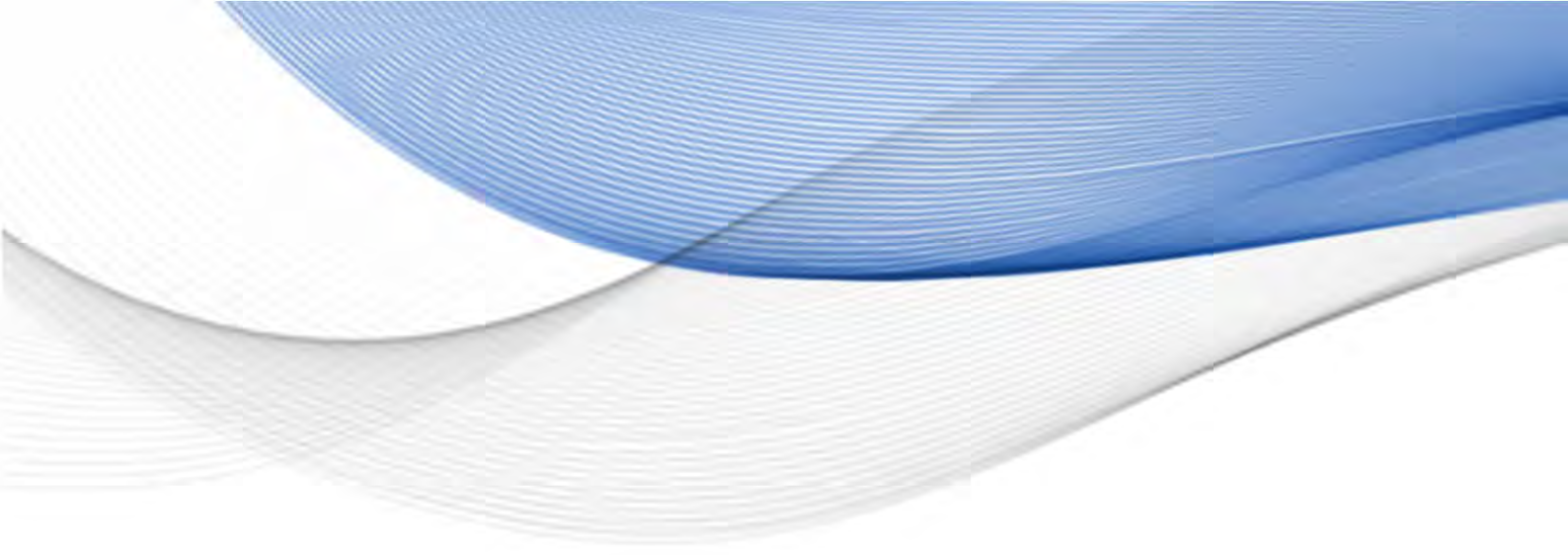




Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Konflikt interesów

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	11
2 Metodyka	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych	15
2.4 Ocena jakości informacji	16
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	18
3.1.1 Opracowania pierwotne	18
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	20
3.1.3 Opracowania wtórne	21
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	23
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	24
3.4 Ocena jakości informacji	27
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	28
4 Analiza wyników badań pierwotnych	29
4.1 Pembrolizumab vs cetuksymab (porównanie bezpośrednie)	29
4.1.1 Skuteczność leczenia - PD-L1 CPS ≥ 1	29
4.1.2 Profil bezpieczeństwa	41
4.1.3 Jakość życia	44
4.2 Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie)	45
4.2.1 Skuteczność leczenia - PD-L1 CPS ≥ 1	45
4.2.2 Profil bezpieczeństwa	47
4.3 Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	48
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	54
5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	54
5.2 VigAccess	55
6 Dyskusja i ograniczenia	57
6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	57
6.2 Zidentyfikowane ograniczenia	61
6.2.1 Ograniczenia analizy	61
6.2.2 Ograniczenia dostępnych danych	61

6.3	Wyniki innych analiz	61
6.4	Siła dowodów	63
7	Wnioski	67
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych.....	68
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	68
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....	70
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	73
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	76
	Badania pierwotne	76
	Opracowania wtórne.....	77
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	78
	Badania pierwotne	78
	Badania efektywności praktycznej	83
	Opracowania wtórne.....	84
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	85
	clinicaltrials.gov	85
	clinicaltrialsregister.eu.....	85
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....	86
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	89
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	91
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	92
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań	93
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	94
Aneks 11.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR	96
Aneks 12.	Formularze ekstrakcji danych	101
Aneks 13.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	102
Aneks 14.	Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	109
	Spis rysunków	115
	Spis tabel.....	116
	Bibliografia.....	120

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	brak danych
CADTH	Kanadyjska agencja HTA
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Niemiecka Federalna Komisja ds. Zdrowia
HAS	Haute Autorite de Sante
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</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>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PHARMAC	Nowozelandzka Agencja Zarządzania Farmaceutycznego
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>squamous cell carcinoma of the head and neck</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Keytruda®, pembrolizumab jest zarejestrowany w leczeniu raka głowy i szyi do stosowania zarówno w formie monoterapii jak i terapii skojarzonej z chemioterapią. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz w zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki uzyskane dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii jak i pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Data ostatniego przeszukiwania: 29.09.2020. 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 pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Bezpośrednie badanie zidentyfikowano wyłącznie w przypadku porównania pembrolizumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią) z cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią (komparator w przypadku lokalizacji nowotworu obejmującej jamę ustną i ustną część gardła). W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z chemioterapią (badania typu head-to-head; komparator w przypadku lokalizacji nowotworu poza jamą ustną i ustną częścią gardła), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 randomizowane kontrolowane badania kliniczne:

- KEYNOTE-048 (pembrolizumab w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią; cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią);
- EXTREME (badanie wykorzystane na użytek porównania pośredniego - cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia).

Uzyskano następujące wyniki z zakresu **efektywności klinicznej** (kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji, kolorem czerwonym - na niekorzyść interwencji, natomiast biały kolor oznacza nieosiągnięcie poziomu istotności statystycznej):

Punkt końcowy		Wynik
Pembrolizumab w monoterapii		
Porównanie bezpośrednie - vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią		
OS	Przeżycie całkowite	HR=0,74 (95% CI: 0,61; 0,90) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu (mediana miesięcy: 12,3 vs 10,3; redukcja ryzyka po stronie pembrolizumabu o 26% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią)
PFS	Przeżycie wolne od progresji	HR=1,16 (95% CI: 0,96; 1,39) - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (mediana miesięcy: 3,2 vs 5,0)

Punkt końcowy		Wynik
DoR	Czas trwania odpowiedzi	Znacznie dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu (23,4 m-ca po vs 4,5 m-ca, co oznacza medianę czasu trwania odpowiedzi dłuższą o 18,9 m-ca po stronie pembrolizumabu)
% pacj. z OS	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - 12 miesięcy	OR=1,27 (95% CI: 0,89; 1,79) p=0,1825; RD=5,88 (95% CI: -2,75; 14,51) p=0,1814 - nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami (49,8% vs 43,9% pacjentów)
	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - 24 miesiące	OR=1,99 (95% CI: 1,30; 3,05) p=0,0015; RD=11,93 (95% CI: 4,74; 19,13) p=0,0012 - istotne statycznie różnice na korzyść grupy pembrolizumabu; szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest niemal 2-krotnie większa niż w grupie komparatora (28,8% vs 16,9% pacjentów)
% pacj. z odp. wg DoR	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - 12 miesięcy	OR=11,18 (95% CI: 4,91; 25,46) p<0,0001; RD=52,53 (95% CI: 37,47; 67,60) p<0,0001 - istotna statycznie różnica na korzyść grupy pembrolizumabu; szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 11-krotnie większa niż w grupie komparatora (69,4% vs 16,9% pacjentów)
	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - 24 miesiące	OR=6,68 (95% CI: 2,92; 15,28) p<0,0001; RD=37,54 (95% CI: 21,84; 53,23) p<0,0001 - istotna statycznie różnica na korzyść grupy pembrolizumabu; szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 6,5-krotnie większa niż w grupie komparatora (51,0% vs 13,5% pacjentów)
Porównanie pośrednie - vs chemioterapia		
OS	Przeżycie całkowite	HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,79) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do chemioterapii (wartość HR 0,59, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 41% względem chemioterapii)
PFS	Przeżycie wolne od progresji	HR=0,63 (95% CI: 0,47; 0,84) - istotna statystycznie różnica na korzyść pembrolizumabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,63, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 37% względem chemioterapii)
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią		
Porównanie bezpośrednie - vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią		
OS	Przeżycie całkowite	HR=0,65 (95% CI: 0,53; 0,80) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu (redukcja ryzyka po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią) (mediana: 13,6 vs 10,4 miesięcy)
PFS	Przeżycie wolne od progresji	HR=0,82 (95% CI: 0,67; 1,00) - wynik na granicy istotności statystycznej (na korzyść grupy pembrolizumabu; redukcja ryzyka po stronie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią o 18% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią) (mediana 5,0 miesięcy w obu grupach)
DoR	Czas trwania odpowiedzi	Dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (6,7 m-ca vs 4,3 m-ca- mediana czasu trwania odpowiedzi po stronie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dłuższa o 2,4 m-ca)
% pacj. z OS	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - 12 miesięcy	OR=1,56 (95% CI: 1,09; 2,24) p=0,0153; RD=11,13 (95% CI: 2,21; 20,05) p=0,0145 - istotna statystycznie różnica pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 1,5-krotnie większa niż w grupie komparatora (55,0% vs 43,8% pacjentów)
	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - 24 miesiące	OR=2,19 (95% CI: 1,42; 3,39) p=0,0004; RD=13,97 (95% CI: 6,42; 21,52) p=0,0003 - istotna statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2-krotnie większa niż w grupie komparatora (31,0% vs 17,0% pacjentów)
% pacj. z odp. wg DoR	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - 12 miesięcy	OR=2,68 (95% CI: 1,28; 5,62) p=0,0089; RD=17,48 (95% CI: 4,98; 29,98) p=0,0061 - istotna statycznie różnica pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2,5-krotnie większa niż w grupie komparatora (33,0% vs 15,5% pacjentów)

Punkt końcowy		Wynik
	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - 24 miesiące	OR=2,98 (95% CI: 1,24; 7,16) p=0,0149; RD=14,34 (95% CI: 3,44; 25,24) p=0,0099 - istotna statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest niemal 3-krotnie większa niż w grupie komparatora (23,9% vs 9,5% pacjentów)
Porównanie pośrednie - vs chemioterapia		
OS	Przeżycie całkowite	HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,70) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,52, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 48% względem chemioterapii)
PFS	Przeżycie wolne od progresji	HR=0,44 (95% CI: 0,33; 0,60) - istotny statystycznie wynik na korzyść grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,44, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 56% względem chemioterapii)

Ze względu na heterogeniczność badań, w przypadku **analizy bezpieczeństwa** nie przeprowadzono statystyk dla porównań. W przypadku zdarzeń jakiegokolwiek stopnia przytoczono te zdarzenia, które występowały z największą częstością w grupie interwencji. W zakresie profilu bezpieczeństwa uzyskano następujące wyniki:

Zdarzenie niepożądane	Badanie KEYNOTE-048			Badanie EXTREME	
	pembrolizumab w monoterapii	pembrolizumab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	chemioterapia
Jakiegokolwiek stopnia					
niedokrwistość	62/300 (20,7%)	161/276 (58,3%)	134/287 (46,7%)	b.d.	b.d.
niedoczynność tarczycy	55/300 (18,3%)	44/276 (15,9%)	18/287 (6,3%)	b.d.	b.d.
zaparcia	59/300 (19,7%)	102/276 (37,0%)	95/287 (33,1%)	b.d.	b.d.
nudności	49/300 (16,3%)	141/276 (51,1%)	147/287 (51,2%)	b.d.	b.d.
zmęczenie	83/300 (27,7%)	95/276 (34,4%)	102/287 (35,5%)	b.d.	b.d.
Powyżej 3. stopnia					
neutropenia	1/300 (0,3%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)	49/219 (22,4%)	50/215 (23,3%)
niedokrwistość	14/300 (4,7%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)	29/219 (13,2%)	41/215 (19,1%)
trombocytopenia	1/300 (0,3%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)	24/219 (11,0%)	24/215 (11,2%)
leukopenia	0/300 (0,0%)	15/276 (5,4%)	26/287 (9,1%)	19/219 (8,7%)	19/215 (8,8%)
reakcje skórne	10/300 (3,3%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)	20/219 (9,1%)	1/215 (0,5%)
hipokalemia	6/300 (2,0%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)	16/219 (7,3%)	10/215 (4,7%)
wymioty	1/300 (0,3%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)	12/219 (5,5%)	6/215 (2,8%)
astenia	3/300 (1,0%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)	11/219 (5,0%)	12/215 (5,6%)
hipomagnezemia	0/300 (0,0%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)	11/219 (5,0%)	3/215 (1,4%)

Jeśli chodzi o ocenę jakości życia pacjentów, pod względem wyników kwestionariusza **EORTC QLQ-C30** (sumaryczny wynik dla punktów 29 i 30) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem (stosowanym zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z chemioterapią) a cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią; ze względu na brak adekwatnych danych w badaniu EXTREME, porównanie pośrednie z chemioterapią nie było możliwe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie siły dowodów zgodnie z kategoriami GRADE.

