excellence; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free-survival*); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); EQ-5D-5L - kwestionariusz jakości życia EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL-5 Dimension - 5 Level Questionnaire*); Q-C30 - (ang. *Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CTLA-4 - białko kodowane przez gen CTLA4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*); OX-40 - liganda OX-40 (ang. *oncolytic adenovirus expressing OX40 ligand*); CD137 - cząsteczka kostymulująca na powierzchni limfocyty; ECOG - Wschodnia Spółdzielcza Grupa Onkologiczna (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); AJCC - Amerykański wspólny komitet ds. raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*); IA - analiza okresowa (ang. *interim analysis*).

**Tab. 9. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.**

Punkt końcowy	Komentarz
<b>Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	Czas od randomizacji do jakiegokolwiek nawrotu (miejscowego lub regionalnego [w tym inwazyjny guz ipsilateralny i inwazyjny guz lokalny] lub odległego) według oceny badacza, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (zarówno nowotworowych i nienowotworowych przyczyn).
<b>Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe</b>	
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)	Czas od randomizacji do pojawienia się odległych przerzutów oceniony przez badacza. Odległe przerzuty odnosi się do raka, który rozprzestrzenił się z pierwotnego guza do odległych narządów lub odległych węzłów chłonnych.
<b>Jakość życia</b>	
EORTC QLQ-C30	



Punkt końcowy	Komentarz
EQ-5D-5L	Jakość życia związana ze zdrowiem, w przypadku której do oceny wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L.
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń oceniane przez badaczy na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń oceniane przez badaczy na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).

RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); EORTC QLQ-C30 - (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire-C30*); EQ-5D-5L - kwestionariusz jakości życia EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL-5 Dimension - 5 Level Questionnaire*).

### 3.4 Ocena jakości informacji

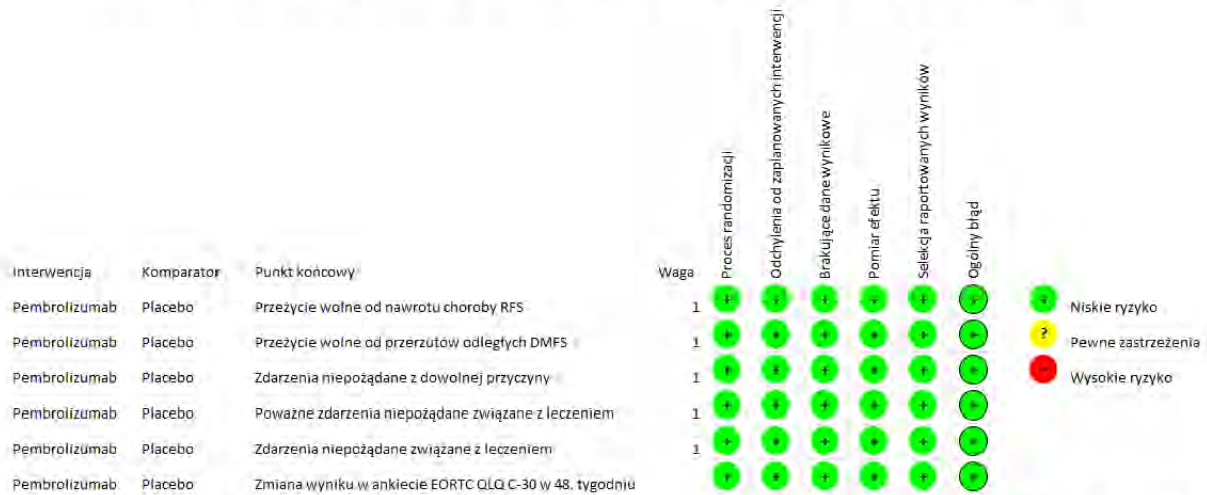
Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego zidentyfikowanego badania, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości uwzględniono sześć najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*),
- zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause events*),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*),
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related serious adverse events*),
- zmiana wyniku w ankiecie EORTC QLQ C-30 w 48. tygodniu – globalna ocena stanu zdrowia.

Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.



W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych z badania KEYNOTE-716, dla wszystkich analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu technologii odpowiedzi i podzielono według klasyfikacji TNM i statusu pediatrycznego. W porównywanych ramionach badania uwzględniono bardzo podobną liczbę pacjentów (interwencja n=487 vs placebo n=489), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wejściowej charakterystyki demograficznej. Badanie określono jako podwójnie zaślepienie. Pacjenci nie byli świadomi otrzymywanych interwencji (preparaty pembrolizumabu i placebo miały identyczny wygląd i zostały przygotowane przez członków personelu, którzy byli świadomi podawanych interwencji, ale jak zaznaczono w publikacji, nie byli oni zaangażowani w ocenę wyników leczenia). Spośród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie pembrolizumabem, 34 % przerwało leczenie z czego 17% z powodu zdarzeń niepożądanych, 5% z powodu nawrotu choroby, 8% z powodu wycofania zgody, 2% z powodu decyzji lekarza i 1% z powodu naruszenia protokołu. Natomiast w grupie placebo liczba ta wyniosła 18% wśród której 5% przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, a 13% z powodu nawrotu choroby. W obu grupach 1% pacjentów wycofał się z leczenia z powodów związanych z COVID-19. Mediana czasu trwania obserwacji w grupie pembrolizumabu wynosiła 27,4 miesiąca, a w grupie placebo 27,3 miesiąca [Long 2022]. Szczegółowe dane dotyczące przyczyn zakończenia badania podano w publikacji. W przypadku wszystkich punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektów, takie same w obu analizowanych ramionach leczenia. Ponadto, jak wspomiano powyżej (badanie podwójnie zaślepienie), klinicyści dokonujący oceny wyników leczenia, również byli zaślepieni na otrzymywane interwencje. W przypadku badania KEYNOTE-716 dysponowano protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy zbieranych danych.

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu

lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniu włączonym do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście adjuwantowego leczenia czerniaka po resekcji w stadium IIB-C (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Keytruda®]). Punkty końcowe zawarte w analizie skuteczności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Ponadto włączone do analizy badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu, na którym oparto analizę jest:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*).

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *Distant Metastasis-free Survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku EORTC QLQ-C30,
- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku EQ-5D-5L,
- zdarzenia niepożądane.

## 4 Analiza wyników badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji - KEYNOTE-716, w którym bezpośrednio porównano pembrolizumab z placebo (brak aktywnego leczenia).

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia pembrolizumabem i placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*);
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*);

W zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS), dane ekstrahowano dla najnowszej dostępnej daty odcięcia danych z badania KEYNOTE-716, tj. 4 stycznia 2023 r. Najnowsze dane przedstawiono jedynie w formie abstraktu konferencyjnego – Luke 2023. W momencie tworzenia niniejszej analizy najnowsze dane nie zostały jeszcze przedstawione w formie pełnej publikacji. Ponadto w ramach niniejszej analizy wykorzystano również nieopublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.

W badaniu KEYNOTE-716 zaplanowano również analizę przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) pacjentów, która w momencie najnowszego odcięcia danych, tj. styczeń 2023 była jeszcze niedojrzała. Zgodnie z informacjami raportowanymi w Bajaj 2020, 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IIB wynosi 83,6%, natomiast w przypadku pacjentów w stadium IIC 71,0%. W związku z powyższym czas potrzebny do uzyskania dojrzałych danych z zakresu przeżycia całkowitego będzie dość długi. Niniejsza analiza opiera się głównie na wynikach uzyskanych z zastępczych punktów końcowych (surogatów), których wyniki pojawiają się wcześniej niż dane z zakresu OS, a które jak wykazano w literaturze są związane z OS. Istnieją mocne opublikowane dowody potwierdzające, że poprawa RFS, taka jak obserwowana w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść OS. W szczególności:

- Badanie EORTC 18071 wykazało, że korzyści z RFS i OS, obserwowane w trakcie leczenia uzupełniającego ipilimumabem utrzymują się przez długi czas (mediana czasu trwania obserwacji: 7 lat) [Eggermont 2019];
- Wyniki metaanalizy 13 badań klinicznych (N>5000 pacjentów), w których oceniano zastosowanie interferonu w leczeniu uzupełniającym resektowanego czerniaka w stadium II-III wykazały, że RFS jest dobrym predyktorem i ważnym zastępczym punktem końcowym dla OS [Suciū 2018];
- Wyniki powyższej opisanej metaanalizy zostały uzupełnione o dane z badania EORTC 18071, na podstawie których wykazano, że związek między RFS a OS utrzymuje się,

w przypadku uwzględniania swoistych danych dla inhibitorów punktów kontrolnych (w tym przypadku ipilimumabu) w populacji pacjentów z resekowanym czerniakiem w stadium III [Coart 2020].

#### 4.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu choroby

W zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w odniesieniu do placebo. Pembrolizumab skutkował redukcją ryzyka nawrotu choroby o 38%. Podane wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca [Luke 2023].

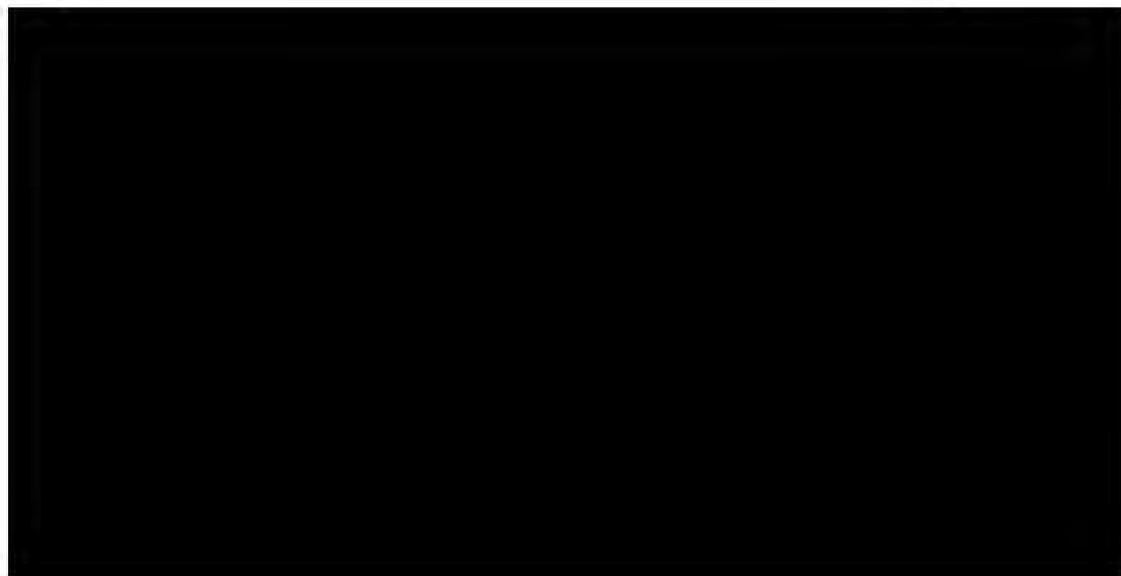
W momencie najnowszej daty odcięcia danych, w żadnym z analizowanych ramion leczenia nie osiągnięto mediany RFS. Wyniki podsumowano w Tab. 10. Na Rys. 5. przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla RFS, które wskazują na wyraźną przewagę pembrolizumabu w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby.

**Tab. 10. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w analizie badania KEYNOTE-716.**

Pembrolizumab			Placebo			Różnica efektu	
N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
487	NR	NR	489	NR	NR	0,62 (0,49; 0,79)	-

95% CI - 95% przedział ufności (*ang. 95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (*ang. hazard ratio*); NR - nie osiągnięto (*ang. not reached*);

*Źródło: Luke 2023*



Tab. 11. Współczynnik z RFS w danym punkcie czasowym – dane z krzywej Kaplana-Meiera.

Analizowany punkt czasowy	Współczynnik RFS w grupie pembrolizumabu N=487 % (95%CI)	Współczynnik RFS w grupie placebo N=489 % (95%CI)

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*).

Tab. 12. Status choroby w analizie badania KEYNOTE-716 - zdarzenie RFS.

Zdarzenie analizowane w ramach RFS	PEM n/N (%)	PBO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Rodzaj zdarzenia, które wystąpiło jako pierwsze							

Zdarzenie analizowane w ramach RFS	PEM n/N (%)	PBO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).

Źródło: Dane nieopublikowane przekazane przez wnioskodawcę


Szczegółowe dane z analizy przeprowadzonej w podgrupach pacjentów podsumowano w Tab. 13.

**Tab. 13. Przeżycie wolne od nawrotu choroby – analiza w podgrupach pacjentów.**

Parametry	Pembrolizumab		Placebo		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kategoria T					
T3b					
T4a					
T4b					
Wiek					
<65					
≥65					
Płeć					
Mężczyźni					
Kobiety					
Rasa					
Biała					
Inna rasa niż biała					
Skala ECOG					
0					
1					

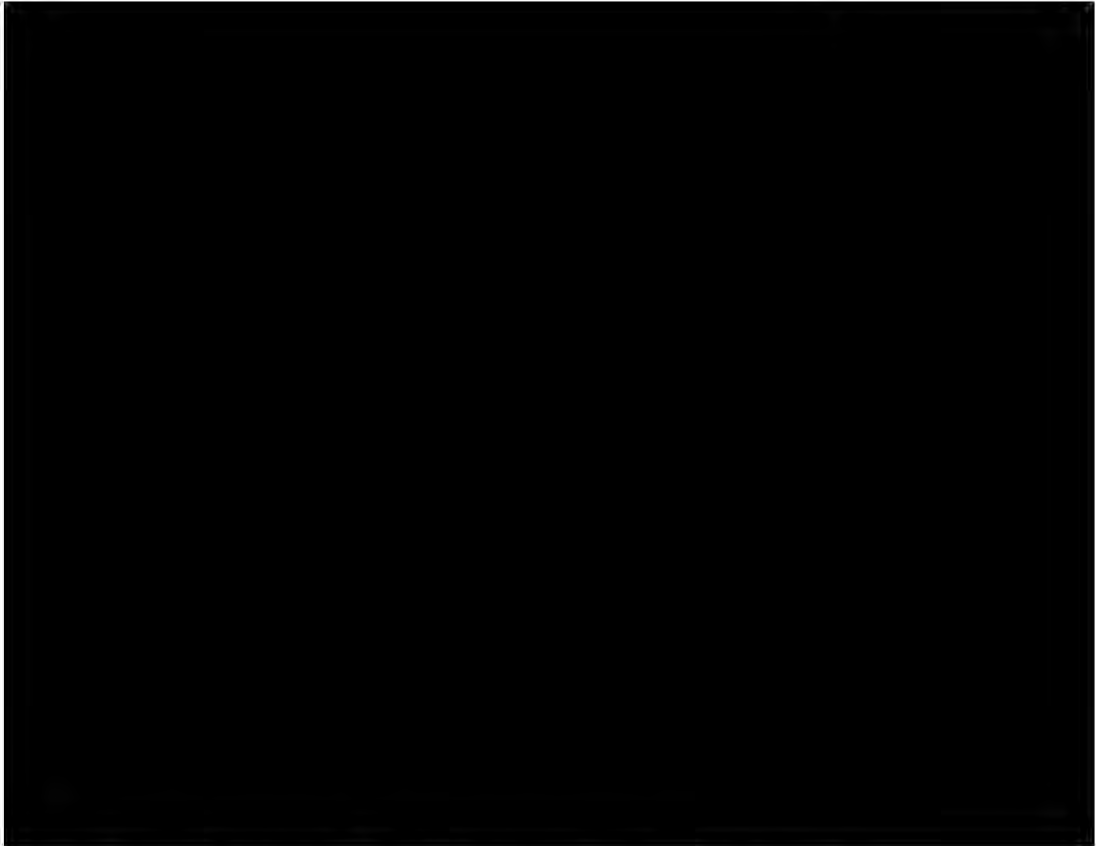
95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

Źródło: Dane nieopublikowane przekazane przez wnioskodawcę


[redacted] Podane wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca [dane nieopublikowane wnioskodawcy].








#### 4.1.2 Przeżycie wolne od przerzutów odległych

W zakresie odsetka pacjentów bez przerzutów odległych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w odniesieniu do placebo. Pembrolizumab skutkował redukcją ryzyka wystąpienia przerzutów odległych o 41%. Podane wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca oraz pochodzą z nieopublikowanych danych wnioskodawcy.

W momencie najnowszej daty odcięcia danych (4 stycznia 2023 r.), w żadnym z analizowanych ramion badania nie osiągnięto mediany DMFS. Wyniki podsumowano w Tab. 14. Na  przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla DMFS, które wskazują na wyraźną przewagę pembrolizumabu w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia przerzutów odległych.

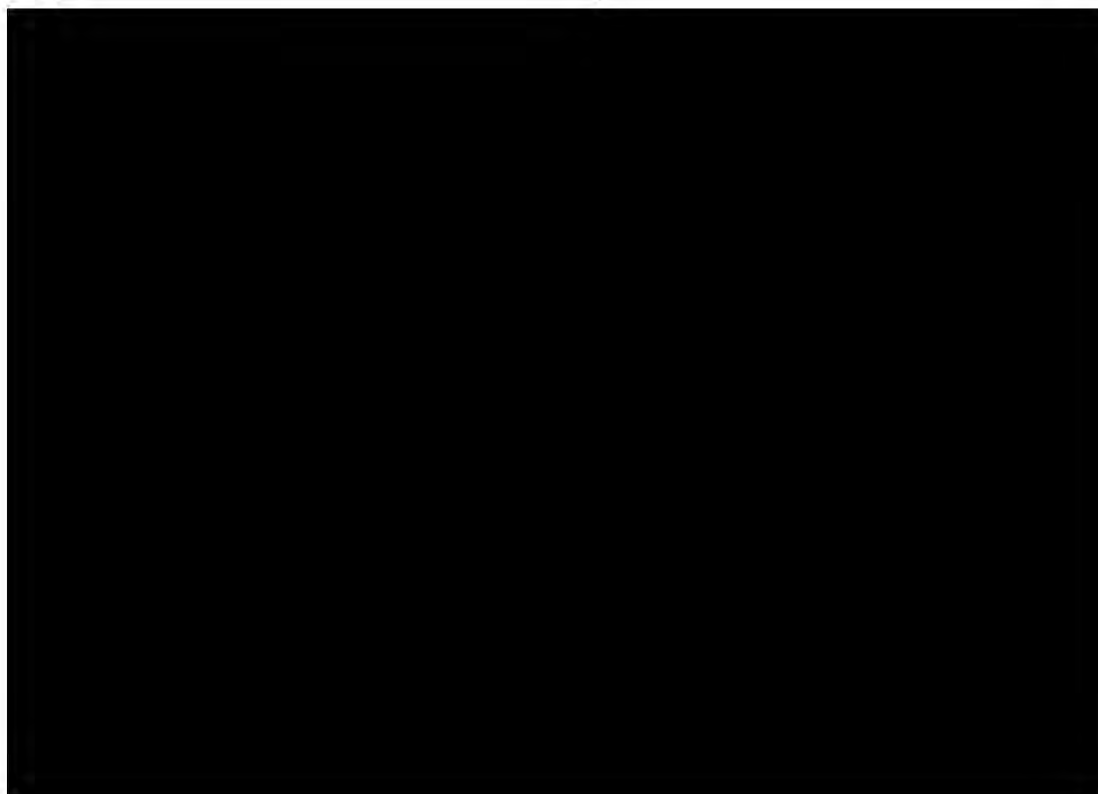
**Tab. 14. Przeżycie wolne od przerzutów odległych w analizie badania KEYNOTE-716.**

Pembrolizumab			Placebo			Różnica efektu	
N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
487	NR	NR	489	NR	NR	0,59 (0,44; 0,79)	-

95% CI - 95% przedział ufności (*ang. 95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (*ang. hazard ratio*); NR - nie osiągnięto (*ang. not reached*);

Pembrolizumab			Placebo			Różnica efektu	
N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p

Źródło: Luke 2023



– patrz Tab. 15.



Analizowany punkt czasowy	Odsetek pacjentów z DMFS w grupie pembrolizumabu N=487 % (95%CI)	Odsetek pacjentów z DMFS w grupie placebo N=489 % (95%CI)

Analizowany punkt czasowy	Odsetek pacjentów z DMFS w grupie pembrolizumabu N=487 % (95%CI)	Odsetek pacjentów z DMFS w grupie placebo N=489 % (95%CI)

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*).

– patrz Tab. 16.

Tab. 16. Status choroby w analizie badania KEYNOTE-716 - zdarzenie DMFS.

Zdarzenie analizowane w ramach DMFS	PEM n/N (%)	PBO n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).

Źródło: Dane nieopublikowane przekazane przez wnioskodawcę

Tab. 17. Przeżycie wolne od przerzutów odległych - analiza w podgrupach pacjentów.

Parametry	Pembrolizumab		Placebo		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kategoria T					



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4.2 Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu KEYNOTE-716 opracowano na podstawie informacji raportowanych w publikacji Khattak 2022. Jakość życia analizowano dla mediany okresu obserwacji 20,9 miesiąca (data odcięcia danych 21 czerwca 2021 r.). Jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariusza: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. Szczegółowe informacje na temat wykorzystanych kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 13. W analizie jakości życia pacjentów z badania KEYNOTE-716 uwzględniono 969 pacjentów: 483 z grupy pembrolizumabu i 486 z grupy placebo.

Do 48 tygodnia<sup>‡</sup> 70,6% pacjentów (341/483) z grupy pembrolizumabu i 75,7% (368/486) z grupy placebo wypełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz 71,2% (344/483) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 76,3% (371/486) pacjentów z grupy placebo wypełniło kwestionariusz EQ-5D-5L. Zgodność (*compliance*) w 48. tygodniu wynosiła  $\geq 80\%$  w przypadku obu analizowanych kwestionariuszy. W 30. miesiącu oczekiwano, że niewielu pacjentów (-5%) ukończy badanie oceny HRQoL ze względu na dojrzałość danych.

Wyniki analizy wykazały, że pembrolizumab nie powodował klinicznie istotnego spadku HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej ani w trakcie, ani po zakończeniu leczenia adjuwantowego, mierzonego za pomocą dwóch zwalidowanych i powszechnie stosowanych narzędzi HRQoL - EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L. Nie było klinicznie znaczącej różnicy w zmianie HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej między ramionami pembrolizumabu i placebo. Wyjątek stanowi globalna ocena stanu zdrowia według EORTC QLQ-C30 i wynik w skali EQ-5D-5L VAS, w przypadku których wykazano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny stanu zdrowia w ramieniu pembrolizumabu. Przy czym należy podkreślić, że w obu przypadkach średnia różnica względem wartości wyjściowej pomiędzy analizowanymi ramionami badania nie spełniła progu istotnej klinicznie różnicy, której wartość wynosiła 10 pkt w przypadku EORTC QLQ-C30 i 7 pkt w przypadku EQ-5D-5L VAS. Szczegółowe wyniki z zakresu jakości życia podsumowano w Tab. 18, Tab. 19 oraz na Rys. 11, Rys. 12, Rys. 13 i Rys. 14.

**Tab. 18. Zmiana wyników EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej, 48. tydzień.**

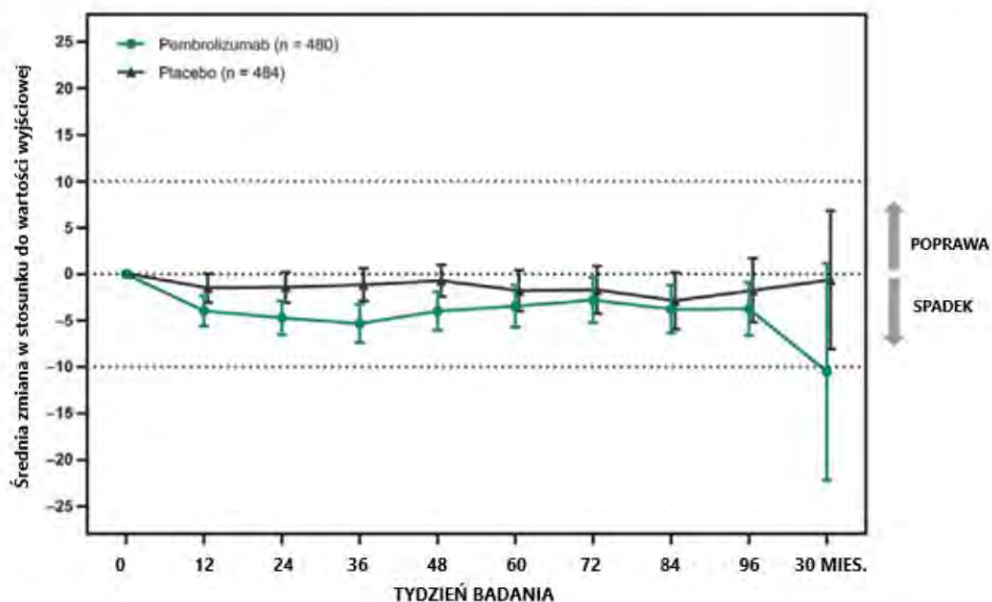
Analizowany punkt	Pembrolizumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Globalna ocena stanu zdrowia (GHS/QoL)	480	-4,49	19,00	484	-0,82	9,20	-3,67 (-5,56; -1,78)	0,0001
Funkcjonowanie fizyczne	480	-3,27	15,03	484	-1,77	14,65	-1,50 (-3,37; 0,37)	0,1170
Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy	473	-2,94	23,19	477	-0,06	22,51	-2,88 (-5,79; 0,03)	0,0524

<sup>‡</sup> Najpóźniejszy moment, w którym spełniono wcześniej określoną zgodność i wymagania dotyczące ukończenia badania oceny HRQoL, tj. zmiany wyników analizowanych kwestionariuszy w stosunku do wartości wyjściowych oceniono w wybranym punkcie czasowym w oparciu o wcześniej określoną regułę wymagającą minimalnego ukończenia oceny jakości życia przez około 60% pacjentów i uzyskane zgodności (*compliance*) u około 80% pacjentów, tak aby zapewnić odpowiednią jakość analizowanych danych.

Analizowany punkt	Pembrolizumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

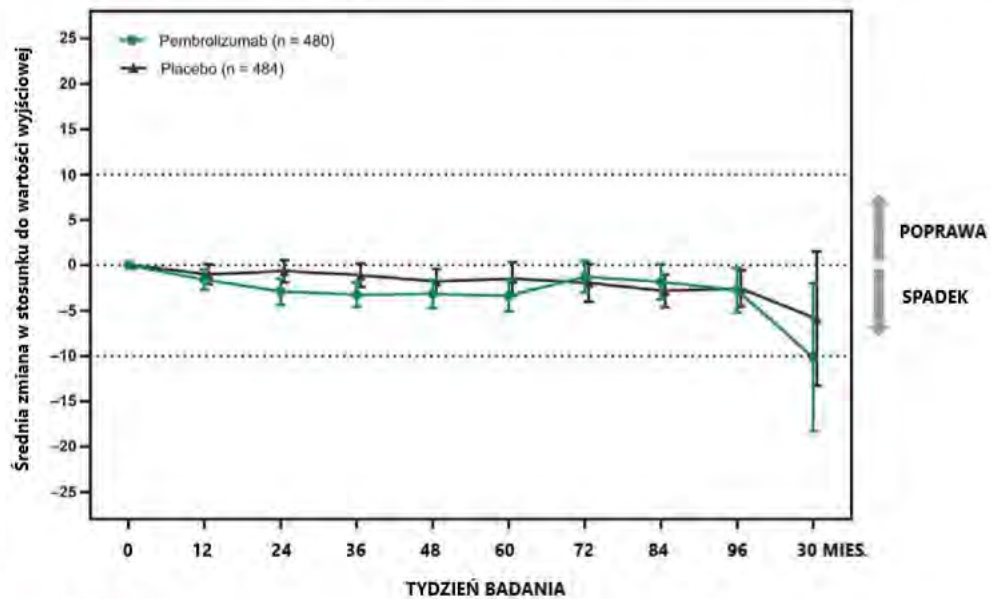
Rys. 11. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 GHS/QoL.



Liczba pacjentów

Pembrolizumab	448	387	359	327	317	255	200	163	116	19
Placebo	459	418	372	351	350	247	198	148	124	27

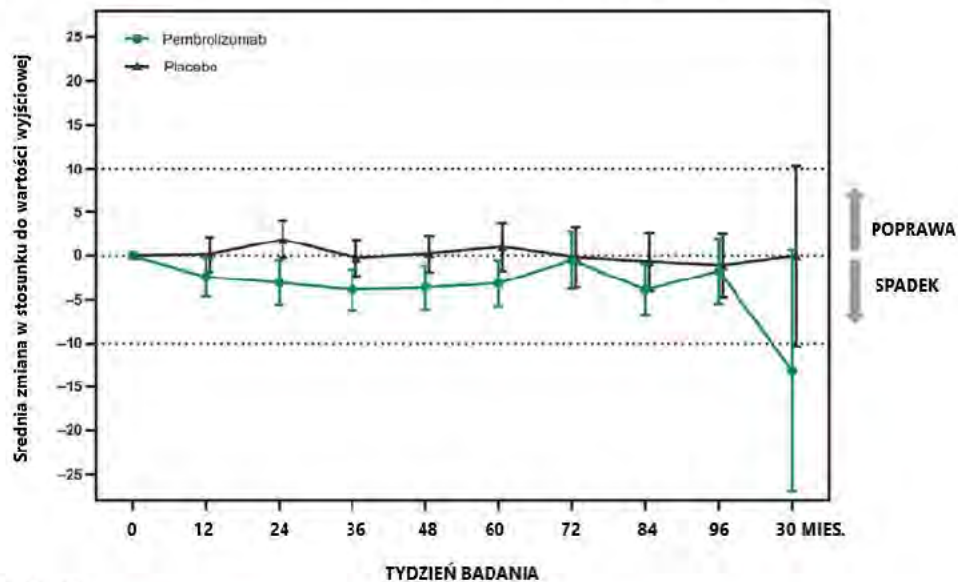
Rys. 12. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 - funkcjonowanie fizyczne.



Liczba pacjentów

Pembrolizumab	449	387	359	327	317	255	200	163	116	19
Placebo	459	418	372	351	350	247	198	148	124	27

Rys. 13. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 - funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy.