Punkt końcowy /liczba badań (rodzaj)	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią					
OS 1 (RCT)	257	255	HR=0,74 (95% CI: 0,61; 0,90)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕⊕
DoR 1 (RCT)	257	255	b.d.	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 12 m-cy 1 (RCT)	128/257	112/255	OR=1,27 (95% CI: 0,89; 1,79)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 24 m-cy 1 (RCT)	74/257	43/255	OR=1,99 (95% CI: 1,30; 3,05)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 12 m-cy 1 (RCT)	34/49	15/89	OR=11,18 (95% CI: 4,91; 25,46)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 24 m-ce 1 (RCT)	25/49	12/89	OR=6,68 (95% CI: 2,92; 15,28)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕⊕
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią					
OS 1 (RCT)	243	235	HR=0,65 (95% CI: 0,53; 0,80)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕⊕
DoR 1 (RCT)	243	235	b.d.	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 12 m-cy 1 (RCT)	133/242	103/235	OR=1,56 (95% CI: 1,09; 2,24)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 24 m-cy 1 (RCT)	75/242	40/235	OR=2,19 (95% CI: 1,42; 3,39)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 12 m-cy 1 (RCT)	29/88	13/84	OR=2,68 (95% CI: 1,28; 5,62)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 24 m-ce 1 (RCT)	21/88	8/84	OR=2,98 (95% CI: 1,24; 7,16)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕⊕
Pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia (porównanie pośrednie)					
OS 2 (RCT)	257	220	HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,79)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕⊕
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia (porównanie pośrednie)					
OS 2 (RCT)	243	220	HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,70)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕⊕

Na podstawie wszystkich uzyskanych wyników można wnioskować, że pembrolizumab w monoterapii generuje mniejsze ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych natomiast pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią lub samej chemioterapii, jednocześnie wysoka skuteczność eksperymentalna pembrolizumabu, wpływa na jego korzystną ocenę w stosunku do komparatorów.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie pembrolizumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej. Pembrolizumab,

stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią powodował istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, charakteryzował się też znacznie dłuższym czasem trwania odpowiedzi oraz istotnie większymi odsetkami pacjentów z odpowiedzią. Pembrolizumab w monoterapii charakteryzował się znacznie mniejszymi odsetkami zdarzeń niepożądanych względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, natomiast pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią miał zbliżony profil bezpieczeństwa do cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Keytruda].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (jamy ustnej, gardła lub krtani) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego).
Interwencja (I)	• Pembrolizumab (Keytruda) w monoterapii. • Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu.
Komparatory (C)	W zakresie lokalizacyjnym jamy ustnej i ustnej części gardła: • cetuksymab (Erbix®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu. W zakresie pozostałych lokalizacji: • chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); • czas trwania odpowiedzi. W zakresie tolerancji i bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	W zakresie opracowań pierwotnych: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT). W zakresie opracowań wtórnych: • przeglądy systematyczne przeprowadzone przez minimum dwoje badaczy, w których przeszukiwano co najmniej 3 bazy danych. W zakresie doniesień efektywności praktycznej: • badania obserwacyjne.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, 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.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

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 trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację (data odcięcia wyszukiwania) przeprowadzono 29.09.2020.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■ i ■■■■). 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. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej (pierwsza linia leczenia), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Pembrolizumab (preparat Keytruda®) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU). Zalecana dawka produktu w monoterapii to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Zalecana dawka produktu w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie.	Pembrolizumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	W przypadku lokalizacji ograniczonej do jamy ustnej i ustnej części gardła: Cetuksymab (preparat Erbitux®) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu. Początkowa dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m ² podawane dożylnie; kolejne dawki wynoszą 250 mg/m ² podawane co 7 dni; cisplatyna w dawce 100 mg/m ² lub karboplatyna AUC5 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m ² przez 4 dni; cykle podawane co 3 tygodnie; okres zastosowania chemioterapii - do 6 cykli. W przypadku pozostałych lokalizacji: Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.	Cetuksymab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana/wynikająca z programu lekowego. Inne schematy terapeutyczne.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); • czas trwania odpowiedzi; • ocena jakości życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W zakresie tolerancji i bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.	
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (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 pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase). Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania 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>): • prospektywne, • retrospektywne, • obserwacyjne, • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	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. Odpowiedzi na badania. 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 (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). 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*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). 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 uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

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

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,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia 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 pierwotne)

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. W przypadku zmiennych kategoriowych samodzielnie obliczano statystyki. Dane ciągłe przedstawiano w formie mediany i 95% przedziału ufności, współczynnika ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku danych ciągłych, ze względu na sposób ich przedstawienia (tj. mediany), bazowano na statystykach przedstawionych w publikacji.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

Bezpośrednie badanie zidentyfikowano wyłącznie w przypadku porównania pembrolizumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią) z cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią (komparator w przypadku lokalizacji nowotworu obejmującej jamę ustną i ustną część gardła). W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z chemioterapią (badania typu *head-to-head*; komparator w przypadku pozostałych lokalizacji nowotworu), wykonano analizę porównującą pośrednio

[†] 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.

skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych. Wyjątkiem są dane z zakresu zmiennych ciągłych, w przypadku których wyniki z obu badań zestawiono ze sobą bez wykonywania porównania pośredniego.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Z powodu zbyt dużej heterogeniczności analizowanych badań w zakresie oceny bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, 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. Wskutek niezidentyfikowania badań porównujących bezpośrednio pembrolizumab z chemioterapią, przeprowadzono również przeszukiwanie ukierunkowane na zidentyfikowanie opracowań porównujących cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią, które można byłoby wykorzystać na użytek porównania pośredniego.

W toku przeszukiwań baz danych 1053 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, 36 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 7 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 2 RCT.

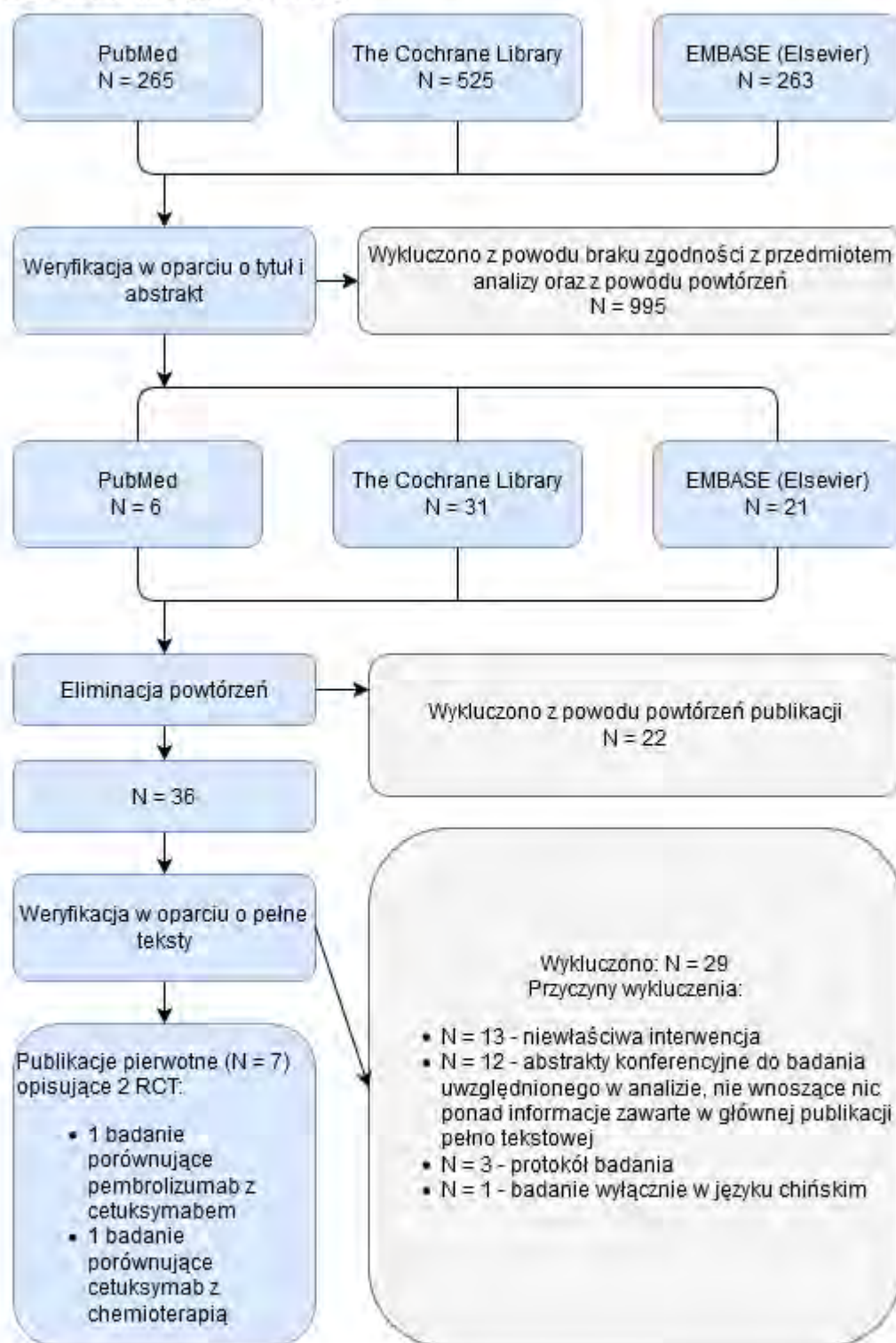
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu włączono:

- KEYNOTE-048 (pembrolizumab w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią; cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią);
- EXTREME (badanie wykorzystane na użytek porównania pośredniego - cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapią).