Liczba pacjentów

Pembrolizumab	449	387	359	327	317	255	200	163	116	19
Placebo	459	418	372	351	350	247	198	148	124	27

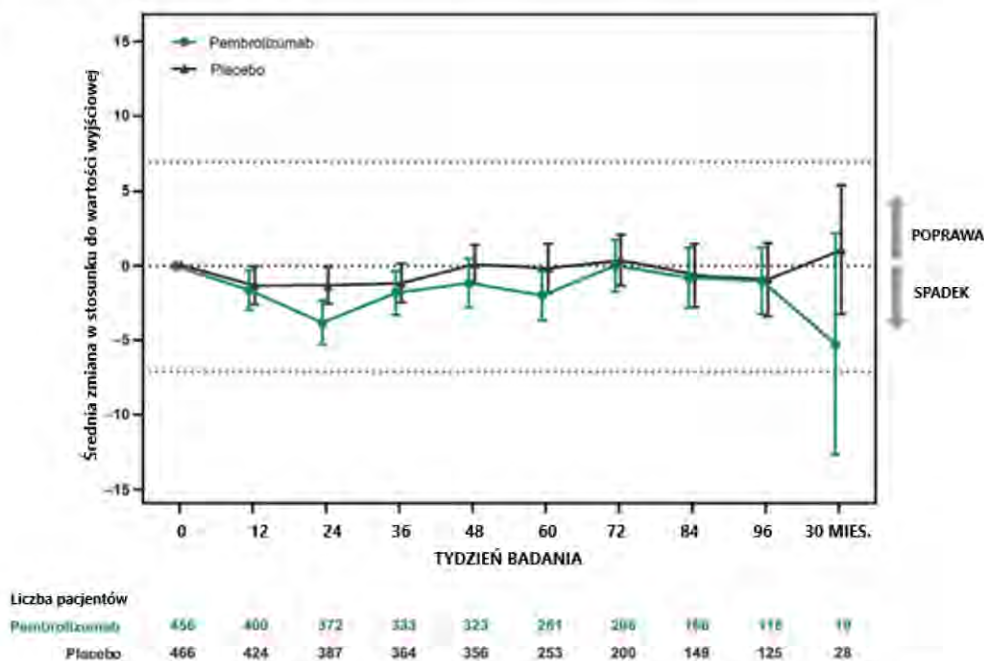


Tab. 19. Zmiana wyników EQ-5D-5L VAS w stosunku do wartości wyjściowej, 48. tydzień.

Analizowny punkt	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Skala VAS	483	-2,19	14,97	486	-0,25	2,81	-1,94 (-3,30; -0,58)	0,0052

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; VAS - *Visual Analogue Scale*.

Rys. 14. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EQ-5D-5L VAS.



### 4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej podsumowano dane z zakresu analizy bezpieczeństwa. Dane z zakresu analizy bezpieczeństwa opracowano na podstawie informacji raportowanych w publikacji Long 2022 – wyniki z datą odcięcia 4 stycznia 2022 r. (mediana czasu trwania obserwacji: 27,4 miesiące). W abstrakcie z najnowszymi wynikami z badania KEYNOTE-716 zaznaczono, że nie zaobserwowano żadnych nowych zdarzeń z zakresu analizy bezpieczeństwa porównywanych terapii.

Wyniki raportowano z uwzględnieniem stopnia nasilenia z jakim występowały poszczególne zdarzenia niepożądane. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych gromadzono przez cały czas trwania badania i do 30 dni (90 dni w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych) po przerwaniu leczenia i oceniano zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym opracowano na podstawie wstępnie zdefiniowanej listy terminów *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MEDRA).

Zdarzenia niepożądane oceniono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, tj. u 969 pacjentów. Ogólna częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 była zgodna z ustalonym profilem bezpieczeństwa dla monoterapii pembrolizumabem. Spośród 84 analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, w przypadku 30 odnotowano wyniki istotne statystycznie na niekorzyść pembrolizumabu. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane zgłoszono u 462 (96%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i 445 (92%) pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 400 (83%) pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 309 (64%) pacjentów w grupie placebo, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 49 (10%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i 11 (2%) w grupie placebo. Przerwanie stosowania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u 77 (16%) pacjentów w grupie pembrolizumabu, natomiast w grupie placebo u 12 (3%) pacjentów. Nie odnotowano zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem czy też z powodu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych [Long 2022].

Szczegółowe wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa podsumowano w Tab. 20.

Tab. 20. Bezpieczeństwo terapii.

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny</b>							
Ogółem	462/483 (95,7%)	445/486 (91,6%)	2,03 (1,18; 3,48)	0,0106	0,04 (0,01; 0,07)	0,0090	24,46 NNTH (13,97; 98,02) NNTH
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>							
Ogółem	400/483 (82,8%)	309/486 (63,6%)	2,76 (2,04; 3,73)	<0,0001	0,19 (0,14; 0,25)	<0,0001	5,20 NNTH (4,05; 7,25) NNTH
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>							
Ogółem	49/483 (10,1%)	11/486 (2,3%)	4,88 (2,50; 9,50)	<0,0001	0,08 (0,05; 0,11)	<0,0001	12,69 NNTH (9,19; 20,48) NNTH
Niewydolność nadnerczy	5/483 (1,0%)	0/486 (0,0%)	11,18 (0,62; 202,82)	0,1025	0,01 (0,00; 0,02)	0,0397	-
Zapalenie jelita grubego	4/483 (0,8%)	0/486 (0,0%)	9,13 (0,49; 170,07)	0,1383	0,01 (0,00; 0,02)	0,0717	-
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	3/483 (0,6%)	1/486 (0,2%)	3,03 (0,31; 29,24)	0,3376	0,00 (0,00; 0,01)	0,3138	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopień 3 i 4</b>							
Ogółem	83/483 (17,2%)	24/486 (4,9%)	3,99 (2,49; 6,41)	<0,0001	0,12 (0,08; 0,16)	<0,0001	8,17 NNTH (6,20; 11,95) NNTH
Nadciśnienie	16/483 (3,3%)	17/486 (3,5%)	0,95 (0,47; 1,89)	0,8737	0,00 (-0,02; 0,02)	0,8736	-
Biegunka	8/483 (1,7%)	1/486 (0,2%)	8,17 (1,02; 65,56)	0,0481	0,01 (0,00; 0,03)	0,0185	68,94 NNTH (37,62; 411,30) NNTH
Zapalenie wątroby	7/483 (1,4%)	2/486 (0,4%)	3,56 (0,74; 17,22)	0,1145	0,01 (0,00; 0,02)	0,0923	-
Wysypka	7/483 (1,4%)	2/486 (0,4%)	3,56 (0,74; 17,22)	0,1145	0,01 (0,00; 0,02)	0,0923	-
Podwyższona lipaza	6/483 (1,2%)	8/486 (1,6%)	0,75 (0,26; 2,18)	0,5995	0,00 (-0,02; 0,01)	0,5982	-
<b>Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew - każdy stopień *</b>							
Ogółem	182/483 (37,7%)	45/486 (9,3%)	5,93 (4,14; 8,47)	<0,0001	0,28 (0,23; 0,33)	<0,0001	3,52 NNTH (2,99; 4,28) NNTH
Niedoczynność tarczycy	83/483 (17,2%)	18/486 (3,7%)	5,40 (3,19; 9,14)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	7,42 NNTH (5,80; 10,29) NNTH
Nadczynność tarczycy	50/483 (10,4%)	3/486 (0,6%)	18,59 (5,76; 60,04)	<0,0001	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001	10,27 NNTH (7,97; 14,43) NNTH

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie jelita grubego	19/483 (3,9%)	5/486 (1,0%)	3,94 (1,46; 10,64)	0,0068	0,03 (0,01; 0,05)	0,0035	34,42 NNTH (20,59; 104,94) NNTH
Niewydolność nadnerczy	13/483 (2,7%)	0/486 (0,0%)	27,92 (1,65; 470,99)	0,0209	0,03 (0,01; 0,04)	0,0004	37,15 NNTH (23,89; 83,53) NNTH
Poważne reakcje skórne	15/483 (3,1%)	3/486 (0,6%)	5,16 (1,48; 17,94)	0,0098	0,02 (0,01; 0,04)	0,0040	40,19 NNTH (23,90; 126,30) NNTH
Zapalenie przetyku	12/483 (2,5%)	0/486 (0,0%)	25,80 (1,52; 436,93)	0,0244	0,02 (0,01; 0,04)	0,0007	40,25 NNTH (25,47; 95,88) NNTH
Zapalenie płuc	12/483 (2,5%)	4/486 (0,8%)	3,07 (0,98; 9,59)	0,0535	0,02 (0,00; 0,03)	0,0423	60,19 NNTH (30,63; 1735,40) NNTH
Zapalenie wątroby	11/483 (2,3%)	3/486 (0,6%)	3,75 (1,04; 13,53)	0,0434	0,02 (0,00; 0,03)	0,0302	60,24 NNTH (31,63; 631,05) NNTH
Zapalenie nerek	7/483 (1,4%)	0/486 (0,0%)	15,31 (0,87; 268,91)	0,0620	0,01 (0,00; 0,03)	0,0124	-
Zapalenie tarczycy	8/483 (1,7%)	2/486 (0,4%)	4,08 (0,86; 19,29)	0,0765	0,01 (0,00; 0,03)	0,0552	-
Sarkoidoza	5/483 (1,0%)	0/486 (0,0%)	11,18 (0,62; 202,82)	0,1025	0,01 (0,00; 0,02)	0,0397	-
Zapalenie mięśni	6/483 (1,2%)	1/486 (0,2%)	6,10 (0,73; 50,87)	0,0947	0,01 (0,00; 0,02)	0,0569	-
Reakcje na infuzję	3/483 (0,6%)	7/486 (1,4%)	0,43 (0,11; 1,66)	0,2204	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,2061	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Cukrzyca typu 1	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie trzustki	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zespół miasteniczny	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie rdzenia kręgowego	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie mięśnia sercowego	0/483 (0,0%)	1/486 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,24)	0,5030	0,00 (-0,01; 0,00)	0,4787	-
<b>Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew - stopień 3 i 4 *</b>							
Ogółem	51/483 (10,6%)	6/486 (1,2%)	9,44 (4,01; 22,23)	<0,0001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,0001	10,72 NNTH (8,17; 15,59) NNTH
Niedoczynność tarczycy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Nadczynność tarczycy	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie jelita grubego	8/483 (1,7%)	0/486 (0,0%)	17,39 (1,00; 302,20)	0,0499	0,02 (0,00; 0,03)	0,0070	60,38 NNTH (34,96; 221,23) NNTH
Niewydolność nadnerczy	5/483 (1,0%)	0/486 (0,0%)	11,18 (0,62; 202,82)	0,1025	0,01 (0,00; 0,02)	0,0397	-
Poważne reakcje skórne	14/483 (2,9%)	3/486 (0,6%)	4,81 (1,37; 16,83)	0,0141	0,02 (0,01; 0,04)	0,0067	43,84 NNTH (25,44; 158,49) NNTH
Zapalenie przetyku	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Zapalenie płuc	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie wątroby	9/483 (1,9%)	2/486 (0,4%)	4,59 (0,99; 21,38)	0,0519	0,01 (0,00; 0,03)	0,0329	68,88 NNTH (35,90; 845,50) NNTH
Zapalenie nerek	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Zapalenie tarczycy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Sarkoidoza	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Zapalenie mięśni	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Reakcje na infuzję	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Cukrzyca typu 1	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie trzustki	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zespół miasteniczny	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie rdzenia kręgowego	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie mięśnia sercowego	0/483 (0,0%)	1/486 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,24)	0,5030	0,00 (-0,01; 0,00)	0,4787	-
<b>Zdarzenia niepożądane dotyczące wszystkich przyczyn - każdy stopień**</b>							
Zmęczenie	142/483 (29,4%)	126/486 (25,9%)	1,19 (0,90; 1,58)	0,2270	0,03 (-0,02; 0,09)	0,2265	-
Biegunka	136/483 (28,2%)	100/486 (20,6%)	1,51 (1,13; 2,03)	0,0061	0,08 (0,02; 0,13)	0,0058	13,19 NNTH (7,71; 45,55) NNTH
Świąd	134/483 (27,7%)	63/486 (13,0%)	2,58 (1,85; 3,59)	<0,0001	0,15 (0,10; 0,20)	<0,0001	6,77 NNTH (5,06; 10,21) NNTH
Ból stawów	115/483 (23,8%)	84/486 (17,3%)	1,50 (1,09; 2,05)	0,0122	0,07 (0,01; 0,12)	0,0117	15,32 NNTH (8,62; 68,81) NNTH

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wysypka	91/483 (18,8%)	42/486 (8,6%)	2,45 (1,66; 3,62)	<0,0001	0,10 (0,06; 0,14)	<0,0001	9,81 NNTH (6,90; 16,92) NNTH
Ból głowy	83/483 (17,2%)	55/486 (11,3%)	1,63 (1,13; 2,35)	0,0094	0,06 (0,01; 0,10)	0,0088	17,04 NNTH (9,75; 67,58) NNTH
Niedoczynność tarczycy	82/483 (17,0%)	17/486 (3,5%)	5,64 (3,29; 9,67)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	7,42 NNTH (5,81; 10,25) NNTH
Nudności	67/483 (13,9%)	56/486 (11,5%)	1,24 (0,85; 1,81)	0,2727	0,02 (-0,02; 0,07)	0,2719	-
Kaszel	61/483 (12,6%)	57/486 (11,7%)	1,09 (0,74; 1,60)	0,6681	0,01 (-0,03; 0,05)	0,6681	-
Aminotransferaza alaninowa (zwiększona)	57/483 (11,8%)	29/486 (6,0%)	2,11 (1,32; 3,36)	0,0017	0,06 (0,02; 0,09)	0,0013	17,14 NNTH (10,64; 44,08) NNTH
Astenia	55/483 (11,4%)	52/486 (10,7%)	1,07 (0,72; 1,60)	0,7328	0,01 (-0,03; 0,05)	0,7328	-
Nadczynność tarczycy	50/483 (10,4%)	3/486 (0,6%)	18,59 (5,76; 60,04)	<0,0001	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001	10,27 NNTH (7,97; 14,43) NNTH
Ból mięśni	50/483 (10,4%)	28/486 (5,8%)	1,89 (1,17; 3,06)	0,0095	0,05 (0,01; 0,08)	0,0084	21,78 NNTH (12,49; 85,17) NNTH
<b>Zdarzenia niepożądane dotyczące wszystkich przyczyn - stopień 3 i 4**</b>							
Zmęczenie	2/483 (0,4%)	1/486 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,31)	0,5674	0,00 (0,00; 0,01)	0,5598	-
Biegunka	8/483 (1,7%)	1/486 (0,2%)	8,17 (1,02; 65,56)	0,0481	0,01 (0,00; 0,03)	0,0185	68,94 NNTH (37,62; 411,30) NNTH
Świąd	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Ból stawów	2/483 (0,4%)	2/486 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,17)	0,9950	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9950	-
Wysypka	7/483 (1,4%)	2/486 (0,4%)	3,56 (0,74; 17,22)	0,1145	0,01 (0,00; 0,02)	0,0923	-
Ból głowy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Niedoczynność tarczycy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Nudności	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Kaszel	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)			0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Aminotransferaza alaninowa (zwiększona)	5/483 (1,0%)	1/486 (0,2%)	5,07 (0,59; 43,59)	0,1389	0,01 (0,00; 0,02)	0,1001	-
Astenia	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nadczynność tarczycy	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Ból mięśni	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
<b>Zdarzenia niepożądane o działaniu endokrynologicznym</b>							
Niedoczynność tarczycy	83/483 (17,2%)	18/486 (3,7%)	5,40 (3,19; 9,14)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	-
Zapalenie przysadki	12/483 (2,5%)	0/486 (0,0%)	25,80 (1,52; 436,93)	0,0244	0,02 (0,01; 0,04)	0,0007	40,25 NNTH (25,47; 95,88) NNTH
Niewydolność nadnerczy	13/483 (2,7%)	0/486 (0,0%)	27,92 (1,65; 470,99)	0,0209	0,03 (0,01; 0,04)	0,0004	37,15 NNTH (23,89; 83,53) NNTH
Zapalenie tarczycy	8/483 (1,7%)	2/486 (0,4%)	4,08 (0,86; 19,29)	0,0765	0,01 (0,00; 0,03)	0,0552	-
Cukrzyca typu 1	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
<b>Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia 5</b>							
Ogółem	1/483 (0,2%)	5/486 (1,0%)	0,20 (0,02; 1,71)	0,1420	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,1018	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

\* Istotne zdarzenia niepożądane - (zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym i reakcje na infuzję) były oparte na liście terminów określonych przez sponsora, niezależnie od przypisania do jakiegokolwiek leczenia próbnego przez badaczy. Zgłoszono wszystkie zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania. Tylko najwyższy zgłoszony stopień danego zdarzenia niepożądanego jest liczony dla indywidualnego pacjenta.

\*\* Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup.

## 5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 21.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Keytruda® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 21. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda® (dane na dzień 04.08.2023) [adrreports.eu].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	2 468
Choroby serca	1 915
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	63
Choroby ucha li błędnika	116
Choroby endokrynologiczne	5 330
Choroby oka	808
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 038
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	8 438
Choroby wątroby i dróg żółciowych	3 231
Choroby układu odpornościowego	951
Infekcje i choroby pasożytnicze	3 345
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 417
Odchylenia w parametrach badań	4 258
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 910
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 743
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 136
Choroby układu nerwowego	3 496
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	8
Kwestie związane z produktem	44
Choroby psychiczne	741
Choroby nerek i układu moczowego	2 562



Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 560
Choroby układu rozrodczego i piersi	171
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4 811
Zaburzenia społeczne	97
Procedury chirurgiczne i medyczne	602
Choroby naczyniowe	1 954
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>35 596</b>

### 5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Keytruda®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 22.).

**Tab. 22. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda® (dane na dzień 04.08.2023) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	2 796
Choroby serca	2 159
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	65
Choroby ucha i błędnika	208
Choroby endokrynologiczne	3 447
Choroby oka	1 083
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 229
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	14 884
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2 764
Choroby układu odpornościowego	1 225
Infekcje i choroby pasożytnicze	4 433
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	10 176
Odchylenia w parametrach badań	5 591
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 497
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 316
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 073
Choroby układu nerwowego	4 891

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12
Kwestie związane z produktem	263
Choroby psychiczne	1 432
Choroby nerek i układu moczowego	2 406
Choroby układu rozrodczego i piersi	275
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7 162
Choroby skóry i tkanki podskórnej	6 359
Zaburzenia społeczne	298
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 293
Choroby naczyniowe	2 044

## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2022 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym oceniono stosowanie pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów (na podstawie wyników tego badania, w maju 2022 r. EMA zarejestrowała pembrolizumab do stosowania we wnioskowanej populacji).

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C, po całkowitej resekcji, w porównaniu do standardowego postępowania medycznego (SoC) tj. obserwacja pacjenta.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań klinicznych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 08.09-11.09.2023, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu:

- 1 badanie RCT – KEYNOTE-716, w ramach którego bezpośrednio porównano pembrolizumab z uwzględnioną technologią opcjonalną, tj. obserwacją pacjenta, która w badaniu była wyrażona poprzez ramię placebo.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 publikacje dotyczące głównego badania oraz 1 abstrakt z najnowszymi wynikami. Natomiast nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego oraz badania z zakresu efektywności praktycznej. Dwa opracowania wtórne zidentyfikowano w trakcie przeglądu stron internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA, innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. W analizie korzystano również z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę.

Badanie KEYNOTE-716 cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego, co wynikało ze szczegółowego opisu metod badania, poprawnie przeprowadzonej randomizacji, podwójnego zaślepienia oraz zaślepienia oceny wyników, niewielkiej oraz zrównoważonej utraty pacjentów z obserwacji oraz poprawnej oceny kluczowych punktów końcowych.

#### **Skuteczność leczenia**

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do placebo. Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść terapii pembrolizumabem. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy pembrolizumabu.

Tab. 23. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo – zmienne ciągłe.

Pembrolizumab vs placebo		Różnica efektu - HR (95% CI)	
<b>Przeżycie wolne od nawrotu choroby, RFS</b>			
Ogółem		0,62 (0,49; 0,79)	
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
<b>Przeżycie wolne od przerzutów odległych, DMFS</b>			
Ogółem		0,59 (0,44; 0,79)	
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			
██████████			

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; HR - ryzyko względne (ang. hazard ratio); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival).

Tab. 24. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo – zmienne binarne.

Punkt końcowy	OR		RD	
	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
<b>Przeżycie wolne od nawrotu choroby, RFS</b>				
██████████	██████████	██████	██████████	██████

Punkt końcowy	OR		RD	
	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
<b>Przeżycie wolne od przerzutów odległych, DMFS</b>				
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*).

### Jakość życia

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy jakości życia dla pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do placebo. Kolorem zielonym oznaczono wyniki na korzyść terapii pembrolizumabem. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy pembrolizumabu.

**Tab. 25. Wyniki z zakresu jakości życia leku pembrolizumab vs placebo – zmienne ciągle – zmiana względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu.**

Analizowany punkt	Różnica efektu	
	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30</b>		
Globalna ocena stanu zdrowia	-3,67 (-5,56; -1,78)	0,0001
Funkcjonowanie fizyczne	-1,50 (-3,37; 0,37)	0,1170
Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy	-2,88 (-5,79; 0,03)	0,0524
<b>Kwestionariusz EQ-5D-5L</b>		
VAS	-1,94 (-3,30; -0,58)	0,0052

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; VAS - *Visual Analogue Scale*.

### Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane oceniono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, tj. u 969 pacjentów. Ogólna częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 była zgodna z ustalonym profilem bezpieczeństwa dla monoterapii pembrolizumabem. Spośród 84 analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, w przypadku 30 odnotowano wyniki istotne statystycznie na niekorzyść pembrolizumabu. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane zgłoszono

u 462 (96%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i 445 (92%) pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 400 (83%) pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 309 (64%) pacjentów w grupie placebo, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 49 (10%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i 11 (2%) w grupie placebo. Przerwanie stosowania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowano u 77 (16%) pacjentów w grupie pembrolizumabu, natomiast w grupie placebo u 12 (3%) pacjentów. Nie odnotowany zgon z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem czy też z powodu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

**Tab. 26. Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa leku pembrolizumab vs placebo – zmienne binarne.**

Zdarzenie	OR		RD	
	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny – wszystkie stopnie	2,03 (1,18; 3,48)	0,0106	0,04 (0,01; 0,07)	0,0090
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wszystkie stopnie	2,76 (2,04; 3,73)	<0,0001	0,19 (0,14; 0,25)	<0,0001
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wszystkie stopnie	4,88 (2,50; 9,50)	<0,0001	0,08 (0,05; 0,11)	<0,0001
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – stopień 3 i 4	3,99 (2,49; 6,41)	<0,0001	0,12 (0,08; 0,16)	<0,0001
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew – wszystkie stopnie	5,93 (4,14; 8,47)	<0,0001	0,28 (0,23; 0,33)	<0,0001
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew – stopień 3 i 4	9,44 (4,01; 22,23)	<0,0001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,0001
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia 5	0,20 (0,02; 1,71)	0,1420	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,102

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.2.1 Ograniczenia analizy

Pośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące kwestie:

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest niewielka ilość dowodów. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym oceniano pembrolizumab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Przy czym należy podkreślić, że zidentyfikowane badanie jest wysokiej jakości i niesie niskie ryzyko

błędu systematycznego, co pozytywnie rzutuje na wiarygodność wnioskowania. Ponadto w badaniu uwzględniono dużą próbę kliniczną, tj. 976 pacjentów. Dodatkowo pembrolizumab porównano bezpośrednio z wybraną w ramach APD technologią opcjonalną tj. obserwacją pacjenta (placebo).

- Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, iż dopiero niedawno, bo w 2022 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym oceniono stosowanie pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów (na podstawie wyników tego badania, w maju 2022 r. EMA zarejestrowała pembrolizumab do stosowania we wnioskowanej populacji). Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

## 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- W ramach wnioskowanego programu lekowego pembrolizumab mają otrzymywać pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie KEYNOTE-716, które uwzględniało pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat. Dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia uwzględnione w badaniu przedstawiono dla całej populacji, w tym dla pacjentów pediatrycznych, przy czym należy podkreślić, że populacja pediatryczna stanowiła znikomą część pacjentów uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-716, tj. 0,2% (jedynie 2 pacjentów uwzględnionych w badaniu miało  $< 18$  lat), co w znikomym stopniu wpływa na całkowite wyniki uzyskane w badaniu .
- W przypadku analizy danych dla najnowszej daty odcięcia z badania KEYNOTE-716, nie dysponowano jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego. Zgodnie z informacjami raportowanymi w Bajaj 2020, 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IIB wynosi 83,6%, natomiast w przypadku pacjentów w stadium IIC 71,0%. W związku z powyższym czas potrzebny do uzyskania dojrzałych danych z zakresu przeżycia całkowitego będzie dość długi. Niniejsza analiza opiera się głównie na wynikach uzyskanych z zastępczych punktów końcowych – RFS i DMFS (surogatów), których wyniki pojawiają się wcześniej niż dane z zakresu OS, a które jak wykazano w literaturze są związane z OS. Istnieją istotne opublikowane dowody na to, że poprawa RFS i DMFS, taka jak ta obserwowana w przypadku pembrolizumabu vs placebo w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść w zakresie OS.
- Dodatkowe ograniczenie jeśli chodzi o najnowsze dane dotyczące badania KEYNOTE-716 (dane które wykorzystano w ramach niniejszej analizy) może stanowić forma ich przedstawienia w postaci abstraktu, a nie pełnotekstowej publikacji. Ponadto w ramach niniejszej analizy korzystano również z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.



## 7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania stron agencji HTA zidentyfikowano dwa opracowania wtórne dotyczące stosowania pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów – NICE 2022 i CADTH 2023. W obu zidentyfikowanych opracowaniach, podobnie jak w ramach niniejszej analizy, uwzględniono wyniki jednego zidentyfikowanego badania, tj. badania KEYNOTE-716. W ramach niniejszej analizy uwzględniono najnowsze dostępne dane z badania KEYNOTE-716 (tj. data odcięcia styczeń 2023), natomiast w obu zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych uwzględniono wyniki ze starszą datą odcięcia danych (czerwiec 2021 w przypadku NICE i styczeń 2022 w przypadku CADTH). W obu przeglądach podkreślono, że stosowanie pembrolizumabu wiąże się istotną statycznie poprawą przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS analizowano jedynie w przeglądzie CADTH 2023) względem samej obserwacji pacjenta. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu zaobserwowany w badaniu KEYNOTE-716 uznano za akceptowalny, możliwy do opanowania i zgodny ze znanym na podstawie innych badań profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu IIB-IIC. Podobne wnioski płyną również z niniejszej analizy.

## 7.4 Siła dowodów

Wykonano przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie. Siłą dowodów podwyższa fakt, że w zidentyfikowanym badaniu uwzględniono dużą próbę pacjentów, tj. 976 i pembrolizumab porównano bezpośrednio z komparatorem wybranych w ramach APD (obserwacja pacjenta). Ponadto badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko wypełnienia błędów systematycznego.






Pierwszorzędowym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu KEYNOTE-716 było przeżycie wole od nawrotu choroby, tj. RFS. W przypadku analizy danych dla najnowszej daty odcięcia z badania KEYNOTE-716, nie dysponowano jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego (czas potrzebny do uzyskania danych z zakresu przeżycia całkowitego dla wnioskowanej populacji będzie dość długi). Niniejsza analiza opiera się głównie na wynikach uzyskanych z zastępczych punktów końcowych – RFS i DMFS (surogatów), których wyniki pojawiają się wcześniej niż dane z zakresu OS. Przy czym należy podkreślić, że istnieją istotne opublikowane dowody na to, że poprawa RFS i DMFS, taka jak ta obserwowana w przypadku pembrolizumabu vs placebo w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść w zakresie OS.


Zidentyfikowano doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia – europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigAccess. Dane uzyskane z obu baz monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.

Podsumowując, ze względu na powyższą ocenę oraz wspomniane ograniczenia (patrz rozdział 7.2) siłę dowodów oceniono na umiarkowaną.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 27). W skali GRADE oceniono 6 punktów końcowych (2 z zakresu skuteczności leczenia, 1 z zakresu jakości życia i 3 z zakresu analizy bezpieczeństwa). Siłę dowodów w skali GRADE oceniono jako wysoką w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych. Wyniki dla wszystkich punktów końcowych opracowano na podstawie jednego badania RCT KEYNOTE-716 (ze względu na 1 badanie, nie odjęto żadnych punktów za niespójność; opublikowane badanie – nie odjęto punktu za błąd publikacji), w którym bezpośrednio porównano analizowaną interwencję z uwzględnioną technologią opcjonalną (ze względu na porównanie typu *head to head* nie odjęto punktów za bezpośredniość). Jak wspomniano powyżej badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego (nie odjęto żadnego punktu za ryzyko błędu systematycznego). Wszystkie analizowane wyniki były istotne statystycznie (nie odjęto żadnego punktu za brak precyzji).

Tab. 27. Ocena siły dowodów w skali GRADE badania KEYNOTE-716.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja mediana (95% CI); n/N	Komparator mediana (95% CI); n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Przeżycie wolne od nawrotu choroby											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	NR	NR	HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,79)	Krytyczna (8)	 (wysoka)
Przeżycie wolne od przerzutów odległych											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	NR	NR	HR=0,59 (0,44; 0,79)	Krytyczna (7)	 (wysoka)
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	462/483 (96%)	445/486 (92%)	OR (95% CI) 2,03 (1,18; 3,48); p=0,0106 RD (95% CI) 0,04 (0,01; 0,07); p=0,0090	Wysoka (6)	 (wysoka)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	400/483 (83%)	309/486 (64%)	OR (95% CI) 2,76 (2,04; 3,73); p<0,0001 RD (95% CI) 0,19 (0,14; 0,25); p<0,0001	Wysoka (6)	 (wysoka)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	49/483 (10%)	11/486 (2%)	OR (95% CI) 4,88 (2,50; 9,50); p<0,001; RD (95% CI) 0,08 (0,05; 0,11); p<0,0001	Wysoka (6)	 (wysoka)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja mediana (95% CI); n/N	Komparator mediana (95% CI); n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana wyniku w ankiecie EORTC QLQ C-30 w 48. tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	341/480	368/484	-3,67 (-5,56; -1,78); p=0,0001	Wysoka (6)	 (wysoka)

## 8 Wnioski

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

W wyniku przeszukiwania baz danych włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne KEYNOTE-716.