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>, 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 (■■■ i ■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

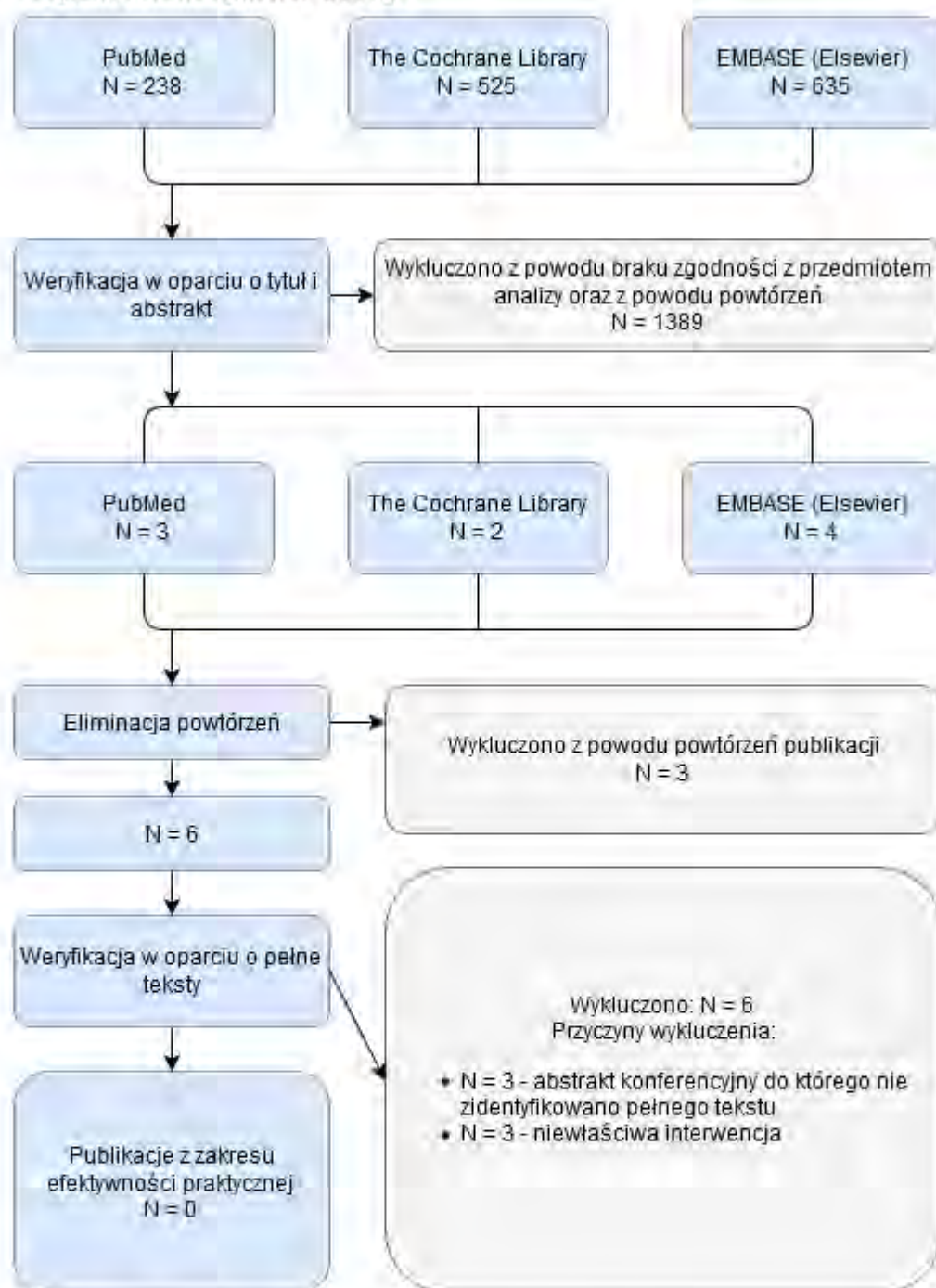
W toku przeszukiwań baz danych 1398 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 632 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, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace, które opisywały 2 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania pembrolizumabu w analizowanej populacji.

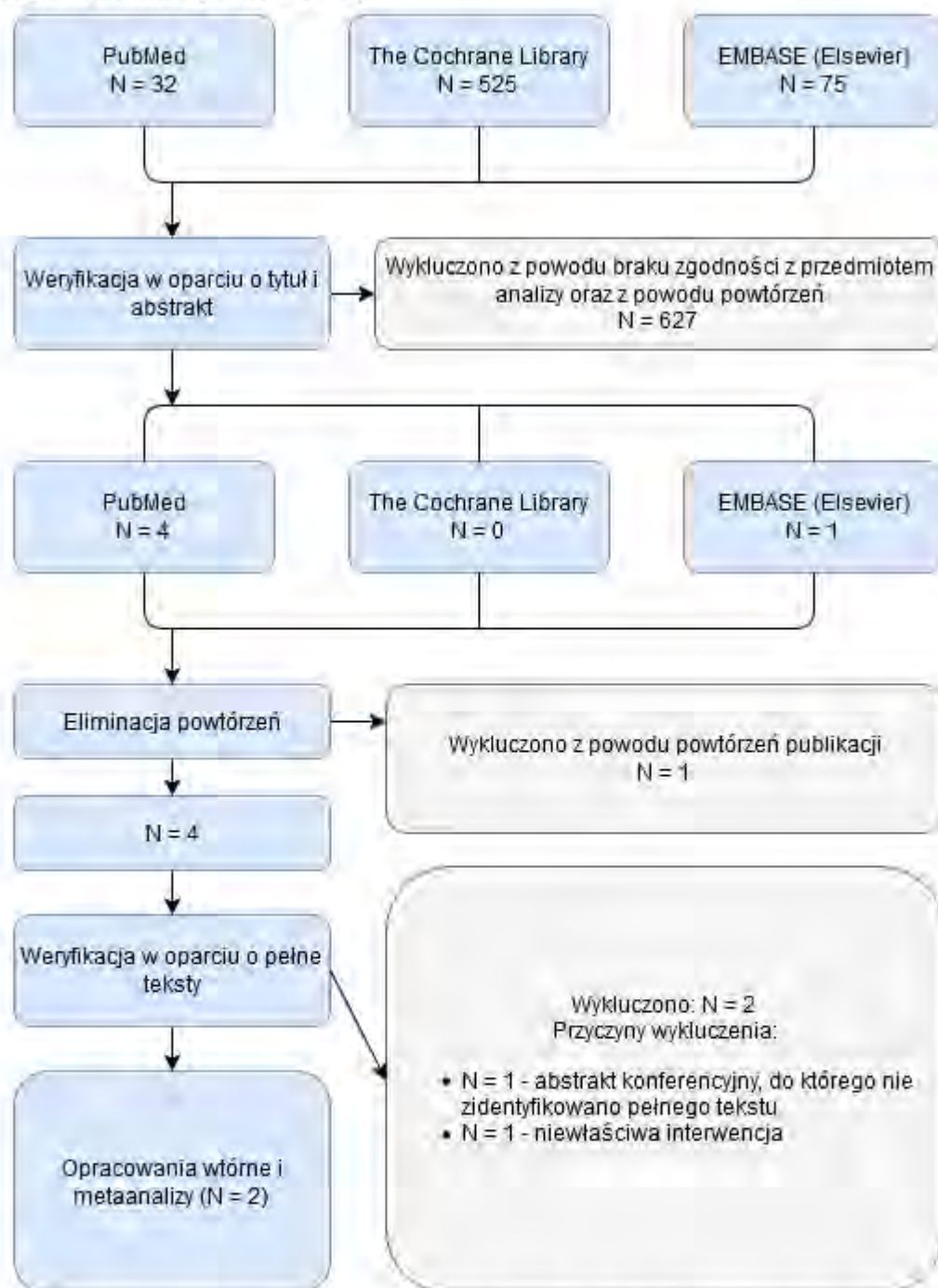
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Ghanizada 2019;
- Lau 2020.

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 prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Lau 2020	Brak finansowania; autorzy przeglądu nie zgłosili konfliktu interesów.	Cel Zidentyfikowanie najskuteczniejszego o schematu leczenia systemowego R/M HNSCC. Przeszukane bazy MEDLINE przez PubMed, EMBASE przez Ovid, The Cochrane CENTRAL, Web of Science. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od 1990 do 23 listopada 2019.	Populacja Pacjenci z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym R/M HNSCC. Interwencja Terapia systemowa, w tym pembrolizumab. Komparator Inne schematy terapii systemowej. Metodyka Przegląd systematyczny zgodny z PRISMA i Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Do przeglądu włączano badania RCT.	Włączone badania W zakresie pembrolizumabu: KEYNOTE-048. Wyniki i wnioski Stwierdzono, że skojarzenie pembrolizumabu-platyny-5-FU zwiększa ORR i OS w porównaniu do cetuksymabu-platyny-5-FU. Pembrolizumab w monoterapii nie zwiększał OS w całkowitej populacji, ale stwierdzono, że poprawia OS u osób z łącznym wynikiem dodatnim ≥ 1 . Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem PFS zarówno w przypadku monoterapii pembrolizumabem, jak i w terapii skojarzonej.
Ghanizada 2019	Brak finansowania; autorzy przeglądu nie zgłosili konfliktu interesów.	Cel Systematyczny przegląd piśmiennictwa na temat immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych jako leczenia zaawansowanego HNSCC. Przeszukane bazy PubMed, EMBASE, Google Scholar, the Cochrane Library. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od 1980 do 15 grudnia 2018.	Populacja Pacjenci z zaawansowanym HNSCC. Interwencja Immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych, w tym pembrolizumabem. Komparator Immunoterapia innymi inhibitorami punktów kontrolnych: ipilimumabem, durwolumabem, atezolizumabem, niwolumabem. Metodyka Do przeglądu włączano badania RCT. Oceniano wpływ leczenia inhibitorami punktów kontrolnych na przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), status HPV, status PD-L1 i zdarzenia niepożądane.	Włączone badania W zakresie pembrolizumabu stosowanego w 1. linii leczenia: KEYNOTE-048. Wyniki i wnioski Dwa randomizowane badania obejmujące 240 pacjentów leczonych niwolumabem (anty-PD-L) i 301 leczonych pacjentów leczonych pembrolizumabem (anty-PD-L) wykazywały znamienne wydłużone przeżycie u pacjentów z nawrotowym/przerzutowym HNSCC w porównaniu ze standardowym leczeniem.

HNSCC - płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*); R/M - nawrotowy/przerzutowy (ang. *reccurent/metastatic*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR - całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); 5-FU - 5-fluorouracyl; PD-L - ligand receptora programowanej śmierci (ang. *programmed death ligand*); HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*).

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania KEYNOTE-048 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, niezaślepienie, wieloośrodkowe badanie. Interwencja Pembrolizumab (200 mg), karboplatyna (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m ²) lub cisplatyna (100 mg/m ²) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli. Pembrolizumab (200 mg) podawany w monoterapii. Wszystkie terapie podawano dożylnie. Komparator Cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m ² , następnie 250 mg/m ² , karboplatyna (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m ²) lub cisplatyna (100 mg/m ²) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli. Wszystkie terapie podawano dożylnie. Czas obserwacji Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 13,0 miesięcy (6,4-21,5) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesięcy (6,6-18,1) w grupie cetuksymabu z chemioterapią w drugiej analizie tymczasowej. W analizie końcowej mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 miesięcy (6,4-26,6) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesięcy (6,6-19,7) w grupie cetuksymabu z chemioterapią. Hipoteza Superiority.	Kryteria włączenia Wiek ≥ 18 lat; Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nawracający lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi uznany za nieuleczalny w leczeniu miejscowym; Brak wcześniejszego leczenia systemowego w przypadku nawrotów lub przerzutów (z wyjątkiem terapii systemowej zakończonej > 6 miesięcy wcześniej, jeśli jest stosowana w ramach multimodalnego leczenia miejscowo zaawansowanej choroby); Pierwotne lokalizacje guza w części ustnej gardła, jamy ustnej, części krtaniowej gardła lub krtani. Uczestnicy mogą nie mieć pierwotnego guza w nosogardzieli (jakakolwiek histologia); Mierzalna choroba; Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na poziomie 0 lub 1; Odpowiednia funkcja narządu; Możliwość dostarczenia tkanki do analizy biomarkerów PD-L1; preferowana jest nowo uzyskana biopsja (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania), ale dopuszczalna jest próbka archiwalna; Wyniki z badania statusu wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w kierunku raka jamy ustnej i gardła; Ujemny wynik testu ciążowego i stosowanie 2 metod antykoncepcji lub powstrzymanie się od aktywności heteroseksualnej w trakcie badania przez 180 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym; Zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji, począwszy od pierwszej dawki badanego leku przez 180 dni po ostatniej dawce badanego leku w przypadku mężczyzn. Kryteria wykluczenia Choroba nadająca się do terapii miejscowej podawanej w celu wyleczenia; Postępująca choroba w ciągu sześciu miesięcy od zakończenia planowanego leczenia systemowego lokoregionalnie zaawansowanego HNSCC; Radioterapia (lub inna terapia niesystemowa) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; Uczestnictwo w badaniu i otrzymywanie badanej terapii w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki badanego leku; Oczekiwana długość życia < 3 miesięcy i/lub obecność szybko postępującej choroby; Diagnoza niedoboru odporności lub przyjmowanie steroidoterapii ogólnoustrojowej lub jakiejkolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku (fizjologiczne dawki kortykosteroidów mogą być zatwierdzone po konsultacji ze sponsorem); Zdiagnozowany i/lub leczony dodatkowy nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczonego leczniczo raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry i/lub raka szyjki macicy i/lub piersi po resekcji in situ; Przejsięcie allogenicznego przeszczepu tkanki/narządu litego; Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego przebyta w ciągu ostatnich 2 lat;	Pierwszorzędowy Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe Bezpieczeństwo Odpowiedź obiektywna (OR) Brak progresji choroby w 6 i 12 miesiącu Jakość życia Czas trwania odpowiedzi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Zapalenie płuc lub historia (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało sterydów; Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego; Znane zaburzenia psychiatryczne lub uzależniające, które zakłócałyby współpracę z wymogami badania; Ciąża, karmienie piersią lub spodziewanie się poczęcia lub ojcostwa w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej do 180 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku; Wcześniejsza terapia środkiem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym Merck MK-3475; Znana historia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); Znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego rozpoczęcia przyjmowania badanego leku. Liczba pacjentów N=882 porównanie z pembrolizumabem w monoterapii (ITT) N=860 porównanie z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią (ITT) Interwencja (monoterapia): n=301 Interwencja (skojarzenie): n=281 Komparator (dla monoterapii): n=287 Komparator (dla skojarzenia): n=266	
Akronim badania EXTREME Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Merck KGaA	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane aktywnie, niezasłепione, wielośrodkowe badanie Interwencja Cetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m² w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m² w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + cisplatyna (100 mg/m², 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m² przez 4 dni) co 3 tygodnie Komparator Cisplatyna (100 mg/m², 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m² przez 4 dni) co 3 tygodnie Czas obserwacji	Kryteria włączenia Wiek ≥ 18 lat; Histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony rak głowy i szyi nawracający lub z przerzutami; Dyskwalifikacja do terapii miejscowej; Obecność ≥1 zmiany patologicznej dwuwymiarowo mierzalnej w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym; Sprawność ≥70 w skali Karnofsky'ego; Dostateczne funkcjonowanie hematologiczne oraz nerek i wątroby; Dostępność tkanki nowotworowej w celu analizy ekspresji EGFR; Skuteczna antykoncepcja stosowana w przypadku istnienia ryzyka poczęcia; Prawidłowa czynność układu krwiotwórczego określona poprzez: neutrofile ≥ 1500/mm³, liczba płytek krwi ≥ 100000/mm³ i hemoglobina ≥ 9 g/dl; Prawidłowa czynność wątroby określona poprzez: stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 2-krotnej wartości górnej granicy normy; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej ≤ 2-krotnej wartości górnej granicy normy; Prawidłowa czynność nerek określona poprzez: klirens kreatyniny > 60 ml/min. Kryteria wykluczenia Zabieg chirurgiczny (z wyłączeniem wcześniejszej biopsji diagnostycznej) lub radioterapia odbyte w ciągu ostatnich 4 tygodni; Chemioterapia systemowa (z wyjątkiem gdy była ona częścią wieloelementowego leczenia choroby w miejscowym zaawansowaniu oraz została zakończona wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania); Rak nosogardła; Stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych; Aktywne zakażenie, w tym aktywna gruźlica lub zakażenie wirusem HIV;	Pierwszorzędowy Przeżycie całkowite (OS) Pozostałe Przeżycie wolne od progresji (PFS) Najlepsza odpowiedź Kontrola choroby Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) Czas trwania odpowiedzi Bezpieczeństwo Jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wynosiła 19,1 miesięcy, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię - 18,2 miesięcy. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (ang. data cut-off point), tj. 12 marca 2007, minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesięcy, zaś maksymalny 26,0 miesięcy. Hipoteza Superiority.	Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 130 mmHg w warunkach spoczynkowych; Cięża lub karmienie piersią; Stosowanie immunoterapii lub terapii hormonalnej w leczeniu nowotworów; Klinicznie istotna choroba wieńcowa lub zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii lub niekontrolowanej niewydolności serca; Stan medyczny bądź psychiczny uniemożliwiający ukończenie badania, bądź wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; Uzależnienie od leków (z wyjątkiem nadużywania alkoholu); Uczulenie na jakąkolwiek substancję podawaną w ramach badania; Uprzednie leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub innych inhibitorów transdukcji sygnału lub terapii celowanych EGFR; Zdiagnozowany inny typ raka płaskonabłonkowego; Dowody na zdiagnozowanie innego nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; Stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w okresie 30 dni przed włączeniem do badania. Liczba pacjentów N=442 (ITT) Interwencja: n=222 Komparator: n=220	

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych, przeprowadzono dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: KEYNOTE-048 i EXTREME. Oba badania zostały ocenione jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia: zarówno badaczy i badanych, jak również oceny efektów. Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu nie ma żadnego wpływu na wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w obu badaniach, tj. OS i dodatkowo PFS w badaniu KEYNOTE-048. Dodatkowo, w badaniu KEYNOTE-048 badacze, uczestnicy i przedstawiciele sponsora zostali zamaskowani w odniesieniu do wyniku PD-L1 (część wyników stratyfikowano ze względu na status PD-L1).

W zakresie pozostałych domen ryzyko błędu systematycznego w przypadku obu badań oceniono jako niskie. Randomizację w przypadku badania KEYNOTE-048 przeprowadzono przy użyciu skomputeryzowanego generatora listy losowej i była ona przeprowadzona centralnie, natomiast w przypadku badania EXTREME - przy użyciu scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz permutowanych bloków.

W obu badaniach odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami (89% vs 86%). Przyczyny nieukończenia badania były zbilansowane pomiędzy analizowanymi grupami zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego oraz we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka głowy i szyi (zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), European Head & Neck Society - European Society for Medical Oncology - European Society for Radiotherapy & Oncology (EHNS-ESMO-ESTRO) oraz National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [APD Keytruda]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności 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.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS - pierwszorzędowy punkt końcowy w obu włączonych badaniach) oraz dodatkowo w badaniu KEYNOTE-048 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia pembrolizumabem (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z platyny i 5-fluorouracylu) w odniesieniu do terapii cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią (komparator w zakresie raka obejmującego lokalizację jamy ustnej i ustnej części gardła) oraz w odniesieniu do samej chemioterapii (w przypadku pozostałych lokalizacji). Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

4.1 Pembrolizumab vs cetuksymab (porównanie bezpośrednie)

4.1.1 Skuteczność leczenia - PD-L1 CPS ≥ 1

Skuteczność leczenia w subpopulacji pacjentów ze złożonym wynikiem pozytywnym (ang. *combined positive score*) pod względem PD-L1 wynoszącym co najmniej 1 analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmienne ciągłe:
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*);
 - czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. *duration of response*);
- zmienne binarne:
 - odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS, ang. *overall survival*);
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią określony na podstawie czasu trwania odpowiedzi (DoR, ang. *duration of response*);
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*);
 - odsetek całkowitych odpowiedzi (CR, ang. *complete response*);
 - odsetek częściowych odpowiedzi (PR; ang. *partial response*);
 - odsetek stabilizacji choroby (SD, ang. *stable disease*);
 - odsetek progresji choroby (PD, ang. *progressed disease*).

4.1.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Pod względem przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (wartość HR 0,74, co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu o 26% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PD-L1 CPS ≥ 1	257	12,3	10,8; 14,3	255	10,3	9,0; 11,5	0,74 (0,61; 0,90)	b.d.

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (wartość HR 0,65, co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PD-L1 CPS ≥ 1	243	13,6	10,7; 15,5	235	10,4	9,1; 11,7	0,65 (0,53; 0,80)	0,0001

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, w przypadku drugiej okresowej analizy (ang. *second interim analysis*), która jednocześnie stanowiła analizę końcową dla przeżycia wolnego od progresji, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii oraz grupą cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (wartość HR 1,16). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PD-L1 CPS $\geq 1^*$	257	3,2	2,2; 3,4	255	5,0	4,8; 5,8	1,16 (0,96; 1,39)	b.d.

* druga okresowa analiza (końcowa w przypadku PFS).

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, w przypadku drugiej okresowej analizy (ang. *second interim analysis*), która jednocześnie stanowiła analizę końcową dla przeżycia wolnego od progresji, odnotowano wynik na granicy istotności statystycznej (na korzyść grupy pembrolizumabu; wartość HR 0,82, co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią o 18% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PD-L1 CPS ≥ 1 *	243	5,0	4,7; 6,2	235	5,0	4,8; 5,8	0,82 (0,67; 1,00)	b.d.

* druga okresowa analiza (kończąca w przypadku PFS).

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.3 Przeżycie wolne od progresji w drugiej linii (PFS2)

W toku analizy dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Harrington 2020,[‡] w którym analizowano przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii terapii po uprzedniej terapii pembrolizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią vs schemat badania EXTREME (tj. po badaniu KEYNOTE-048).

Spośród 882 leczonych pacjentów (301 pembrolizumab [P]; 281 pembrolizumab + chemioterapia [P + Ch]; 300 cetuksymab [C]), 422 (P: 148 [49,2%]; P + Ch: 115 [40,9%]; C: 159 [53,0%]) otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową po 1. linii, najczęściej C (P: 135 [44,9%]; P + Ch: 88 [31,3%]; C: 102 [34,0%]); inhibitor EGFR (P: 59 [19,6%]; P + Ch: 37 [13,2%]; C: 19 [6,3%]); i inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (P: 6 [2,0%]; P + Ch: 12 [4,3%]; C: 50 [16,7%]); pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj kolejnej terapii.

Dane wskazują, że korzyść pod względem wydłużenia PFS jest utrzymana także w przypadku kolejnej linii leczenia po zastosowaniu pembrolizumabu (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią) stosowanego w ramach leczenia pierwszej linii.

Mediany PFS2 w populacji z CPS ≥ 1 zobrazowano w poniższej tabeli.

[‡] Kevin Joseph Harrington, Danny Rischin, Richard Greil, Denis Soulieres, Makoto Tahara, Gilberto Castro, Amanda Psyrri, Neus Baste, Prakash C. Neupane, Åse Bratland, Thorsten Fuereder, Brett Gordon Maxwell Hughes, Ricard Mesia, Nuttapong Ngamphaiboon, Tamara Rordorf, Wan Zamaniah Wan Ishak, Yayan Zhang, Burak Gumuscu, Ramona F. Swaby, and Barbara Burtneß. KEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) or P plus chemotherapy (P+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 6505-6505. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6505.

Tab. 11. PFS2 - pembrolizumab w monoterapii i pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - Harrington 2020.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu HR (95% CI)
	N	Mediana	24-m. % PFS2	N	Mediana	24-m. % PFS2	
Pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	257	9,4	22,0	255	8,8	9,9	0,80 (0,66; 0,96)
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	242	10,3	23,7	235	8,9	9,0	0,66 (0,54; 0,80)

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Pod względem czasu trwania odpowiedzi ocenianego w ramach końcowej analizy, odnotowano znacznie dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (23,4 m-ca po stronie pembrolizumabu i 4,5 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, co oznacza medianę czasu trwania odpowiedzi dłuższą o 18,9 m-ca po stronie pembrolizumabu). Nie przeprowadzono analizy statystycznej. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PD-L1 CPS ≥ 1	257	23,4	14,0; n.r.	255	4,5	4,1; 5,6	b.d.	b.d.

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n.r. - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Pod względem czasu trwania odpowiedzi ocenianego w ramach końcowej analizy z uwzględnieniem grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, odnotowano dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (6,7 m-ca po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,3 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią - mediana czasu trwania odpowiedzi po stronie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dłuższa o 2,4 m-ca). Nie przeprowadzono analizy statystycznej. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
PD-L1 CPS ≥ 1	243	6,7	5,6; 8,3	235	4,3	4,1; 5,4	b.d.	b.d.

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.5 Czas trwania odpowiedzi (odsetek pacjentów)

Punkt końcowy oszacowano poprzez odczytanie z wykresów obrazujących czas trwania odpowiedzi (DoR) za pomocą programu WebPlotDigitizer wartości odsetków pacjentów, u których odpowiedź (zdefiniowana jako najlepsza obiektywna odpowiedź z zakresu całkowitej lub częściowej odpowiedzi) została utrzymana w 12. i 24. miesiącu.

W zakresie odsetka pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź w 12. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 11-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	34*/49 (69,4%)	15*/89 (16,9%)	11,18 (4,91; 25,46)	<0,0001	52,53 (37,47; 67,60)	<0,0001	1,90 (1,48; 2,67)

* Wartość odczytana z wykresu zamieszczonego w aneksie do badania KEYNOTE-048 (s. 18-19) za pomocą oprogramowania WebPlotDigitizer i przeliczona z wartości procentowej.