Wyniki najnowszej analizy z badania KEYNOTE-716 wykazały, że leczenie pembrolizumabem wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z uwzględnioną technologią opcjonalną. Istotną statystycznie poprawę w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab odnotowano również w przypadku przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS). Pomiędzy analizowanymi ramionami leczenia nie wystąpiła znacząca różnica w wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-5L i EORTC C30-QLQ, co dowodzi, iż stosowanie pembrolizumabu nie pogarsza jakości życia pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C. Ogólna częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 była zgodna z ustalonym profilem bezpieczeństwa dla monoterapii pembrolizumabem. Adekwatne wnioski przedstawiono również w dwóch zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – opracowanie opublikowane na stronie brytyjskiej agencji NICE oraz kanadyjskiej agencji CADTH.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja badań klinicznych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie Medline (PubMed), 08.09.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Melanoma"[Mesh]	109 353
#2	Melanoma*[Text Word]	158 494
#3	Malignant Melanoma*[Text Word]	29 956
#4	Melanoma, Malignant[Text Word]	113
#5	Melanomas, Malignant[Text Word]	17
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	158 717
#7	Resected [Text Word] AND #6	1 477
#8	Pembrolizumab [Text Word]	9 074
#9	SCH-900475 [Text Word]	2
#10	Keytruda [Text Word]	124
#11	MK-3475 [Text Word]	59
#12	Lambrolizumab [Text Word]	23
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9 104
#14	#7 AND #13	84

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie Cochrane Library, 08.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2751
#2	Melanoma	6758
#3	Malignant Melanoma	1313
#4	Melanoma, Malignant	1313
#5	Melanomas, Malignant	181
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6771
#7	Resected AND #6	475
#8	Pembrolizumab	2894
#9	SCH-900475	7
#10	Keytruda	167
#11	MK-3475	411
#12	Lambrolizumab	13
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2903
#14	#7 AND #13	65

**Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie Embase, 11.09.2023**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'melanoma'/exp OR 'melanoma'	260 822
#2	Pembrolizumab	38 221
#3	Resected	123 568
#4	#1 AND #2 AND #3	262

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

**Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 11.09.2023**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Melanoma"[Mesh]	109 361
#2	Melanoma*[Text Word]	158 570
#3	Malignant Melanoma*[Text Word]	29 961
#4	Melanoma, Malignant[Text Word]	113
#5	Melanomas, Malignant[Text Word]	17
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	158 793
#7	Resected [Text Word] AND #6	1 478
#8	Pembrolizumab [Text Word]	9 083
#9	SCH-900475 [Text Word]	2
#10	Keytruda [Text Word]	124
#11	MK-3475 [Text Word]	59
#12	Lambrolizumab [Text Word]	23
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9 113
#14	#7 AND #13	84
#15	real world [tw]	81 684
#16	practic* [tw]	1 783 645
#17	effectiveness [tw]	603 027
#18	retrospective [tw]	1 355 353
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	3 567 722
#20	#14 AND #19	31

**Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 11.09.2023**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2 751
#2	Melanoma	6 758

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Malignant Melanoma	1 313
#4	Melanoma, Malignant	1 313
#5	Melanomas, Malignant	181
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6 771
#7	Resected AND #6	475
#8	Pembrolizumab	2 894
#9	SCH-900475	7
#10	Keytruda	167
#11	MK-3475	411
#12	Lambrolizumab	13
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2903
#14	#7 AND #13	65
#15	real world	10 757
#16	practic*	154 897
#17	effectiveness	210 109
#18	retrospective	40 133
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	361 644
#20	#14 AND #19	14

**Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 11.09.2023**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'melanoma'/exp OR 'melanoma'	260 822
#2	Pembrolizumab	38 221
#3	Resected	123 568
#4	#1 AND #2 AND #3	262
#5	Stage II	173 313
#6	#4 AND #5	45
#7	real world	176 757
#8	practic*	2 999 746
#9	effectiveness	1 136 991
#10	Retrospective	1 830 669
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	5 580 600
#12	#6 AND #11	10



## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 08.09.2023**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Melanoma"[Mesh]	109 353
#2	Melanoma*[Text Word]	158 494
#3	Malignant Melanoma*[Text Word]	29 956
#4	Melanoma, Malignant[Text Word]	113
#5	Melanomas, Malignant[Text Word]	17
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	158 717
#7	Resected [Text Word] AND #6	1 477
#8	Pembrolizumab [Text Word]	9 074
#9	SCH-900475 [Text Word]	2
#10	Keytruda [Text Word]	124
#11	MK-3475 [Text Word]	59
#12	Lambrolizumab [Text Word]	23
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9 104
#14	#7 AND #13	84

**Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 08.09.2023**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2751
#2	Melanoma	6758
#3	Malignant Melanoma	1313
#4	Melanoma, Malignant	1313
#5	Melanomas, Malignant	181
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6771
#7	Resected AND #6	475
#8	Pembrolizumab	2894
#9	SCH-900475	7
#10	Keytruda	167
#11	MK-3475	411
#12	Lambrolizumab	13
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2903
#14	#7 AND #13	65

**Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 11.09.2023**

<b>Identyfikator zapytania</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
#1	'melanoma'/exp OR 'melanoma'	260 822
#2	Pembrolizumab	38 221
#3	Resected	123 568
#4	#1 AND #2 AND #3	262

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

Tab. 37. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
KEYNOTE-716	Luke 2022	Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.	Skuteczność i bezpieczeństwo.
	Luke 2023	Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Potr Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JMM, Robert C, Grob JJ, de Galitiis F, Schadendorf D, Carlino MS, Wu L, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AM, Long GV. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41, no. 17_suppl (June 10, 2023) LBA9505-LBA9505. Published online June 07, 2023.	Abstrakt z najnowszymi wynikami dotyczącymi głównej publikacji.
	Khattak 2022	Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Robert C, Grob JJ, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Carlino MS, Mohr P, De Galitiis F, Ross M, Eroglu Z, Chen K, Jiang R, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Kirkwood JM. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. <i>Eur J Cancer</i> . 2022 Nov;176:207-217.	Jakość życia związana ze zdrowiem.
	Long 2022	Georgina V Long, Jason J Luke, Muhammad A Khattak, Luis de la Cruz Merino, Michele Del Vecchio, Piotr Rutkowski, Francesco Spagnolo, Jacek Mackiewicz, Vanna Chiarion-Sileni, John M Kirkwood, Caroline Robert, Jean-Jacques Grob, Federica de Galitiis, Dirk Schadendorf, Matteo S Carlino, Peter Mohr, Reinhard Dummer, Jeffrey E Gershenwald, Charles H Yoon, Xi Lawrence Wu, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Clemens Krepler, Alexander M M Eggermont, Paolo A Ascierto, on behalf of the KEYNOTE-716 Investigators; Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial; October 17, 2022i.org/10.1016/S1470-2045(22)00559-9.	Skuteczność i bezpieczeństwo.
	Luke 2020	Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, M Eggermont AM. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. <i>Future Oncol</i> . 2020 Jan;16(3):4429-4438.	Protokół do badania KEYNOTE-715.

## **Badania efektywności praktycznej**

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dotyczącego pembrolizumabu, spełniającego założone kryteria włączenia.

## **Opracowania wtórne**

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego dotyczącego pembrolizumabu spełniającego założone kryteria włączenia.

# Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

## Badania kliniczne

Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
NCT04990726	Abdel-Wahab 2022	Abdel-Wahab N, Kus T, Bentebibel S, McQuade JL, Glitza IC, Amaria RN, Patel SP, et al. Immune-related adverse events and symptom burden in patients with melanoma receiving adjuvant immune checkpoint inhibitor; dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS12147.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
KEYNOTE-716	Ascierto 2020	Ascierto PA, Carlino MS, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Luke JJ, Long GV, Mohr P, Robert C, Sondak VK, et al. Phase 3 keynote-716 study: Adjuvant therapy with pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma; Journal of the Dermatology Nurses' Association (2020) 12:2. Date of Publication: 1 Mar 2020.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji.
	Carlino 2019	Carlino MS, Ascierto PA, Eggermont AM, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected high-risk stage II melanoma: Phase 3 KEYNOTE-716 study; dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS9596.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
	Favre-Bulle 2023	Favre-Bulle A, Bencina G, Zhang S, Jiang R, Andritschke D, Bhadhuri A. Cost-effectiveness of pembrolizumab as an adjuvant treatment for patients with resected stage IIB or IIC melanoma in Switzerland. J Med Econ. 2023 Jan-Dec;26(1):283-292.	Analiza efektywności kosztowej.
	Lee 2023	Lee R, Mandala M, Long GV, Eggermont AM, van Akkooi ACJ, Sandhu S, Garbe C, Lorigan P. Adjuvant therapy for stage II melanoma: the need for further studies. Eur J Cancer. 2023 Aug;189:112914; dx.doi: 10.1016/j.ejca.2023.05.003. Epub 2023 May 8. PMID: 37301717.	Artykuł poglądowy. Dane powielające się w głównej publikacji.
	Long 2022	Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JM, et al. KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Nov;23(11):1378-1388. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00559-9. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36265502.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji.
	Long 2022a	Georgina Long, Jason Luke, Muhammad Khattak, Luis de la Cruz Merino, Michele Del Vecchio, Piotr Rutkowski, Francesco Spagnolo, Jacek Mackiewicz, et al. Distant metastasis-free survival with pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: The phase 3 KEYNOTE-716 study. Journal of Clinical Oncology 40. 2022 June; LBA9500-LBA9500. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9500, no. 17_suppl.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji.
	Luke 2018	Jason Luke, Paolo Ascierto, Matteo Carlino, Alexander Eggermont, Jean-Jacques Grob, et al. Phase 3 KEYNOTE-716 study: Adjuvant therapy with pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie raportowano nowszych/dodatkowych danych względem głównej publikacji.
	Luke 2019	JJ Luke, PA Ascierto, MS Carlino, AM Eggermont, J Grob, A Hauschild, JM Kirkwood, GV Long, P Mohr, C Robert, et al. Adjuvant therapy with pembrolizumab (Pembro) vs. placebo in resected high-risk stage II melanoma: the phase 3 KEYNOTE-716 study; DOI: 10.1111/pcmr.12738.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie raportowano nowszych/dodatkowych danych względem głównej publikacji.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	Luke 2020a	Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, et al. Adjuvant pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with resected high-risk stage II melanoma: Phase 3 KEYNOTE-716 with crossover orrechallenge; dx.doi.org/10.1111/pcmr.12834.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
	Luke 2023a	Luke JJ, Long GV, Robert C, Carlino MS, Choueiri TK, Haas NB, O'Brien M, Paz-Ares L, Peters S, et al. Safety of Adjuvant Pembrolizumab (pembro) in a Pooled Analysis of Phase 3 Clinical Trials in Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), and Renal Cell Carcinoma.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji.
	Mo 2023	Mo DC, Huang JF, Luo PH, Chen L, Huang SX. Distant metastasis-free survival with adjuvant pembrolizumab for resected stage IIB or IIC melanoma. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Jan;24(1):E7. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00703-3. PMID: 36603930.	Komentarz do głównej publikacji.
	Teke 2022	Teke ME, Rossi AJ, Hernandez JM, Gastman B. Pembrolizumab Compared with Standard-of-Care Observation in Treating Patients with Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer (STAMP). <i>Ann Surg Oncol.</i> 2022 Jun;29(6):3379-3380. doi: 10.1245/s10434-022-11498-0. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258767.	List.
	Yoon 2023	Yoon CH, Ross M, Gastman B, Luke JJ, Ascierto PA, Long GV, Rutkowski P, Khattak M, Del Vecchio M, De La Cruz Merino L, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Pembrolizumab in Stage II Melanoma: Outcomes by Tumor Location in the Phase 3 KEYNOTE-716 Stud. dx.doi.org/10.1245/s10434-023-1332-7.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji.
	Zhang 2023	Zhang S, Bensimon AG, Xu R, Jiang R, Greatsinger A, Zhang A, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment of Resected Stage IIB or IIC Melanoma in the United States. <i>Adv Ther.</i> 2023 Jul;40(7):3038-3055. doi: 10.1007/s12325-023-02525-x. Epub 2023 May 16. PMID: 37191852; PMCID: PMC10271902.	Analiza efektywności kosztowej.
CheckMate 238	Bregman 2020	Bregman B, Teitsson S, Orsini I, Cotté FE, Amadi A, Moshyk A, Roze S, Gaudin AF. Cost-Utility Analysis of Nivolumab in Adjuvant Treatment of Melanoma in France. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2020 Dec;10(6):1331-1343. doi: 10.1007/s13555-020-00446-z. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32920709; PMCID: PMC7649185.	Zła populacja (wycięty czerniak w stopniu III lub IV).
SECQMBIT, DREAMseq	Brozic 2023	Brozić JM, Dabelić N, Šunjić M, Urch K, Fröbe A. Is there any novelties in treating melanoma? <i>Libri Oncologici</i> (2023) 51 Supplement 1 (32-33). Date of Publication: 2023.	Zła interwencja.
Jin2020	Jin2020	Gu Jin, Tao Li, Yanling Niu, Tonghui Ma. Association of prior interferon-alpha treatment with the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resected melanoma. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e22100. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38, no. 15_suppl.	Abstrakt. Zła populacja.
Mooradian 2023	Mooradian 2023	Mooradian MJ, Sullivan RJ. The case for adjuvant BRAF-targeted therapy versus adjuvant anti-PD-1 therapy for patients with resected, high-risk melanoma. <i>Cancer.</i> 2023 Jul 15;129(14):2117-2121. doi: 10.1002/cncr.34806. Epub 2023 May 15. PMID: 37345669.	Brak pełnej publikacji.
KEYNOTE-716, KEYNOTE-054, COMBI-AD	Zara 2022	Zara D, Pastò B, Garutti M, Bartoletti M, Palmero L, Bertoli E, Noto C, Cucciniello L, Totaro F, Rizzetto M, Pivetta T, Membrino A, Freschi A, Bolzonello S, Puglisi F. Number needed to treat (NNT) and number needed to harm (NNH) to estimate clinical efficacy and safety of new adjuvant (Adj) therapies for resected stage (St) II-III melanoma. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.926">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.926</a> .	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji.

## Badania efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dotyczącego pembrolizumabu, spełniającego założone kryteria włączenia.