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W zakresie odsetka pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź w 24. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 6,5-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15 Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	25*/49 (51,0%)	12*/89 (13,5%)	6,68 (2,92; 15,28)	<0,0001	37,54 (21,84; 53,23)	<0,0001	2,66 (1,88; 4,58)

* Wartość odczytana z wykresu zamieszczonego w aneksie do badania KEYNOTE-048 (s. 18-19) za pomocą oprogramowania WebPlotDigitizer i przeliczona z wartości procentowej.

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W przypadku terapii skojarzonej pembrolizumabem i chemioterapią, w zakresie odsetka pacjentów u których utrzymuje się odpowiedź w 12. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2,5-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	29*/88 (33,0%)	13*/84 (15,5%)	2,68 (1,28; 5,62)	0,0089	17,48 (4,98; 29,98)	0,0061	5,72 (3,34; 20,09)

* Wartość odczytana z wykresu zamieszczonego w aneksie do badania KEYNOTE-048 (s. 18-19) za pomocą oprogramowania WebPlotDigitizer i przeliczona z wartości procentowej.

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W zakresie odsetka pacjentów, u których odpowiedź utrzymuje się w 24. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest niemal 3-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	21*/88 (23,9%)	8*/84 (9,5%)	2,98 (1,24; 7,16)	0,0149	14,34 (3,44; 25,24)	0,0099	6,97 (3,96; 29,04)

* Wartość odczytana z wykresu zamieszczonego w aneksie do badania KEYNOTE-048 (s. 18-19) za pomocą oprogramowania WebPlotDigitizer i przeliczona z wartości procentowej.

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.6 Przeżycie całkowite (odsetek pacjentów)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 12. miesiącu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	128/257 (49,8%)	112/255 (43,9%)	1,27 (0,89; 1,79)	0,1825	5,88 (-2,75; 14,51)	0,1814	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 24. miesiącu, odnotowano istotne statycznie różnice na korzyść grupy pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest niemal 2-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

PD-L1 CPS ≥ 1	74/257 (28,8%)	43/255 (16,9%)	1,99 (1,30; 3,05)	0,0015	11,93 (4,74; 19,13)	0,0012	8,38 (5,23; 21,11)
--------------------	-------------------	-------------------	----------------------	--------	------------------------	--------	-----------------------

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W przypadku analizy obejmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, w zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 12. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 1,5-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	133/242 (55,0%)	103/235 (43,8%)	1,56 (1,09; 2,24)	0,0153	11,13 (2,21; 20,05)	0,0145	8,99 (4,99; 45,24)

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 24. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2-krotnie większa niż w grupie komparatora. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	75/242 (31,0%)	40/235 (17,0%)	2,19 (1,42; 3,39)	0,0004	13,97 (6,42; 21,52)	0,0003	7,16 (4,65; 15,58)

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.7 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, w przypadku analizy końcowej (ang. *final analysis*), odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	49/257 (19,1%)	89/255 (34,9%)	0,44 (0,29; 0,66)	0,0001	-15,84 (- 23,41; -8,27)	<0,0001	6,31 (4,27; 12,10)

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	88/242 (36,4%)	84/235 (35,7%)	1,03 (0,71; 1,49)	0,8881	0,62 (-8,00; 9,24)	0,8881	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.8 Odsetek całkowitych odpowiedzi (CR)

Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	14/257 (5,4%)	7/255 (2,7%)	2,04 (0,81; 5,14)	0,1303	2,70 (-0,72; 6,13)	0,1218	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik był nieistotny statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	12/242 (5,0%)	4/235 (1,7%)	3,01 (0,96; 9,48)	0,0593	3,26 (0,06; 6,45)	0,0458	30,71 (15,50; 1660,09)

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.9 Odsetek częściowych odpowiedzi (PR)

Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie mniej częściowych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	35/257 (13,6%)	82/255 (32,2%)	0,33 (0,21; 0,52)	<0,0001	-18,54 (- 25,64; - 11,44)	<0,0001	5,39 (3,90; 8,74)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	42/242 (17,4%)	38/235 (16,2%)	1,09 (0,67; 1,76)	0,7291	1,19 (-5,52; 7,89)	0,7289	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.10 Odsetek stabilizacji choroby (SD)

Pod względem odsetka przypadków stabilizacji choroby, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	72/257 (28,0%)	84/255 (32,9%)	0,79 (0,54; 1,16)	0,2264	-4,93 (- 12,89; 3,04)	0,2254	-

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	29/242 (12,0%)	38/235 (16,2%)	0,71 (0,42; 1,19)	0,1897	-4,19 (- 10,42; 2,05)	0,1883	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.1.11 Odsetek progresji choroby (PD)

Pod względem odsetka przypadków progresji choroby, odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków progresji choroby w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	100/257 (38,9%)	33/255 (12,9%)	4,28 (2,75; 6,68)	<0,0001	25,97 (18,72; 33,22)	<0,0001	3,85 (3,01; 5,34)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Pod względem odsetka przypadków progresji choroby, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 31. Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	19/242 (7,9%)	9/235 (3,8%)	2,14 (0,95; 4,83)	0,0672	4,02 (-0,16; 8,21)	0,0596	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

4.1.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem, stosowanym zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią i cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Zdarzenia niepożądane podzielono na dwie kategorie: zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia oraz zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia. Zdarzenia przedstawiano zbiorczo, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (wiersze oznaczone kolorem szarym) oraz w rozbiciu na poszczególne zdarzenia.

4.1.2.1 Zdarzenia niepożądane - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie i niedokrwistość; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zmęczenie i niedoczynność tarczycy. Pembrolizumab stosowany w monoterapii wiązał się z większym ryzykiem niedoczynności tarczycy niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, natomiast cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia 20 zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	78/300 (26,0%)	189/287 (65,9%)	20/300 (6,7%)	113/287 (39,4%)
niedokrwistość	62/300 (20,7%)	134/287 (46,7%)	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
neutropenia	6/300 (2,0%)	94/287 (32,8%)	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)
trombocytopenia	6/300 (2,0%)	71/287 (24,7%)	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	65/300 (21,7%)	22/287 (7,7%)	5/300 (1,7%)	0/287 (0,0%)
niedoczynność tarczycy	55/300 (18,3%)	18/287 (6,3%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	170/300 (56,7%)	239/287 (83,3%)	23/300 (7,7%)	55/287 (19,2%)
zaparcia	59/300 (19,7%)	95/287 (33,1%)	1/300 (0,3%)	4/287 (1,4%)
biegunka	46/300 (15,3%)	99/287 (34,5%)	2/300 (0,7%)	8/287 (2,8%)
nudności	49/300 (16,3%)	147/287 (51,2%)	0/300 (0,0%)	17/287 (5,9%)
zapalenie żołądka	9/300 (3,0%)	81/287 (28,2%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)
wymioty	33/300 (11,0%)	80/287 (27,9%)	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	162/300 (54,0%)	210/287 (73,2%)	22/300 (7,3%)	40/287 (13,9%)
astenia	17/300 (5,7%)	45/287 (15,7%)	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)
zmęczenie	83/300 (27,7%)	102/287 (35,5%)	9/300 (3,0%)	14/287 (4,9%)
zapalenie błony śluzowej	13/300 (4,3%)	81/287 (28,2%)	4/300 (1,3%)	15/287 (5,2%)
gorączka	38/300 (12,7%)	35/287 (12,2%)	1/300 (0,3%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	107/300 (35,7%)	158/287 (55,1%)	31/300 (10,3%)	61/287 (21,3%)
spadek liczby neutrofilii	1/300 (0,3%)	57/287 (19,9%)	0/300 (0,0%)	37/287 (12,9%)
spadek liczby płytek	3/300 (1,0%)	49/287 (17,1%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)
spadek wagi	44/300 (14,7%)	60/287 (20,9%)	7/300 (2,3%)	3/287 (1,0%)
spadek liczby białych krwinek	4/300 (1,3%)	47/287 (16,4%)	0/300 (0,0%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	122/300 (40,7%)	187/287 (65,2%)	43/300 (14,3%)	71/287 (24,7%)
spadek apetytu	45/300 (15,0%)	85/287 (29,6%)	3/300 (1,0%)	10/287 (3,5%)
hipokalemia	23/300 (7,7%)	53/287 (18,5%)	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)
hipomagnezemia	12/300 (4,0%)	116/287 (40,4%)	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	139/300 (46,3%)	126/287 (43,9%)	34/300 (11,3%)	20/287 (7,0%)
kaszel	40/300 (13,3%)	37/287 (12,9%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	96/300 (32,0%)	235/287 (81,9%)	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)
trądzikopodobne zapalenie skóry	8/300 (2,7%)	83/287 (28,9%)	0/300 (0,0%)	6/287 (2,1%)
wysypka	30/300 (10,0%)	111/287 (38,7%)	2/300 (0,7%)	17/287 (5,9%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N - całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie.

4.1.2.2 Zdarzenia niepożądane - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią

Niedokrwistość i nudności były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią i cetuksymab stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem niedokrwistości, niedoczynności tarczycy i kaszlu niż cetuksymab

w skojarzeniu z chemioterapią, podczas gdy ryzyko hipokaliemii, hipomagnezemii, wysypki i trądzikopodobnego zapalenia skóry było większe w przypadku cetuksymabu z chemioterapią. Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	206/276 (74,6%)	189/287 (65,9%)	131/276 (47,5%)	113/287 (39,4%)
niedokrwistość	161/276 (58,3%)	134/287 (46,7%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)
neutropenia	93/276 (33,7%)	94/287 (32,8%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)
trombocytopenia	79/276 (28,6%)	71/287 (24,7%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	51/276 (18,5%)	22/287 (7,7%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
niedoczynność tarczycy	44/276 (15,9%)	18/287 (6,3%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	228/276 (82,6%)	239/287 (83,3%)	68/276 (24,6%)	55/287 (19,2%)
zaparcia	102/276 (37,0%)	95/287 (33,1%)	0/276 (0,0%)	4/287 (1,4%)
biegunka	78/276 (28,3%)	99/287 (34,5%)	8/276 (2,9%)	8/287 (2,8%)
nudności	141/276 (51,1%)	147/287 (51,2%)	16/276 (5,8%)	17/287 (5,9%)
zapalenie żołądka	74/276 (26,8%)	81/287 (28,2%)	23/276 (8,3%)	10/287 (3,5%)
wymioty	90/276 (32,6%)	80/287 (27,9%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	209/276 (75,7%)	210/287 (73,2%)	62/276 (22,5%)	40/287 (13,9%)
astenia	46/276 (16,7%)	45/287 (15,7%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)
zmęczenie	95/276 (34,4%)	102/287 (35,5%)	20/276 (7,2%)	14/287 (4,9%)
zapalenie błony śluzowej	85/276 (30,8%)	81/287 (28,2%)	27/276 (9,8%)	15/287 (5,2%)
gorączka	45/276 (16,3%)	35/287 (12,2%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	154/276 (55,8%)	158/287 (55,1%)	70/276 (25,4%)	61/287 (21,3%)
spadek liczby neutrofilii	50/276 (18,1%)	57/287 (19,9%)	30/276 (10,9%)	37/287 (12,9%)
spadek liczby płytek	55/276 (19,9%)	49/287 (17,1%)	15/276 (5,4%)	10/287 (3,5%)
spadek wagi	44/276 (15,9%)	60/287 (20,9%)	8/276 (2,9%)	3/287 (1,0%)
spadek liczby białych krwinek	36/276 (13,0%)	47/287 (16,4%)	15/276 (5,4%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	166/276 (60,1%)	187/287 (65,2%)	74/276 (26,8%)	71/287 (24,7%)
spadek apetytu	80/276 (29,0%)	85/287 (29,6%)	13/276 (4,7%)	10/287 (3,5%)
hipokalemia	32/276 (11,6%)	53/287 (18,5%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)
hipomagnezemia	44/276 (15,9%)	116/287 (40,4%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	130/276 (47,1%)	126/287 (43,9%)	37/276 (13,4%)	20/287 (7,0%)
kaszel	53/276 (19,2%)	37/287 (12,9%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	98/276 (35,5%)	235/287 (81,9%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)
trądzikopodobne zapalenie skóry	1/276 (0,4%)	83/287 (28,9%)	0/276 (0,0%)	6/287 (2,1%)
wysypka	29/276 (10,5%)	111/287 (38,7%)	1/276 (0,4%)	17/287 (5,9%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

4.1.3 Jakość życia

EORTC-QLQ-C30 to 30-elementowy kwestionariusz opracowany w celu oceny jakości życia chorych na raka. Odpowiedzi uczestników na pytanie dotyczące ogólnego stanu zdrowia „Jak oceniasz swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia?” (Punkt 29) i pytanie dotyczące jakości życia „Jak oceniasz ogólną jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia?” (Pozycja 30) zostały ocenione w 7-punktowej skali (1 = bardzo słabo do 7 = doskonale). Stosując transformację liniową, wyniki surowe zostały wystandaryzowane tak, aby mieściły się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy wynik ogólny. Zgodnie z protokołem, zmiana łącznego wyniku GHS/QoL od wizyty początkowej do tygodnia 15. została porównana pomiędzy wszystkimi uczestnikami w ramieniu pembrolizumabu (oddzielnie w monoterapii i terapii skojarzonej z chemioterapią) i ramieniu kontrolnym jako wstępnie określona analiza wtórna.

Dane dotyczące jakości życia w badaniu KEYNOTE-048 nie zostały dotąd opublikowane w żadnej publikacji i wyekstrahowano je z bazy clinicaltrials.gov (NCT02358031). Wartości różnicy między grupami wyliczono samodzielnie.

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii, wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 - wynik łączny - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	MD (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	294	0,85	-1,90; 3,59	279	0,60	-2,19; 3,40	0,25 (-3,67; 4,17)	0,9005

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 - wynik łączny - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	MD (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	268	1,17	-1,79; 4,12	259	0,77	-2,22; 3,76	0,40 (-3,80; 4,60)	0,8521

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

4.2 Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie)

4.2.1 Skuteczność leczenia - PD-L1 CPS ≥ 1

4.2.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Pod względem przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do chemioterapii (wartość HR 0,59, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 41% względem chemioterapii). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	257	12,3	10,8; 14,3	255	10,3	9,0; 11,5	0,74 (0,61; 0,90)	b.d.
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	10,1	8,6; 11,2	220	7,4	6,4; 8,3	0,80 (0,64; 0,99)	0,04
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,59 (0,44; 0,79)	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

W przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,52, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 48% względem chemioterapii). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	243	13,6	10,7; 15,5	235	10,4	9,1; 11,7	0,65 (0,53; 0,80)	0,0001
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	10,1	8,6; 11,2	220	7,4	6,4; 8,3	0,80 (0,64; 0,99)	0,04

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,52 (0,39; 0,70)	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio).

4.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,63, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 37% względem chemioterapii). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	257	3,2	2,2; 3,4	255	5,0	4,8; 5,8	1,16 (0,96; 1,39)	b.d.
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
badanie EXTREME	222	5,6	5,0; 6,0	220	3,3	2,9; 4,3	0,54 (0,43; 0,67)	0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,63 (0,47; 0,84)	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio).

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,44, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 56% względem chemioterapii). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	243	5,0	4,7; 6,2	235	5,0	4,8; 5,8	0,82 (0,67; 1,00)	b.d.
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	5,6	5,0; 6,0	220	3,3	2,9; 4,3	0,54 (0,43; 0,67)	0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,44 (0,33; 0,60)	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio).

4.2.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, porównanie pośrednie metodą Buchera, mające na celu zestawienie wyników dla pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy chemioterapii, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
KEYNOTE-048	49/257 (19,1%)	89/255 (34,9%)	0,44 (0,29; 0,66)	0,0001	-15,84 (- 23,41; -8,27)	<0,0001	6,31 (4,27; 12,10)
chemioterapia vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
EXTREME*	44/220 (20,0%)	80/222 (36,0%)	0,44 (0,29; 0,68)	0,0002	-16,04 (- 24,27; -7,80)	0,0001	6,24 (4,12; 12,82)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			1,00 (0,55; 1,81)		0,20 (-10,99; 11,39)		

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

* punkt końcowy zdefiniowany jako najlepsza ogólna odpowiedź, tj. całkowita lub częściowa odpowiedź, która trwa co najmniej 4 tygodnie.

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, porównanie pośrednie metodą Buchera, mające na celu zestawienie wyników dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy samej chemioterapii, wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje na ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
KEYNOTE-048	88/242 (36,4%)	84/235 (35,7%)	1,03 (0,71; 1,49)	0,8881	0,62 (-8,00; 9,24)	0,8881	-
chemioterapia vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
EXTREME*	44/220 (20,0%)	80/222 (36,0%)	0,44 (0,29; 0,68)	0,0002	-16,04 (- 24,27; -7,80)	0,0001	6,24 (4,12; 12,82)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			2,34 (1,33; 4,12)		16,66 (4,74; 28,58)		

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

* punkt końcowy zdefiniowany jako najlepsza ogólna odpowiedź, tj. całkowita lub częściowa odpowiedź, która trwa co najmniej 4 tygodnie.

4.2.2 Profil bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach KEYNOTE-048 i EXTREME. Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych, nie przeprowadzono porównania pośredniego.

Tab. 42. Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

	Badanie KEYNOTE-048 (AE 3-5 stopnia)				Badanie EXTREME (AE 3-4 stopnia)	
	pembrolizumab w monoterapii	cetuksymab + chemioterapia	pembrolizumab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	chemioterapia
neutropenia	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)	49/219 (22,4%)	50/215 (23,3%)
niedokrwistość	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)	29/219 (13,2%)	41/215 (19,1%)
trombocytopeni a	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)	24/219 (11,0%)	24/215 (11,2%)
leukopenia	0/300 (0,0%)*	26/287 (9,1%)*	15/276 (5,4%)*	26/287 (9,1%)*	19/219 (8,7%)	19/215 (8,8%)
reakcje skórne	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)	20/219 (9,1%)	1/215 (0,5%)
hipokalemia	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)	16/219 (7,3%)	10/215 (4,7%)
wymioty	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)	12/219 (5,5%)	6/215 (2,8%)
astenia	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)	11/219 (5,0%)	12/215 (5,6%)
hipomagnezemi a	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)	11/219 (5,0%)	3/215 (1,4%)

* spadek liczby białych krwinek.

4.3 Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wszystkich wyników uzyskanych w ramach analizy pierwotnej. Kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji, na czerwono - wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji, natomiast kolor biały oznacza brak istotności statystycznej w zakresie danego wyniku.

Tab. 43. Zestawienie wyników z zakresu efektywności klinicznej i jakości życia - porównanie bezpośrednie vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią oraz porównanie pośrednie vs chemioterapia.

Punkt końcowy		Wynik
Porównanie bezpośrednie - pembrolizumab (w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią) vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią		
OS	Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	HR=0,74 (95% CI: 0,61; 0,90) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (redukcja ryzyka po stronie pembrolizumabu o 26% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią)
	Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	HR=0,65 (95% CI: 0,53; 0,80) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (redukcja ryzyka po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią)
PFS	Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	HR=1,16 (95% CI: 0,96; 1,39) - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii oraz grupą cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią
	Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	HR=0,82 (95% CI: 0,67; 1,00) - wynik na granicy istotności statystycznej (na korzyść grupy pembrolizumabu; redukcja ryzyka po stronie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią o 18% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią)

Punkt końcowy		Wynik
DoR	Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	Znacznie dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (23,4 m-ca po stronie pembrolizumabu i 4,5 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, co oznacza medianę czasu trwania odpowiedzi dłuższą o 18,9 m-ca po stronie pembrolizumabu)
	Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	Dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (6,7 m-ca po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,3 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią - mediana czasu trwania odpowiedzi po stronie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dłuższa o 2,4 m-ca)
% pacj. z OS	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 12 miesięcy	OR=1,27 (95% CI: 0,89; 1,79) p=0,1825; RD=5,88 (95% CI: -2,75; 14,51) p=0,1814 - nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 24 miesiące	OR=1,99 (95% CI: 1,30; 3,05) p=0,0015; RD=11,93 (95% CI: 4,74; 19,13) p=0,0012 - istotne statycznie różnice na korzyść grupy pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest niemal 2-krotnie większa niż w grupie komparatora
	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 12 miesięcy	OR=1,56 (95% CI: 1,09; 2,24) p=0,0153; RD=11,13 (95% CI: 2,21; 20,05) p=0,0145 - istotna statycznie różnica pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 1,5-krotnie większa niż w grupie komparatora
	Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 24 miesiące	OR=2,19 (95% CI: 1,42; 3,39) p=0,0004; RD=13,97 (95% CI: 6,42; 21,52) p=0,0003 - istotna statycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2-krotnie większa niż w grupie komparatora
% pacj. z odp. wg DoR	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 12 miesięcy	OR=11,18 (95% CI: 4,91; 25,46) p<0,0001; RD=52,53 (95% CI: 37,47; 67,60) p<0,0001 - istotna statycznie różnica pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 11-krotnie większa niż w grupie komparatora
	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 24 miesiące	OR=6,68 (95% CI: 2,92; 15,28) p<0,0001; RD=37,54 (95% CI: 21,84; 53,23) p<0,0001 - istotna statycznie różnica pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 6,5-krotnie większa niż w grupie komparatora
	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy	OR=2,68 (95% CI: 1,28; 5,62) p=0,0089; RD=17,48 (95% CI: 4,98; 29,98) p=0,0061 - istotna statycznie różnica pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2,5-krotnie większa niż w grupie komparatora

Punkt końcowy		Wynik
	Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - 24 miesiące	OR=2,98 (95% CI: 1,24; 7,16) p=0,0149; RD=14,34 (95% CI: 3,44; 25,24) p=0,0099 - istotna statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest niemal 3-krotnie większa niż w grupie komparatora
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=0,44 (95% CI: 0,29; 0,66) p=0,0001; RD=-15,84 (95% CI: -23,41; -8,27) p<0,0001 - odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=1,03 (95% CI: 0,71; 1,49) p=0,8881; RD=0,62 (95% CI: -8,00; 9,24) p=0,8881 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
CR	Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=2,04 (95% CI: 0,81; 5,14) p=0,1303; RD=2,70 (95% CI: -0,72; 6,13) p=0,1218 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=3,01 (95% CI: 0,96; 9,48) p=0,0593; RD=3,26 (95% CI: 0,06; 6,45) p=0,0458 - istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD); w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik był nieistotny statystycznie
PR	Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=0,33 (95% CI: 0,21; 0,52) p<0,0001; RD=-18,54 (95% CI: -25,64; -11,44) p<0,0001 - istotnie statystycznie mniej częściowych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=1,09 (95% CI: 0,67; 1,76) p=0,7291; RD=1,19 (95% CI: -5,52; 7,89) p=0,7289 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
SD	Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=0,79 (95% CI: 0,54; 1,16) p=0,2264; RD=-4,93 (95% CI: -12,89; 3,04), p=0,2254 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=0,71 (95% CI: 0,42; 1,19) p=0,1897; RD=-4,19 (95% CI: -10,42; 2,05) p=0,1883 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
PD	Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=4,28 (95% CI: 2,75; 6,68) p<0,0001; RD=25,97 (95% CI: 18,72; 33,22) p<0,0001 - istotnie statystycznie więcej przypadków progresji choroby w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	OR=2,14 (95% CI: 0,95; 4,83) p=0,0672; RD=4,02 (95% CI: -0,16; 8,21) p=0,0596 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30)	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 - wynik łączny - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	MD=0,25 (95% CI: -3,67; 4,17) p=0,9005 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

Punkt końcowy		Wynik
	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 - wynik łączny - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	MD=0,40 (95% CI: -3,80; 4,60) p=0,8521- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
Porównanie pośrednie - pembrolizumab (w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią) vs chemioterapia		
OS	Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia	HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,79) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do chemioterapii (wartość HR 0,59, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 41% względem chemioterapii)
	Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia	HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,70) - istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,52, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 48% względem chemioterapii)
PFS	Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia	HR=0,63 (95% CI: 0,47; 0,84) - istotna statystycznie różnica na korzyść pembrolizumabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,63, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 37% względem chemioterapii)
	Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia	HR=0,44 (95% CI: 0,33; 0,60) - istotny statystycznie wynik na korzyść grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartość HR 0,44, wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 56% względem chemioterapii)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia	OR=1,00 (95% CI: 0,55; 1,81); RD=0,20 (95% CI: -10,99; 11,39) - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD)
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia	OR=2,34 (95% CI: 1,33; 4,12); RD=16,66 (95% CI: 4,74; 28,58) - istotna statystycznie różnica na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD); wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje na ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii

Tab. 44. Zestawienie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa - porównanie bezpośrednie.