## Opracowania wtórne

Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Christofyllakis 2021	Christofyllakis K, Pfoehler C, Bewarder M, Müller CSL, Thurner L, Rixecker T, Vogt T, Stilgenbauer S, Yordanova K, Kaddu-Mulindwa D. Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2021 Feb 18;10:637161. doi: 10.3389/fonc.2020.637161. PMID: 33680957; PMCID: PMC7930562.	Niewłaściwa populacja.
Cohen 2019	Cohen JV, Buchbinder EI. The Evolution of Adjuvant Therapy for Melanoma. <i>Curr Oncol Rep.</i> 2019 Nov 25;21(12):106. doi: 10.1007/s11912-019-0858-3. PMID: 31768772.	Niewłaściwa populacja.
Funck-Brentano 2021	Funck-Brentano E, Malissen N, Roger A, Lebbé C, Deilhes F, Frénard C, Dréno B, Meyer N, Grob JJ, Tétu P, Saiag P. Which adjuvant treatment for patients with BRAFV600-mutant cutaneous melanoma? <i>Ann Dermatol Venereol.</i> 2021 Sep;148(3):145-155. doi: 10.1016/j.annder.2020.11.006. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33579557.	Niewłaściwa populacja.
Gellrich 2020	Gellrich FF, Schmitz M, Beissert S, Meier F. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma-An Update. <i>J Clin Med.</i> 2020 Jan 14;9(1):223. doi: 10.3390/jcm9010223. PMID: 31947592; PMCID: PMC7019511.	Brak opisu metodyki.
Kobeissi 2022	Kobeissi I, Tarhini AA. Systemic adjuvant therapy for high-risk cutaneous melanoma. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2022 Oct 28;14:17588359221134087. doi: 10.1177/17588359221134087. PMID: 36324735; PMCID: PMC9619267.	Brak opisu metodyki.
Moujaess 2019	Moujaess E, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. The emerging use of immune checkpoint blockade in the adjuvant setting for solid tumors: a review. <i>Immunotherapy.</i> 2019 Nov;11(16):1409-1422. doi: 10.2217/imt-2019-0087. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31621445.	Niewłaściwa populacja.
Truong 2022	Truong TG, Kennedy LB, Patel SP. 25 Years of Adjuvant Therapy in Melanoma: A Perspective on Current Approvals and Insights into Future Directions. <i>Curr Oncol Rep.</i> 2022 Apr;24(4):533-542. doi: 10.1007/s11912-022-01232-0. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192117.	Brak opisu.
Yushak 2019 Embase	Yushak M, Mehnert J, Luke J, Poklepovic A. Approaches to High-Risk Resected Stage II and III Melanoma. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2019 Jan;39:e207-e211. doi: 10.1200/EDBK_239283. Epub 2019 May 17. PMID: 31099653.	Przegląd niesystematyczny.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

### clinicaltrials.gov

Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma	Pembrolizumab	-	-	-	Rekrutacja
NCT03553836	KEYNOTE-716	Pembrolizumab	Placebo	Tak	Long 2022; Luke 2022; Luke 2020	Aktywny, nie rekrutujący

### clinicaltrialsregister.eu

Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
MK-3475-716	KEYNOTE-716	Pembrolizumab	Placebo	Nie	-	Aktywny



# Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach klinicznych

Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-716	<p>Pacjenci powyżej 12 r.ż. z resekcją chirurgiczną i histologicznie/patologicznie potwierdzonym nowym rozpoznaniem czerniaka skóry w stopniu IIB lub IIC według wytycznych AJCC 8. edycji.</p> <p>Stopień zaawansowania czerniaka T3b, T4a lub T4b z patologicznie potwierdzoną ujemną biopsją SLN i brakiem dowodów na przerzuty regionalne (N0) lub odległe (M0) zgodnie z wytycznymi AJCC 8. edycji.</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia z powodu czerniaka poza całkowitą resekcją chirurgiczną.</p> <p>Uczestnicy nie mogli być poddawani radioterapii z powodu czerniaka przed przystąpieniem do badania.</p> <p>Okres między ostateczną resekcją chirurgiczną a randomizacją nie może być dłuższy niż 12 tygodni.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia dopiero po całkowitym zagojeniu się rany pooperacyjnej. Jeśli występuje opóźnienie od 1 do 7 dni przekraczające 12 tygodni z powodu nieprzewidzianych okoliczności, kwalifikacja powinna zostać omówiona, a decyzja udokumentowana.</p> <p>Brak dowodów choroby przerzutowej w badaniach obrazowych, zgodnie z oceną badacza. Wszystkie podejrzane zmiany nadające się do biopsji powinny zostać potwierdzone jako ujemne dla złośliwości.</p> <p>Stan sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG w momencie rejestracji.</p> <p>Odpowiednie wyleczenie się z toksyczności i/lub powikłań po operacji przed rozpoczęciem badanego leczenia.</p> <p>Brak ciąży i brak karmienia piersią oraz wiek wykraczający poza wiek rozrodczy (WOCBP). W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagane było stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (z odsetkiem niepowodzeń &lt;1% rocznie) lub abstynencja od stosunków heteroseksualnych jako preferowany i zwykły styl życia (abstynencja długoterminowa i trwała), podczas okresu stosowania ocenianej interwencji i przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce interwencji. Powinno się ocenić potencjalne niepowodzenie metody antykoncepcyjnej (tj. nieprzestrzeganie zaleceń, niedawno rozpoczęta antykoncepcja) w odniesieniu do pierwszej dawki badanej interwencji.</p>	<p>Obecność dodatkowego nowotworu złośliwego, który postępuje lub wymagał aktywnej leczenia przeciwnowotworowego (w tym hormonalnego) w ciągu ostatnich 5 lat.</p> <p>Uczestnicy z rakiem podstawnocomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem in situ (np. rak piersi, rak szyjki macicy in situ), którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie są wykluczeni.</p> <p>Uczestnicy z historią niewróżdziejącego czerniaka pierwotnego skóry/krzyża &lt;1 mm głębokości bez zajęcia węzłów chłonnych są dopuszczeni do udziału w tym badaniu.</p> <p>Jakikolwiek wcześniejszy czerniak, który był owrzodzony, <math>\geq 1</math> mm głębokości, z zajęciem węzłów, przerzutami lub był leczony poza resekcją chirurgiczną (np. radioterapia).</p> <p>Czerniak błony śluzowej lub błony naczyniowej oka w wywiadzie, nawet jeśli diagnoza i leczenie zostały zakończone &gt;5 lat wcześniej.</p> <p>Zdiagnozowany niedobór odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej sterydoterapii (w dawce przekraczającej 10 mg ekwiwalentu prednizonu dziennie) lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</p> <p>Stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów i steroidów ogólnoustrojowych w dawkach fizjologicznych kortykosteroidów (do 5 mg/m<sup>2</sup> /dobę ekwiwalentu prednizonu z maksymalną dawką mg dziennie) jest dozwolone podczas badania.</p> <p>Po przebytej poważnej operacji, należy odpowiednio wyzdrowieć po toksyczności i/lub powikłań interwencji przed rozpoczęciem badanego leczenia.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym (WOCBP), które uzyskały pozytywny wynik testu ciążowego w moczu w ciągu 72 godzin przed randomizacją. Jeśli wynik testu moczu był pozytywny lub nie można było go potwierdzić jako negatywny, wymagany był test ciążowy z surowicy.</p> <p>W przypadku upłynięcia 72 godzin między przesiewowym testem ciążowym, a pierwszą dawką badanego leczenia, należy wykonać kolejny test ciążowy (mocz lub surowica) i otrzymać negatywny wynik, aby uczestniczka mogła zacząć przyjmowanie badanego leku. Wcześniejsza terapia lekiem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub środkiem skierowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137).</p> <p>Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa czerniaka, w tym ocenianymi interwencjami.</p> <p>Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>WOCBP musi mieć ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego ([mocz lub surowica] zgodnie z lokalnymi przepisami) w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki badanej interwencji. Jeśli wynik testu moczu nie może być potwierdzony jako ujemny (np. wynik niejednoznaczny), wymagany jest test ciążowy w surowicy.</p> <p>Stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych.</p> <p>Dostarczenie udokumentowanej świadomej zgody na udział w badaniu i wyrażenie zgody na gromadzenie danych DMFS i OS do momentu osiągnięcia tych punktów końcowych badania.</p> <p>Zgoda na przyszłe badania biomedyczne. Jednakże jest możliwość wzięcia udziału w badaniu głównym bez udziału w przyszłych badaniach biomedycznych.</p> <p>Odpowiednia czynność narządów w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badanego leczenia.</p>	<p>Wcześniejsze/aktualne doświadczenie w badaniach klinicznych.</p> <p>Udział w badaniu ocenianej interwencji lub korzystanie z badanego urządzenia w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>Uczestnicy, którzy weszli w fazę kontynuacji badania badawczego mogą brać udział w badaniu pod warunkiem, że upłynęły 4 tygodnie od ostatniej dawki poprzedniego badanego środka.</p> <p>Ciężka nadwrażliwość (<math>\geq</math> stopień 3) na którąkolwiek substancję pomocniczą pembrolizumabu.</p> <p>Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z użyciem leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczne kortykosteroidy) kortykosteroidów w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki nie była uważana za formę leczenia systemowego i była dozwolona.</p> <p>Zapalenie płuc (niezakaźne), które wymagało sterydów lub aktywne zapalenie płuc.</p> <p>Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego.</p> <p>Historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Testy na HIV nie są wymagane, chyba że jest to wymagane przez lokalne służby zdrowia.</p> <p>Historia wirusowego zapalenia wątroby typu B (zdefiniowana jako reaktywny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B) lub znana aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C (zdefiniowana jako wykrycie RNA [jakościowego] wirusa zapalenia wątroby typu C). Testy w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C nie są wymagane, chyba że są wymagane przez lokalne służby zdrowia.</p> <p>Historia aktywnej gruźlicy (<i>Bacillus tuberculosis</i>).</p> <p>Historia lub aktualne dowody na jakikolwiek stan, terapię lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą wpłynąć na wyniki badania, zakłócić udział uczestnika w badaniu przez cały czas jego trwania lub nie leżą w najlepszym interesie uczestnika.</p> <p>Zaburzenia psychiatryczne lub zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, które mogłyby zakłócać zdolność uczestnika do współpracy z wymogami badania.</p> <p>Przejęście allogenicznego przeszczepu tkanki/narządów stałych.</p>

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); EFS - przeżycie bez punktu końcowego (ang. *event-free survival*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NICE - National Institute for Health and Care Excellence; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free-survival*); RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); EQ-5D-5L - kwestionariusz jakości życia EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL-5 Dimension - 5 Level Questionnaire*); Q-C30 - (ang. *Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CTLA-4 - białko kodowane przez gen CTLA4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*); OX-40 - liganda OX-40 (ang. *oncolytic adenovirus expressing OX40 ligand*); CD137 - cząsteczka kostymulująca na powierzchni limfocyty; ECOG - Wschodnia Spółdzielcza Grupa Onkologiczna (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); AJCC - Amerykański wspólny komitet ds. raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*).

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach klinicznych

Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne badania KEYNOTE-716.

Grupa badana (n)	Pembrolizumab (n=487)	Placebo (n=489)
Wiek[mediana (zakres)]	60 (51-68)	61 (53-69)
Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]		
0	60/454	85/452
Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM		
Kategoria T		
T3a	2 (<1%)	0
T3b	200 (41%)	201 (41%)
T4a	113 (23%)	116 (24%)
T4b	172 (35%)	172 (35%)
Kategoria N		
N0	481 (99%)	487 (99%)
N1c lub NX	6 (1%)	2 (<1%)
Grupa stopnia patologicznego		
IIA	1 (<1%)	0
IIB	309 (63%)	316 (65%)
IIC	171 (35%)	169 (35%)
IIIC	4 (1%)	1 (<1%)
IV	0	2 (<1%)
Brakujące	2 (<1%)	1 (<1%)
Stratyfikacja według kategorii T		
IIB T3b >2,0 mm do 4,0 mm przy owrzodzeniu	199 (41%)	198 (40%)
IIB T4a >4,0 mm bez owrzodzenia	112 (23%)	114 (23%)
IIC T4b >4,0 mm z owrzodzeniem	175 (36%)	176 (36%)

ECOG - (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); TNM: T- guz - *tumor*; N - węzeł - *nodus*; M- przerzuty - *metastases*.

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 44. Przyczyny nieukończenia badania KEYNOTE-716 (mediana czasu trwania obserwacji 27,4 miesiąca).

Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n]							
						Progresja lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Zdarzenia niepożądane	Zgon	Decyzja lekarza	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Pembrolizumab (n=487)	487	483	487	483	163	24	4	85	-	10	40	-	-
Placebo (n=489)	489	486	489	486	118	61	1	23	-	4	27	1	1

Źródło: Long 2022

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 45. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	Czas od randomizacji do jakiegokolwiek nawrotu (miejscowego lub regionalnego [w tym inwazyjny guz ipsilateralny i inwazyjny guz lokalny] lub odległego) według oceny badacza, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (zarówno nowotworowych i nienowotworowych przyczyn).
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)	Czas od randomizacji do pojawienia się odległych przerzutów oceniony przez badacza. Odległe przerzuty odnosi się do raka, który rozprzestrzenił się z pierwotnego guza do odległych narządów lub odległych węzłów chłonnych.
Jakość życia	
EORTC QLQ-C30	Jakość życia związana ze zdrowiem, w przypadku której do oceny wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L.
EQ-5D-5L	
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń oceniane przez badaczy na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W analizie uwzględniono nasilenie zdarzeń oceniane przez badaczy na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie	
Farmakokinetyka	Dodatkowe punkty końcowe uwzględnione w protokole badania. W publikacji Luke 2022, zaznaczono, że wyniki dla dodatkowych punktów końcowych zostaną przedstawione w kolejnych publikacjach. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie zidentyfikowano publikacji, w których raportowano wyniki z zakresu farmakokinetyki i biomarkerów (najprawdopodobniej zostaną one opublikowane w późniejszym terminie).
Biomarkery	

RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); EORTC QLQ-C30 - (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire-C30*); EQ-5D-5L - kwestionariusz jakości życia EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL-5 Dimension - 5 Level Questionnaire*).

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 46. Metodyka badań.

Badanie	KEYNOTE-716
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaslepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy.
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	160 ośrodków w 16 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	976/976/969
Czas obserwacji	W dniu odcięcia danych dla skuteczności leczenia (czas od randomizacji do daty odcięcia danych 4 stycznia 2023 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 39,4 miesiąca (zakres, 26,0-51,4), natomiast dla profilu bezpieczeństwa (czas od randomizacji do daty odcięcia danych 4 stycznia 2022 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 27,4 miesiąca.
Populacja	Dorośli pacjenci po resekcji z czerniakiem w stopniu IIB-C.
Porównywane interwencje	<p>I część:</p> <p>Pembrolizumab (dorośli: 200 mg dożylnie co 3 tygodnie). Placebo (roztwór soli fizjologicznej dożylnie co 3 tygodnie).</p> <p>II część:</p> <p>Pembrolizumab - dorośli 200 mg dożylnie co 3 tygodnie.</p> <p>Część 2 to niezaslepiona faza krzyżowa badania, w której kwalifikujący się pacjenci z nawrotem choroby mogą otrzymać dalsze leczenie pembrolizumabem, jeśli spełniają kryteria kwalifikacji.</p> <p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia nawrotu choroby, niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, współistniejącej choroby uniemożliwiającej podanie leczenia, nieprzestrzegania zaleceń, naruszenia protokołu lub wycofania zgody. Pacjenci z potwierdzonym nawrotem choroby mogli przejść z placebo na pembrolizumab lub otrzymać powtórne leczenie pembrolizumabem w części 2 badania (przerwanie zaslepienia badania). Pacjenci, którzy otrzymali placebo (w części 1) lub którzy przerwali leczenie po otrzymaniu 17 cykli pembrolizumabu (bez nawrotu choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia podawania pembrolizumabu w części 1 i którzy nie przerwali leczenia pembrolizumabem z powodu nawrotu choroby lub nietolerancji), mogą kwalifikować się do leczenia krzyżowego lub powtórnego w części 2 badania z maksymalnie 17 lub 35 cyklami pembrolizumabu co 3 tygodnie w przypadku nawrotu choroby, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi kwalifikacji do części 2 badania. Wyniki dla części 2 są niedojrzałe i nie są obecnie dostępne.</p>
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck & Co.
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	Superiority

## Aneks 10. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 47. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 48. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja; K – Komparator; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*).

# Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports*),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*).

Data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2023 r.

## EMA

### Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów



i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda<sup>®</sup>, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

#### *Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

#### *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego*

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

#### *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego*

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia  $\geq 3$ ) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

### *Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego*

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

### *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego*

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

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$ . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję

hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia  $\geq 3$ . do czasu regresji do stopnia  $\leq 1$ . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

#### *Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy.

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

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

#### *Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

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, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc.

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda<sup>®</sup>, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4., zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

#### Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

##### *Odrzucenie przeszczepionego narządu litego*

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 wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

*Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)*

##### *Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem*

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, *Veno-Occlusive Disease*). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiąganych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem.

##### *Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem*

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

#### Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

#### Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

### Środki ostrożności specyficzne dla choroby

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny*

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$*

Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE-361). W badaniu KEYNOTE-361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie. Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE-052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc*

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi*

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR*

Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem i stosowania pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem).

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem*

U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)*

Podczas podawania pembrolizumabu z aksytynibem pacjentom z zaawansowanym RCC zgłaszano wyższe niż przewidywane częstości zwiększenia aktywności ALAT i AspAT o nasileniu stopni 3. i 4. Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych i monitorować je okresowo w trakcie całego leczenia. Można rozważyć częstsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych niż jest to zalecane w przypadku stosowania tych leków w monoterapii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania obu leków.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR*

W badaniu KEYNOTE-177 współczynniki ryzyka (ang. HR, *Hazard ratio*) dla zdarzeń dotyczących całkowitego przeżycia były wyższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia,

przy czym później wykazano długoterminowy korzystny wpływ pembrolizumabu na przeżycie.

#### Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy Keytruda® muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Keytruda®. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

#### **FDA**

##### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Wstrzymać w przypadku umiarkowanego i trwale odstawić w przypadku ciężkiego, zagrażającego życiu lub nawracającego umiarkowanego zapalenia płuc.

##### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Wstrzymać w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego i trwale odstawić w przypadku zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego.

##### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Monitorować zmiany czynności wątroby. W zależności od nasilenia podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub przerwać leczenie.

##### Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

##### *Zapalenie przysadki*

Wstrzymać w przypadku umiarkowanego, ciężkiego lub zagrażającego życiu zapalenia przysadki.

##### *Zaburzenia tarczycy*

Monitorować zmiany czynności tarczycy. Wstrzymać lub trwale odstawić w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu nadczynności tarczycy.

##### Cukrzyca typu 1

Monitorować pod kątem hiperglikemii. Wstrzymać podawanie produktu Keytruda® w przypadku ciężkiej hiperglikemii.

##### Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Monitorować pod kątem zmian w czynności nerek. Wstrzymać leczenie w przypadku umiarkowanego zapalenia nerek i trwale przerwać leczenie w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu zapalenia nerek.

##### Reakcje związane z infuzją

W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy przerwać infuzję i trwale odstawić produkt Keytruda®.

##### Powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu produktem Keytruda®

Monitorować pod kątem choroby wenookluzyjnej wątroby, ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) stopnia 3-4, w tym nadostrej GVHD, zespołu gorączkowego

wymagającego podawania steroidów i innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Wystąpiła śmiertelność związana z przeszczepem.

#### Toksyczność dla płodu

Keytruda® może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### **MHRA**

Raporty dotyczące odrzucenia przeszczepów organów.

Przypadki odrzucania przeszczepów narządów miękkich, w tym przeszczepów nerek i rogowki, zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych inhibitorami receptora PD-1. Należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w stosunku do ryzyka możliwego odrzucenia przeszczepu u każdego pacjenta. Niektóre przypadki odrzucenia wystąpiły w przypadku stosowania połączenia z ipilimumabem, który zawiera ostrzeżenie, że może on zakłócać terapię immunosupresyjną, powodując zwiększone ryzyko odrzucenia przeszczepu.





<b>Pembrolizumab vs placebo</b>	<b>Różnica efektu - HR (95% CI)</b>
---------------------------------	-------------------------------------

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*).

**Tab. 50. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo – zmienne binarne (mediana czasu trwania obserwacji 39,4 miesiąca).**

Zdarzenie RFS	OR		RD	
	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
<b>Przeżycie wolne od nawrotu choroby, RFS</b>				
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████	██████████	██████	██████████	██████
<b>Przeżycie wolne od przerzutów odległych, DMFS</b>				
██████████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████████	██████	██████████	██████

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

## Jakość życia

**Tab. 51. Wyniki z zakresu jakości życia leku pembrolizumab vs placebo – zmienne ciągłe – zmiana względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu.**

Analizowany punkt	Różnica efektu	
	MD (95% CI)	Wartość p
<b>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30</b>		
Globalna ocena stanu zdrowia	-3,67 (-5,56; -1,78)	0,0001
Funkcjonowanie fizyczne	-1,50 (-3,37; 0,37)	0,1170
Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy	-2,88 (-5,79; 0,03)	0,0524
<b>Kwestionariusz EQ-5D-5L</b>		
VAS	-1,94 (-3,30; -0,58)	0,0052

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; VAS - *Visual Analogue Scale*.

## Profil bezpieczeństwa

Tab. 52. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-716.

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny</b>							
Ogółem	462/483 (95,7%)	445/486 (91,6%)	2,03 (1,18; 3,48)	0,0106	0,04 (0,01; 0,07)	0,0090	24,46 NNTH (13,97; 98,02) NNTH
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>							
Ogółem	400/483 (82,8%)	309/486 (63,6%)	2,76 (2,04; 3,73)	<0,0001	0,19 (0,14; 0,25)	<0,0001	5,20 NNTH (4,05; 7,25) NNTH
<b>Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>							
Ogółem	49/483 (10,1%)	11/486 (2,3%)	4,88 (2,50; 9,50)	<0,0001	0,08 (0,05; 0,11)	<0,0001	12,69 NNTH (9,19; 20,48) NNTH
Niewydolność nadnerczy	5/483 (1,0%)	0/486 (0,0%)	11,18 (0,62; 202,82)	0,1025	0,01 (0,00; 0,02)	0,0397	-
Zapalenie jelita grubego	4/483 (0,8%)	0/486 (0,0%)	9,13 (0,49; 170,07)	0,1383	0,01 (0,00; 0,02)	0,0717	-
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	3/483 (0,6%)	1/486 (0,2%)	3,03 (0,31; 29,24)	0,3376	0,00 (0,00; 0,01)	0,3138	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopień 3 i 4</b>							
Ogółem	83/483 (17,2%)	24/486 (4,9%)	3,99 (2,49; 6,41)	<0,0001	0,12 (0,08; 0,16)	<0,0001	8,17 NNTH (6,20; 11,95) NNTH
Nadciśnienie	16/483 (3,3%)	17/486 (3,5%)	0,95 (0,47; 1,89)	0,8737	0,00 (-0,02; 0,02)	0,8736	-
Biegunka	8/483 (1,7%)	1/486 (0,2%)	8,17 (1,02; 65,56)	0,0481	0,01 (0,00; 0,03)	0,0185	68,94 NNTH (37,62; 411,30) NNTH
Zapalenie wątroby	7/483 (1,4%)	2/486 (0,4%)	3,56 (0,74; 17,22)	0,1145	0,01 (0,00; 0,02)	0,0923	-
Wysypka	7/483 (1,4%)	2/486 (0,4%)	3,56 (0,74; 17,22)	0,1145	0,01 (0,00; 0,02)	0,0923	-
Podwyższona lipaza	6/483 (1,2%)	8/486 (1,6%)	0,75 (0,26; 2,18)	0,5995	0,00 (-0,02; 0,01)	0,5982	-
<b>Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew - każdy stopień *</b>							
Ogółem	182/483 (37,7%)	45/486 (9,3%)	5,93 (4,14; 8,47)	<0,0001	0,28 (0,23; 0,33)	<0,0001	3,52 NNTH (2,99; 4,28) NNTH

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Niedoczynność tarczycy	83/483 (17,2%)	18/486 (3,7%)	5,40 (3,19; 9,14)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	7,42 NNTH (5,80; 10,29) NNTH
Nadczynność tarczycy	50/483 (10,4%)	3/486 (0,6%)	18,59 (5,76; 60,04)	<0,0001	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001	10,27 NNTH (7,97; 14,43) NNTH
Zapalenie jelita grubego	19/483 (3,9%)	5/486 (1,0%)	3,94 (1,46; 10,64)	0,0068	0,03 (0,01; 0,05)	0,0035	34,42 NNTH (20,59; 104,94) NNTH
Niewydolność nadnerczy	13/483 (2,7%)	0/486 (0,0%)	27,92 (1,65; 470,99)	0,0209	0,03 (0,01; 0,04)	0,0004	37,15 NNTH (23,89; 83,53) NNTH
Poważne reakcje skórne	15/483 (3,1%)	3/486 (0,6%)	5,16 (1,48; 17,94)	0,0098	0,02 (0,01; 0,04)	0,0040	40,19 NNTH (23,90; 126,30) NNTH
Zapalenie przelyku	12/483 (2,5%)	0/486 (0,0%)	25,80 (1,52; 436,93)	0,0244	0,02 (0,01; 0,04)	0,0007	40,25 NNTH (25,47; 95,88) NNTH
Zapalenie płuc	12/483 (2,5%)	4/486 (0,8%)	3,07 (0,98; 9,59)	0,0535	0,02 (0,00; 0,03)	0,0423	60,19 NNTH (30,63; 1735,40) NNTH
Zapalenie wątroby	11/483 (2,3%)	3/486 (0,6%)	3,75 (1,04; 13,53)	0,0434	0,02 (0,00; 0,03)	0,0302	60,24 NNTH (31,63; 631,05) NNTH
Zapalenie nerek	7/483 (1,4%)	0/486 (0,0%)	15,31 (0,87; 268,91)	0,0620	0,01 (0,00; 0,03)	0,0124	-
Zapalenie tarczycy	8/483 (1,7%)	2/486 (0,4%)	4,08 (0,86; 19,29)	0,0765	0,01 (0,00; 0,03)	0,0552	-
Sarkoidoza	5/483 (1,0%)	0/486 (0,0%)	11,18 (0,62; 202,82)	0,1025	0,01 (0,00; 0,02)	0,0397	-
Zapalenie mięśni	6/483 (1,2%)	1/486 (0,2%)	6,10 (0,73; 50,87)	0,0947	0,01 (0,00; 0,02)	0,0569	-
Reakcje na infuzję	3/483 (0,6%)	7/486 (1,4%)	0,43 (0,11; 1,66)	0,2204	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,2061	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Cukrzyca typu 1	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie trzustki	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zespół miasteniczny	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie rdzenia kręgowego	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie mięśnia sercowego	0/483 (0,0%)	1/486 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,24)	0,5030	0,00 (-0,01; 0,00)	0,4787	-

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew - stopień 3 i 4 \*

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ogółem	51/483 (10,6%)	6/486 (1,2%)	9,44 (4,01; 22,23)	<0,0001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,0001	10,72 NNTH (8,17; 15,59) NNTH
Niedoczynność tarczycy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Nadczynność tarczycy	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie jelita grubego	8/483 (1,7%)	0/486 (0,0%)	17,39 (1,00; 302,20)	0,0499	0,02 (0,00; 0,03)	0,0070	60,38 NNTH (34,96; 221,23) NNTH
Niewydolność nadnerczy	5/483 (1,0%)	0/486 (0,0%)	11,18 (0,62; 202,82)	0,1025	0,01 (0,00; 0,02)	0,0397	-
Poważne reakcje skórne	14/483 (2,9%)	3/486 (0,6%)	4,81 (1,37; 16,83)	0,0141	0,02 (0,01; 0,04)	0,0067	43,84 NNTH (25,44; 158,49) NNTH
Zapalenie przetyku	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Zapalenie płuc	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie wątroby	9/483 (1,9%)	2/486 (0,4%)	4,59 (0,99; 21,38)	0,0519	0,01 (0,00; 0,03)	0,0329	68,88 NNTH (35,90; 845,50) NNTH
Zapalenie nerek	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Zapalenie tarczycy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Sarkoidoza	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Zapalenie mięśni	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Reakcje na infuzję	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Cukrzyca typu 1	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie trzustki	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zespół miasteniczny	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
Zapalenie rdzenia kręgowego	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Zapalenie mięśnia sercowego	0/483 (0,0%)	1/486 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,24)	0,5030	0,00 (-0,01; 0,00)	0,4787	-
<b>Zdarzenia niepożądane dotyczące wszystkich przyczyn - każdy stopień**</b>							
Zmęczenie	142/483 (29,4%)	126/486 (25,9%)	1,19 (0,90; 1,58)	0,2270	0,03 (-0,02; 0,09)	0,2265	-
Biegunka	136/483 (28,2%)	100/486 (20,6%)	1,51 (1,13; 2,03)	0,0061	0,08 (0,02; 0,13)	0,0058	13,19 NNTH (7,71; 45,55) NNTH

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Świąd	134/483 (27,7%)	63/486 (13,0%)	2,58 (1,85; 3,59)	<0,0001	0,15 (0,10; 0,20)	<0,0001	6,77 NNTH (5,06; 10,21) NNTH
Ból stawów	115/483 (23,8%)	84/486 (17,3%)	1,50 (1,09; 2,05)	0,0122	0,07 (0,01; 0,12)	0,0117	15,32 NNTH (8,62; 68,81) NNTH
Wysypka	91/483 (18,8%)	42/486 (8,6%)	2,45 (1,66; 3,62)	<0,0001	0,10 (0,06; 0,14)	<0,0001	9,81 NNTH (6,90; 16,92) NNTH
Ból głowy	83/483 (17,2%)	55/486 (11,3%)	1,63 (1,13; 2,35)	0,0094	0,06 (0,01; 0,10)	0,0088	17,04 NNTH (9,75; 67,58) NNTH
Niedoczynność tarczycy	82/483 (17,0%)	17/486 (3,5%)	5,64 (3,29; 9,67)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	7,42 NNTH (5,81; 10,25) NNTH
Nudności	67/483 (13,9%)	56/486 (11,5%)	1,24 (0,85; 1,81)	0,2727	0,02 (-0,02; 0,07)	0,2719	-
Kaszel	61/483 (12,6%)	57/486 (11,7%)	1,09 (0,74; 1,60)	0,6681	0,01 (-0,03; 0,05)	0,6681	-
Aminotransferaza alaninowa (zwiększona)	57/483 (11,8%)	29/486 (6,0%)	2,11 (1,32; 3,36)	0,0017	0,06 (0,02; 0,09)	0,0013	17,14 NNTH (10,64; 44,08) NNTH
Astenia	55/483 (11,4%)	52/486 (10,7%)	1,07 (0,72; 1,60)	0,7328	0,01 (-0,03; 0,05)	0,7328	-
Nadczynność tarczycy	50/483 (10,4%)	3/486 (0,6%)	18,59 (5,76; 60,04)	<0,0001	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001	10,27 NNTH (7,97; 14,43) NNTH
Ból mięśni	50/483 (10,4%)	28/486 (5,8%)	1,89 (1,17; 3,06)	0,0095	0,05 (0,01; 0,08)	0,0084	21,78 NNTH (12,49; 85,17) NNTH
<b>Zdarzenia niepożądane dotyczące wszystkich przyczyn - stopień 3 i 4**</b>							
Zmęczenie	2/483 (0,4%)	1/486 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,31)	0,5674	0,00 (0,00; 0,01)	0,5598	-
Biegunka	8/483 (1,7%)	1/486 (0,2%)	8,17 (1,02; 65,56)	0,0481	0,01 (0,00; 0,03)	0,0185	68,94 NNTH (37,62; 411,30) NNTH
Świąd	3/483 (0,6%)	0/486 (0,0%)	7,09 (0,37; 137,58)	0,1956	0,01 (0,00; 0,01)	0,1313	-
Ból stawów	2/483 (0,4%)	2/486 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,17)	0,9950	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9950	-
Wysypka	7/483 (1,4%)	2/486 (0,4%)	3,56 (0,74; 17,22)	0,1145	0,01 (0,00; 0,02)	0,0923	-
Ból głowy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Niedoczynność tarczycy	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Nudności	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-