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048				
zaburzenia krwi i układu chłonnego	78/300 (26,0%)	189/287 (65,9%)	20/300 (6,7%)	113/287 (39,4%)
• niedokrwistość	62/300 (20,7%)	134/287 (46,7%)	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)
• neutropenia	6/300 (2,0%)	94/287 (32,8%)	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)
• trombocytopenia	6/300 (2,0%)	71/287 (24,7%)	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	65/300 (21,7%)	22/287 (7,7%)	5/300 (1,7%)	0/287 (0,0%)
• niedoczynność tarczycy	55/300 (18,3%)	18/287 (6,3%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	170/300 (56,7%)	239/287 (83,3%)	23/300 (7,7%)	55/287 (19,2%)
• zaparcia	59/300 (19,7%)	95/287 (33,1%)	1/300 (0,3%)	4/287 (1,4%)
• biegunka	46/300 (15,3%)	99/287 (34,5%)	2/300 (0,7%)	8/287 (2,8%)
• nudności	49/300 (16,3%)	147/287 (51,2%)	0/300 (0,0%)	17/287 (5,9%)
• zapalenie żołądka	9/300 (3,0%)	81/287 (28,2%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
• wymioty	33/300 (11,0%)	80/287 (27,9%)	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	162/300 (54,0%)	210/287 (73,2%)	22/300 (7,3%)	40/287 (13,9%)
• astenia	17/300 (5,7%)	45/287 (15,7%)	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)
• zmęczenie	83/300 (27,7%)	102/287 (35,5%)	9/300 (3,0%)	14/287 (4,9%)
• zapalenie błony śluzowej	13/300 (4,3%)	81/287 (28,2%)	4/300 (1,3%)	15/287 (5,2%)
• gorączka	38/300 (12,7%)	35/287 (12,2%)	1/300 (0,3%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	107/300 (35,7%)	158/287 (55,1%)	31/300 (10,3%)	61/287 (21,3%)
• spadek liczby neutrofilii	1/300 (0,3%)	57/287 (19,9%)	0/300 (0,0%)	37/287 (12,9%)
• spadek liczby płytek	3/300 (1,0%)	49/287 (17,1%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)
• spadek wagi	44/300 (14,7%)	60/287 (20,9%)	7/300 (2,3%)	3/287 (1,0%)
• spadek liczby białych krwinek	4/300 (1,3%)	47/287 (16,4%)	0/300 (0,0%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	122/300 (40,7%)	187/287 (65,2%)	43/300 (14,3%)	71/287 (24,7%)
• spadek apetytu	45/300 (15,0%)	85/287 (29,6%)	3/300 (1,0%)	10/287 (3,5%)
• hipokalemia	23/300 (7,7%)	53/287 (18,5%)	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)
• hipomagnezemia	12/300 (4,0%)	116/287 (40,4%)	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, kłatkę piersiowej i śródpiersia	139/300 (46,3%)	126/287 (43,9%)	34/300 (11,3%)	20/287 (7,0%)
• kaszel	40/300 (13,3%)	37/287 (12,9%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	96/300 (32,0%)	235/287 (81,9%)	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)
• trądzikopodobne zapalenie skóry	8/300 (2,7%)	83/287 (28,9%)	0/300 (0,0%)	6/287 (2,1%)
• wysypka	30/300 (10,0%)	111/287 (38,7%)	2/300 (0,7%)	17/287 (5,9%)
Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048				
zaburzenia krwi i układu chłonnego	206/276 (74,6%)	189/287 (65,9%)	131/276 (47,5%)	113/287 (39,4%)
• niedokrwistość	161/276 (58,3%)	134/287 (46,7%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)
• neutropenia	93/276 (33,7%)	94/287 (32,8%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)
• trombocytopenia	79/276 (28,6%)	71/287 (24,7%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	51/276 (18,5%)	22/287 (7,7%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
• niedoczynność tarczycy	44/276 (15,9%)	18/287 (6,3%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	228/276 (82,6%)	239/287 (83,3%)	68/276 (24,6%)	55/287 (19,2%)
• zaparcia	102/276 (37,0%)	95/287 (33,1%)	0/276 (0,0%)	4/287 (1,4%)
• biegunka	78/276 (28,3%)	99/287 (34,5%)	8/276 (2,9%)	8/287 (2,8%)
• nudności	141/276 (51,1%)	147/287 (51,2%)	16/276 (5,8%)	17/287 (5,9%)
• zapalenie żołądka	74/276 (26,8%)	81/287 (28,2%)	23/276 (8,3%)	10/287 (3,5%)
• wymioty	90/276 (32,6%)	80/287 (27,9%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	209/276 (75,7%)	210/287 (73,2%)	62/276 (22,5%)	40/287 (13,9%)
• astenia	46/276 (16,7%)	45/287 (15,7%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)
• zmęczenie	95/276 (34,4%)	102/287 (35,5%)	20/276 (7,2%)	14/287 (4,9%)
• zapalenie błony śluzowej	85/276 (30,8%)	81/287 (28,2%)	27/276 (9,8%)	15/287 (5,2%)
• gorączka	45/276 (16,3%)	35/287 (12,2%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	154/276 (55,8%)	158/287 (55,1%)	70/276 (25,4%)	61/287 (21,3%)
• spadek liczby neutrofilii	50/276 (18,1%)	57/287 (19,9%)	30/276 (10,9%)	37/287 (12,9%)
• spadek liczby płytek	55/276 (19,9%)	49/287 (17,1%)	15/276 (5,4%)	10/287 (3,5%)
• spadek wagi	44/276 (15,9%)	60/287 (20,9%)	8/276 (2,9%)	3/287 (1,0%)
• spadek liczby białych krwinek	36/276 (13,0%)	47/287 (16,4%)	15/276 (5,4%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	166/276 (60,1%)	187/287 (65,2%)	74/276 (26,8%)	71/287 (24,7%)
• spadek apetytu	80/276 (29,0%)	85/287 (29,6%)	13/276 (4,7%)	10/287 (3,5%)
• hipokalemia	32/276 (11,6%)	53/287 (18,5%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)
• hipomagnezemia	44/276 (15,9%)	116/287 (40,4%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia	130/276 (47,1%)	126/287 (43,9%)	37/276 (13,4%)	20/287 (7,0%)
• kaszel	53/276 (19,2%)	37/287 (12,9%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	98/276 (35,5%)	235/287 (81,9%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)
• trądzikopodobne zapalenie skóry	1/276 (0,4%)	83/287 (28,9%)	0/276 (0,0%)	6/287 (2,1%)
• wysypka	29/276 (10,5%)	111/287 (38,7%)	1/276 (0,4%)	17/287 (5,9%)

Tab. 45. Zestawienie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa - porównanie pośrednie.

	Badanie KEYNOTE-048 (AE 3-5 stopnia)				Badanie EXTREME (AE 3-4 stopnia)	
	pembrolizumab w monoterapii	cetuksymab + chemioterapia	pembrolizumab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	chemioterapia
neutropenia	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)	49/219 (22,4%)	50/215 (23,3%)
niedokrwistość	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)	29/219 (13,2%)	41/215 (19,1%)
trombocytopenia	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)	24/219 (11,0%)	24/215 (11,2%)
leukopenia	0/300 (0,0%)*	26/287 (9,1%)*	15/276 (5,4%)*	26/287 (9,1%)*	19/219 (8,7%)	19/215 (8,8%)
reakcje skórne	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)	20/219 (9,1%)	1/215 (0,5%)
hipokalemia	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)	16/219 (7,3%)	10/215 (4,7%)
wymioty	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)	12/219 (5,5%)	6/215 (2,8%)
astenia	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)	11/219 (5,0%)	12/215 (5,6%)
hipomagnezemia	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)	11/219 (5,0%)	3/215 (1,4%)

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 46) 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. 46. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.10.2020) [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	969
Choroby serca	827
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	36
Choroby ucha i błędnika	59
Choroby endokrynologiczne	1609
Choroby oka	433
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2502
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	4389
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1308
Choroby układu odpornościowego	519
Infekcje i choroby pasożytnicze	1644
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2600
Odchylenia w parametrach badań	1658
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1248
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1294
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3479
Choroby układu nerwowego	1627
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	6
Kwestie związane z produktem	15
Choroby psychiczne	378
Choroby nerek i układu moczowego	965
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66
Choroby układu rozrodczego i piersi	3490

Choroby skóry i tkanki podskórnej	2058
Zaburzenia społeczne	35
Procedury chirurgiczne i medyczne	275
Choroby naczyniowe	481
ŁĄCZNIE	16 469

5.2 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. 47).

Tab. 47. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.10.2020) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1216
Choroby serca	989
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	33
Choroby ucha i błędnika	98
Choroby endokrynologiczne	1691
Choroby oka	550
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3809
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	7173
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1324
Choroby układu odpornościowego	671
Infekcje i choroby pasożytnicze	2157
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4501
Odchylenia w parametrach badań	2374
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1785
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2053
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4369
Choroby układu nerwowego	2335
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	7
Kwestie związane z produktem	43
Choroby psychiczne	700
Choroby nerek i układu moczowego	1153

Choroby układu rozrodczego i piersi	109
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4231
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2903
Zaburzenia społeczne	82
Procedury chirurgiczne i medyczne	432
Choroby naczyniowe	786

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 w porównaniu do cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub samej chemioterapii składającej się ze związków platyny i 5-fluorouracylu.

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 klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. W przypadku porównania z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zidentyfikowano badanie bezpośrednie, natomiast w przypadku porównania z chemioterapią przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią jako komparatora na użytek porównania pośredniego. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II.

Do dnia 29.09.2020, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu 2 prace pełnotekstowe opisujące kontrolowane próby kliniczne (1 badanie porównujące bezpośrednio pembrolizumab i cetuksymab i 1 badanie na użytek porównania pośredniego z chemioterapią), zidentyfikowano również dwa opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano prac pełnotekstowych opisujących badania efektywności praktycznej.

Ocenę jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych, przeprowadzono dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: KEYNOTE-048 i EXTREME. Oba badania zostały ocenione jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego. Obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia: zarówno badaczy i badanych, jak również oceny efektów. Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu nie ma to co prawda żadnego wpływu na wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, w obu badaniach, tj. OS i dodatkowo PFS w badaniu KEYNOTE-048. Dodatkowo, w badaniu KEYNOTE-048 badacze, uczestnicy i przedstawiciele sponsora zostali zamaskowani w odniesieniu do wyniku PD-L1 (część wyników stratyfikowano ze względu na status PD-L1).

W toku analizy uzyskano następujące wyniki.

Skuteczność - monoterapia

Pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

- **przeżycie całkowite (OS)** - istotny statystycznie wynik na korzyść pembrolizumabu, wskazujący na redukcję ryzyka o 26% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią (mediana miesięcy: 12,3 vs 10,3);
- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (mediana miesięcy: 3,2 vs 5,0);
- **czas trwania odpowiedzi (DoR)** - w grupie pembrolizumabu obserwowano o 18,9 m-ca dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi niż w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (23,4 vs 4,5 miesięcy);
- **odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS):**
 - w 12. miesiącu: w grupie pembrolizumabu odnotowano o 1,3 razy większą szansę przeżycia niż w grupie komparatora, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (49,8% vs 43,9% pacjentów);
 - w 24. miesiącu: odnotowano istotną statystycznie niemal dwukrotnie większą szansę przeżycia w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (28,8% vs 16,9% pacjentów);
- **odsetek pacjentów z odpowiedzią na podstawie danych dla czasu trwania odpowiedzi (DoR):**
 - w 12. miesiącu: odnotowano istotną statystycznie ponad 11-krotnie większą szansę odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (69,4% vs 16,9% pacjentów);
 - w 24. miesiącu: odnotowano istotną statystycznie ponad 6,5-krotnie większą szansę odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (51,0% vs 13,5% pacjentów).

Pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia (porównanie pośrednie)

- **przeżycie całkowite (OS)** - odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść pembrolizumabu wskazujący na redukcję ryzyka zgonu o 41% w odniesieniu do chemioterapii;
- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** - odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść pembrolizumabu wskazujący na redukcję ryzyka wystąpienia progresji o 37% w odniesieniu do chemioterapii.