Zdarzenie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kaszel	0/483 (0,0%)	0/486 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000	-
Aminotransferaza alaninowa (zwiększona)	5/483 (1,0%)	1/486 (0,2%)	5,07 (0,59; 43,59)	0,1389	0,01 (0,00; 0,02)	0,1001	-
Astenia	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Nadczynność tarczycy	1/483 (0,2%)	0/486 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,44)	0,4982	0,00 (0,00; 0,01)	0,4773	-
Ból mięśni	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
<b>Zdarzenia niepożądane o działaniu endokrynologicznym</b>							
Niedoczynność tarczycy	83/483 (17,2%)	18/486 (3,7%)	5,40 (3,19; 9,14)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	-
Zapalenie przysadki	12/483 (2,5%)	0/486 (0,0%)	25,80 (1,52; 436,93)	0,0244	0,02 (0,01; 0,04)	0,0007	40,25 NNTH (25,47; 95,88) NNTH
Niewydolność nadnerczy	13/483 (2,7%)	0/486 (0,0%)	27,92 (1,65; 470,99)	0,0209	0,03 (0,01; 0,04)	0,0004	37,15 NNTH (23,89; 83,53) NNTH
Zapalenie tarczycy	8/483 (1,7%)	2/486 (0,4%)	4,08 (0,86; 19,29)	0,0765	0,01 (0,00; 0,03)	0,0552	-
Cukrzyca typu 1	2/483 (0,4%)	0/486 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,51)	0,2962	0,00 (0,00; 0,01)	0,2457	-
<b>Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia 5</b>							
Ogółem	1/483 (0,2%)	5/486 (1,0%)	0,20 (0,02; 1,71)	0,1420	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,1018	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

\* Istotne zdarzenia niepożądane - (zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym i reakcje na infuzję) były oparte na liście terminów określonych przez sponsora, niezależnie od przypisania do jakiegokolwiek leczenia próbnego przez badaczy. Zgłoszono wszystkie zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania. Tylko najwyższy zgłoszony stopień danego zdarzenia niepożądanego jest liczony dla indywidualnego pacjenta.

\*\* Zdarzenia niepożądane, które wystąpił u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup.

# Aneks 13. Kwestionariusze oceny skuteczności

## Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 został skonstruowany przez Grupę Badawczą Jakości Życia powołaną przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC). EORTC QLQ-C30 stanowi element modułowego i wielowymiarowego podejścia do pomiaru jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową. Jest to tzw. kwestionariusz podstawowy (core) do badania jakości życia w populacji pacjentów z chorobą nowotworową, bez uwzględniania postaci, rodzaju i lokalizacji nowotworu.

Postulat wielowymiarowości EORTC QLQ-C30 realizowany jest poprzez umieszczenie w nim pytań dotyczących wpływu choroby na funkcjonowanie pacjenta w różnych obszarach życia (skale funkcjonowania) oraz wpływu dolegliwości na jakość życia (skale objawów). Pomiar funkcjonowania pacjentów obejmuje następujące skale: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne i ogólna jakość życia. Skale dotyczące oceny wpływu objawów na jakość życia obejmują: zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszność, zaburzenia snu, utratę apetytu, zaparcie stolca i biegunkę. Ocenia się także wpływ choroby na sytuację finansową. W wypadku większości pytań kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zastosowano 4-stopniową skalę Likerta. Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skale 7-stopniowe [Leppert 2014].

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.	
Proszę wpisać swoje inicjały:	
Datę urodzenia (dzień, miesiąc, rok):	
Dzisiejszą datę (dzień, miesiąc, rok):	

	nigdy	czasami	często	bardzo często
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/nią?	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
<b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4



	nigdy	czasami	często	bardzo często
7. Był/a Pana/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. Odczuwał/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
<b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>				
16. Miewał/a Pan/i zapaarcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pani 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 rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/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

[Żmijewska-Tomczak 2011]

Przy następujących 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?						
1	2	3	4	5	6	7
Bardzo zły						Doskonały
30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?						
1	2	3	4	5	6	7
Bardzo zły						Doskonały

[Żmijewska-Tomczak 2011]

## Kwestionariusz EQ-5D-5L VAS.

Idea ED-5D-5L jest analiza stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii [Klak 2012]:

- troska o siebie;
- sprawność fizyczna;
- codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina);
- lęk/depresja;
- ból/dyskomfort.

Składa się on z dwóch części. Pierwsza opiera się na wyżej wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQ Index), natomiast druga zawiera skalę VAS, na której respondent ocenia swój stan zdrowia (EQ-VAS). EQ Index zawiera wartości w przedziale od 0 do 1, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L, respondent może oceniać każdy z analizowanych wymiarów na jednym z pięciu poziomów.

# Aneks 14. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 53. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2023	CADTH 2023
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• 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).</li> </ul>	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategię wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>	Nie	Częściowo tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul>	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2023	CADTH 2023
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>przeszukać rejestry badań,</li> <li>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>		
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać populacje,</li> <li>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>opisać warunki badania,</li> <li>zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>	Tak	Tak
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p>	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2023	CADTH 2023
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynników zakłócających, oraz</li> <li>błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>		
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie	Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>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,</li> <li>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2023	CADTH 2023
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>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.</li> </ul>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>	Nie dotyczy, jedno badanie które oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego	Nie dotyczy, jedno badanie które oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	Nie dotyczy, w przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT	Nie dotyczy, w przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „mate badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>	Nie	Tak
<p>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.</p>	Niska	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2023	CADTH 2023
<p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>• Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>• Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>• Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>• Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)</li> <li>• Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>• Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>• Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>• Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>• Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>		

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NICE - National Institute for Health and Care Excellence.

## Aneks 15. Ocena jakości życia – dane przekazane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) -diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	16
Rys. 2. Selekcja badań efektywności praktycznej – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	17
Rys. 3. Selekcja opracowań wtórnych - diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	18
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. ....	25
Rys. 5. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od nawrotu choroby w populacji ITT (nieopublikowane dane wnioskodawcy). .....	28
Rys. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla stopnia IIB (nieopublikowane dane wnioskodawcy). .....	31
Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla stopnia IIC (nieopublikowane dane wnioskodawcy). .....	32
Rys. 8. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od przerzutów odległych w populacji ITT, mediana czasu trwania obserwacji: 39,4 miesiące (nieopublikowane dane wnioskodawcy). .....	33
Rys. 9. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od przerzutów odległych dla stopnia IIB (nieopublikowane dane wnioskodawcy). .....	36
Rys. 10. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od przerzutów odległych dla stopnia IIC (nieopublikowane dane wnioskodawcy). .....	36
Rys. 11. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 GHS/QoL. ....	38
Rys. 12. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 - funkcjonowanie fizyczne. ....	39
Rys. 13. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 - funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy. ....	39
Rys. 14. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EQ-5D-5L VAS. ....	40
Rys. 15. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 globalna ocena stanu zdrowia. ....	103
Rys. 16. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EORTC QLQ-C30 funkcjonowanie fizyczne. ....	104
Rys. 17. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EQ-5D-5L VAS. ....	105
Rys. 18. Średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI) w wyniku EQ-5D-5L Index Score. ....	105

## Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe pembrolizumab vs placebo. ....	7
Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoriyczne pembrolizumab vs placebo. ....	7
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	9
Tab. 4. Kryteria selekcji badań klinicznych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 7. Opracowania wtórne. ....	19
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	21
Tab. 9. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. ....	23
Tab. 10. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w analizie badania KEYNOTE-716. ....	28
Tab. 11. Współczynnik z RFS w danym punkcie czasowym – dane z krzywej Kaplana-Meiera (nieopublikowane dane wnioskodawcy). ....	29
Tab. 12. Status choroby w analizie badania KEYNOTE-716 - zdarzenie RFS. ....	29
Tab. 13. Przeżycie wolne od nawrotu choroby – analiza w podgrupach pacjentów. ....	30
Tab. 14. Przeżycie wolne od przerzutów odległych w analizie badania KEYNOTE-716. ....	32
Tab. 15. Współczynnik DMFS w danym punkcie czasowym – dane z krzywej Kaplana-Meiera (nieopublikowane dane wnioskodawcy). ....	33
Tab. 16. Status choroby w analizie badania KEYNOTE-716 - zdarzenie DMFS. ....	34
Tab. 17. Przeżycie wolne od przerzutów odległych - analiza w podgrupach pacjentów. ....	34
Tab. 18. Zmiana wyników EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej, 48. tydzień. ....	37
Tab. 19. Zmiana wyników EQ-5D-5L VAS w stosunku do wartości wyjściowej, 48. tydzień. ....	40
Tab. 20. Bezpieczeństwo terapii. ....	42
Tab. 21. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda® (dane na dzień 04.08.2023) [ <i>adrreports.eu</i> ]. ....	47
Tab. 22. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda® (dane na dzień 04.08.2023) [ <i>vigiaccess.org</i> ]. ....	48
Tab. 23. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo – zmienne ciągłe. ....	52
Tab. 24. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo –zmienne binarne. ....	52
Tab. 25. Wyniki z zakresu jakości życia leku pembrolizumab vs placebo –zmienne ciągłe – zmiana względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu. ....	53

Tab. 26. Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa leku pembrolizumab vs placebo – zmienne binarne. ....	54
Tab. 27. Ocena siły dowodów w skali GRADE badania KEYNOTE-716. ....	58
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie Medline (PubMed), 08.09.2023. ....	61
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie Cochrane Library, 08.09.2023 r. ....	61
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie Embase, 11.09.2023 .....	62
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 11.09.2023 .....	62
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 11.09.2023 .....	62
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 11.09.2023 .....	63
Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 08.09.2023 .....	64
Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 08.09.2023 .....	64
Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 11.09.2023 .....	65
Tab. 37. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. ....	66
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....	68
Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	70
Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	71
Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	71
Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	72
Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne badania KEYNOTE-716.....	74
Tab. 44. Przyczyny nieukończenia badania KEYNOTE-716 (mediana czasu trwania obserwacji 27,4 miesiąca). ....	75
Tab. 45. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. ....	76
Tab. 46. Metodyka badań. ....	77
Tab. 47. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	78
Tab. 48. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	78
Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo – zmienne ciągłe (mediana czasu trwania obserwacji 39,4 miesiąca).....	88
Tab. 50. Wyniki z zakresu skuteczności leku pembrolizumab vs placebo –zmienne binarne (mediana czasu trwania obserwacji 39,4 miesiąca).....	89

Tab. 51. Wyniki z zakresu jakości życia leku pembrolizumab vs placebo –zmienne ciągłe – zmiana względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu. ....	89
Tab. 52. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-716. ....	90
Tab. 53. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	98
Tab. 54. Zmiana wyników EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej, 72. tydzień.....	103
Tab. 55. Zmiana wyników EQ-5D-5L w stosunku do wartości wyjściowej, 72. tydzień. ....	104
Tab. 56. Zmiana wyników EQ-5D-5L w stosunku do wartości wyjściowej, 96. tydzień. ....	104

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- Bajaj 2020** Bajaj S, Donnelly D, Call M, et al. Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *J Natl Cancer Inst.* Sep 1 2020;112(9):921-928.
- CADTH 2022** Dostęp online: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-5>, [dostęp: 2023.09.11].
- Coart 2020** Coart E, Suciú S, Squifflet P, et al. Evaluating the potential of relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the adjuvant therapy of melanoma with checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2020;137:171-174.
- Eggermont 2019** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;119:1-10.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2015; EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf).
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- G-BA 2023** Dostęp online: <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/856/#dossier> [dostęp: 2023.09.11].
- HAS 2023** Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3418080/en/keytruda-pembrolizumab-melanome](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3418080/en/keytruda-pembrolizumab-melanome) [dostęp: 2023.09.11].
- IQWiG 2022** Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-72.html> [dostęp: 2023.09.11].
- Khattak 2022** Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Robert C, Grob JJ, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Carlino MS, Mohr P, De Galitiis F, Ross MI, Eroglu Z, Chen K, Jiang R, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Kirkwood JM. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *Eur J Cancer.* 2022 Nov;176:207-217.
- Klak 2012** Dostęp online: <http://www.phie.pl/pdf/phe-2012/phe-2012-4-632.pdf>; Anna Kłak, Magdalena Mińko, Dorota Siwczyńska; Metody kwestionariuszowe badania jakości życia; *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(4): 632-638.
- Leppert 2014** Wojciech Leppert, Maria Forycka, Krystyna de Walden-Gatuszko, Mikołaj Majkowicz, Tomasz Buss; Ocena jakości życia u chorych na nowotwory - zalecenia dla personelu oddziałów onkologicznych i medycyny paliatywnej.
- Long 2022** Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JM, Robert C, Grob JJ, de Galitiis F, Schadendorf D, Carlino MS, Mohr P, Dummer R, Gershenwald JE, Yoon CH, Wu XL, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Ascierto PA; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant

- metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Nov;23(11):1378-1388.
- Luke 2020** Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, M Eggermont AM. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol.* 2020 Jan;16(3):4429-4438.
- Luke 2022** Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
- Luke 2023** Jason J. Luke, Paolo Antonio Ascierto, Muhammad Adnan Khattak, Luis de la Cruz Merino, Michele Del Vecchio, Piotr Rutkowski, Francesco Spagnolo, Jacek Mackiewicz, Vanna Chiarion-Sileni, John M. M. Kirkwood, Caroline Robert, Jean-Jacques Grob, Federica de Galitiis, Dirk Schadendorf, Matteo S. Carlino, Larry Wu, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Clemens Krepler, Alexander M. Eggermont, Georgina V. Long; Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. Meeting Abstract | 2023 ASCO Annual Meeting II
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- NICE 2022** Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/history>, [dostęp: 2023.09.11].
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SMC 2023** Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2526/>, [dostęp: 2023.09.11].
- Suciu 2018** Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Żmijewska-Tomczak 2011** Lek. med. Małgorzata Żmijewska-Tomczak; Czynniki wpływające na jakość życia chorych poddanych radioterapii z powodu raka głowy i szyi. <https://www.wbc.poznan.pl/Content/220087/PDF/index.pdf>.