Skuteczność - terapia skojarzona

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

- **przeżycie całkowite (OS)** - istotny statystycznie wynik na korzyść pembrolizumabu, wskazujący na redukcję ryzyka o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią (mediana: 13,6 vs 10,4 miesięcy);

- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (mediana 5,0 miesięcy w obu grupach);
- **czas trwania odpowiedzi (DoR)** - w grupie pembrolizumabu obserwowano o 2,4 m-ca dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi niż w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (6,7 vs 4,3 miesięcy);
- **odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS):**
 - w 12. miesiącu: odnotowano istotną statystycznie ponad 1,5-krotnie większą szansę przeżycia w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (55,0% vs 43,8% pacjentów);
 - odnotowano istotną statystycznie ponad dwukrotnie większą szansę przeżycia w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (31,0% vs 17,0% pacjentów);
- **odsetek pacjentów z odpowiedzią na podstawie danych dla czasu trwania odpowiedzi (DoR):**
 - w 12. miesiącu: odnotowano istotną statystycznie ponad 2,5-krotnie większą szansę odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (33,0% vs 15,5% pacjentów);
 - w 24. miesiącu: odnotowano istotną statystycznie niemal 3-krotnie większą szansę odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w odniesieniu do grupy komparatora (23,9% vs 9,5% pacjentów).

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia (porównanie pośrednie)

- **przeżycie całkowite (OS)** - odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wskazujący na redukcję ryzyka zgonu o 48% w odniesieniu do chemioterapii;
- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** - odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wskazujący na redukcję ryzyka wystąpienia progresji o 56% w odniesieniu do chemioterapii.

Profil bezpieczeństwa

Pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

- w przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były:
 - zmęczenie - 27,7% (vs 35,5% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
 - niedokrwistość - 20,7% (vs 46,7% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
 - zaparcia - 19,7% (vs 31,1% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);

- najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3.-5. była:
 - niedokrwistość - 4,7% (vs 17,1% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
- pembrolizumab stosowany w monoterapii wiązał się z większym ryzykiem niedoczynności tarczycy niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, natomiast cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia 20 zdarzeń niepożądanych (np. biegunka: 15,3% vs 34,5%; zapalenie żołądka: 3,0% vs 28,2%; zapalenie błony śluzowej: 4,3% vs 28,2%).

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

- w przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były:
 - niedokrwistość - 58,3% (vs 46,7% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
 - nudności - 51,1% (vs 51,2% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3.-5. były:
 - niedokrwistość - 25,4% (vs 17,1% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
 - neutropenia - 17,8% (vs 21,3% w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią);
- pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wykazywał porównywalny profil bezpieczeństwa do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Ze względu na heterogeniczność badań, nie przeprowadzono porównania pośredniego w zakresie analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia

- pod względem wyników kwestionariusza **EORTC QLQ-C30** (sumaryczny wynik dla punktów 29 i 30) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem (stosowanym zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z chemioterapią) a cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią; ze względu na brak adekwatnych danych w badaniu EXTREME, porównanie pośrednie z chemioterapią nie było możliwe.

Na stronie internetowej ASCO⁵ zidentyfikowano wyniki z datą odcięcia około 25 miesięcy po zrandomizowaniu ostatniego pacjenta. Wykazano w nich, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji z CPS ≥ 1 skutkowało medianą całkowitego przeżycia (OS) równą 13,6 miesiąca w porównaniu z 10,4 miesiąca w grupie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (HR=0,65; 95% CI: 0,53-0,80; p <0,0001). Współczynnik ryzyka

⁵ <https://ascopost.com/News/60093>

(HR) dla przeżycia bez progresji (PFS) 0,84 (95% CI: 0,69-1,02) dla populacji z CPS $\geq$ 1. Nie podano danych dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

6.2.1 Ograniczenia analizy

- Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie RCT dotyczące pembrolizumabu stosowanego w analizowanej populacji, jednak badanie przeprowadzono na stosunkowo licznej próbie pacjentów, a jego metodyka została szczegółowo opisana i była poprawna.
- Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego pembrolizumab z chemioterapią. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.
- Nie zidentyfikowano żadnych opracowań z zakresu efektywności praktycznej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu i populacji, jednak fakt ten nie dziwi w obliczu tego, iż jest to nowe wskazanie.
- Nie zidentyfikowano badań ani wyników, które przedstawiałyby efektywność lub bezpieczeństwo leczenia w rozróżnieniu na subpopulacje w zależności od lokalizacji nowotworu, co umożliwiłoby dokładne odwzorowanie wnioskowanych populacji (tj. jama ustna i ustna część gardła w przypadku porównania z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią oraz pozostałe lokalizacje nowotworu w przypadku porównania z samą chemioterapią).

6.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Oba zidentyfikowane badania RCT, tj. KEYNOTE-048 i EXTREME oceniono w skali Cochrane na niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie punktacji w przypadku obu badań wynikało z braku zaślepienia - zarówno badaczy i badanych, jak i oceny efektów. Należy mieć jednocześnie na uwadze, że brak zaślepienia nie ma wpływu na twarde punkty końcowe, stanowiące pierwszorzędowe punkty końcowe w obu badaniach, tj. przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji.
- W badaniu KEYNOTE-048 przedstawiono dane dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z PD-L1 CPS wynoszącym co najmniej 1, natomiast w przypadku badania EXTREME przedstawiono wyłącznie dane dla całej populacji, bez wyróżniania poziomu PD-L1.

6.3 Wyniki innych analiz

W przypadku wielu organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych ocena pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu jest w toku [NICE 2020, NCPE 2020, PHARMAC 2020, CADTH 2020]. Zidentyfikowano raporty trzech organizacji: szkockiej Scottish Medicines Consortium (SMC), francuskiej Haute Autorite de Sante (HAS) oraz niemieckiej

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wszystkie raporty pochodzą z 2020 roku. Szczegółowe dane dotyczące raportów i ich uzasadnienia pod względem aspektów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 48. Raporty dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Opinia	Uzasadnienie kliniczne
SMC, 2020	pozytywna warunkowo	Pembrolizumab został zaakceptowany przez SMC do stosowania w założonym wskazaniu pod warunkiem ograniczenia czasu trwania terapii do 2 lat. Pembrolizumab jest pierwszym inhibitorem PD-1 zarejestrowanym w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego lub nieoperacyjnego nawracającego HNSCC. Eksperti kliniczni, z którymi konsultowano się uznali, że pembrolizumab zaspokaja niezaspokojoną potrzebę w tym obszarze terapeutycznym, a mianowicie poprawia całkowite przeżycie. Pembrolizumab spełnia kryteria terapii końca życia SMC. Badanie KEYNOTE-048 wykazało istotnie dłuższą medianę całkowitego przeżycia pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (platyna i fluorouracyl) w porównaniu z cetuksymabem i chemioterapią (platyna i fluorouracyl) u pacjentów z nieleczonym uprzednio przerzutowym lub nawrotowym HNSCC i PD-L1CPS$\geq$1. Lepsze wyniki w zakresie całkowitego przeżycia nie zostały poparte wynikami w zakresie PFS ani obiektywnego odsetka odpowiedzi (ORR) w przypadku porównania pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z cetuksymabem i chemioterapią. Odwrotnie, w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem, wyniki w zakresie PFS i ORR faworyzowały cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią. EMA uznała, że u pacjentów, u których choroba wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS $\geq$ 1, równowaga/ryzyko pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią platyną i fluorouracylem były korzystne, ponieważ korzyści w zakresie przeżycia przewyższały ryzyko w tej populacji, którą cechują złe rokowania.
HAS, 2020	pozytywna	Pembrolizumab został zaopiniowany przez HAS jako lek zapewniający poprawę w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego lub nieoperacyjnego nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u dorosłych, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS $\geq$ 1, w porównaniu z protokołem EXTREME.

Organizacja, rok	Opinia	Uzasadnienie kliniczne
		KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego lub nieoperacyjnego, nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u osób dorosłych, u których występuje ekspresja PD-L1 z CPS ≥ 1 . Jego przewagę w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią wykazano w porównaniu z akceptowalnym lekiem porównawczym (cetuksymab; protokół badania EXTREME) pod względem przeżycia całkowitego u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których występuje ekspresja PD-L1 z CPS ≥ 1 , ale nie wykazano wpływu na przeżycie wolne od progresji. Chociaż badanie KEYNOTE-048 testowało skuteczność w subpopulacji CPS ≥ 20 , z wynikami dostępnymi w tej podgrupie - uzupełniając wyniki dostępne w populacji CPS ≥ 1 - Komitet uważa, że próg 20 nie powinien być stosowany w praktyce klinicznej aby określić, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, zgodnie z jego charakterystyką. W związku z tym Komitet proponuje, aby wybór leczenia pomiędzy KEYTRUDA (pembrolizumabem) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z CPS ≥ 1 był dokonywany z uwzględnieniem: stanu ogólnego pacjenta, korzystniejszego profilu bezpieczeństwa monoterapii w porównaniu z kombinacją, stanu hiperprogresyjnego, z zagrażającą życiu masą guza, w szczególności zlokalizowaną w pobliżu dużych naczyń, co może kierować wyborem leku KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią lub monoterapią (opinia eksperta). Na koniec Komitet podkreśla, że nie są dostępne żadne dane dotyczące raka jamy nosowo-gardłowej, który był kryterium wykluczenia w badaniu KEYNOTE-048.
G-BA, 2020	pozytywna	Opinia dotyczy wyłącznie oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią platyną i 5-fluorouracylem (5-FU). Wyniki analizy oparto na badaniu KEYNOTE-048.

6.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi wskazuje na dużą siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 2 badania randomizowane (z czego jedno na użytek porównania pośredniego) i 2 opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej.

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące pembrolizumab (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią) z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano badania bezpośredniego porównującego pembrolizumab z samą chemioterapią, jednakże zidentyfikowano badanie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

W analizie zastosowano pierwszorzędowe punkty końcowe tj. OS, PFS, które są miarami rekomendowanymi przez EMA i FDA w chorobach nowotworowych. Brak zaślepienia pacjentów w przypadku oceny OS i PFS nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego.

Oba badania zostały ocenione wg skali Cochrane jako prace o wysokim ryzyku błędu systematycznego. Powodem do obniżenia punktacji był brak zaślepienia (zarówno pacjentów i badaczy, jak i oceny efektów), jednak w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych brak zaślepienia nie ma wpływu na uzyskane wyniki.

Brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań klinicznych - w toku przeglądu piśmiennictwa nie odnaleziono publikacji opisujących efektywność praktyczną. Prawdopodobnie uwarunkowane jest to faktem, że pembrolizumab został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w 2019 roku. Do analizy włączono dwa opracowania wtórne. Wyniki pochodzące z tych opracowań są zbliżone do wyników niniejszej analizy.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 49. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią											
OS											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	257	255	HR=0,74 (95% CI: 0,61; 0,90)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
DoR											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	257	255	b.d.	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 12 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	128/257	112/255	OR=1,27 (95% CI: 0,89; 1,79)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 24 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	74/257	43/255	OR=1,99 (95% CI: 1,30; 3,05)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 12 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	34/49	15/89	OR=11,18 (95% CI: 4,91; 25,46)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 24 m-ce											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	25/49	12/89	OR=6,68 (95% CI: 2,92; 15,28)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią											
OS											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	243	235	HR=0,65 (95% CI: 0,53; 0,80)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
DoR											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	243	235	b.d.	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 12 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	133/242	103/235	OR=1,56 (95% CI: 1,09; 2,24)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z OS 24 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	75/242	40/235	OR=2,19 (95% CI: 1,42; 3,39)	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 12 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	29/88	13/84	OR=2,68 (95% CI: 1,28; 5,62)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕
% pacjentów z odpowiedzią 24 m-cy											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	21/88	8/84	OR=2,98 (95% CI: 1,24; 7,16)	Istotna (5)	⊕⊕⊕⊕
Pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia (porównanie pośrednie)											
OS											
2 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	257	220	HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,79)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia (porównanie pośrednie)											
OS											
2 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	243	220	HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,70)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

7 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie pembrolizumabu (produkt Keytruda) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Pembrolizumab, stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią powodował istotne wydłużenie przeżycia całkowitego względem zarówno cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią, jak i samej chemioterapii, charakteryzował się też znacznie dłuższym czasem trwania odpowiedzi oraz istotnie większymi odsetkami pacjentów z odpowiedzią. Pembrolizumab w monoterapii charakteryzował się znacznie mniejszymi odsetkami zdarzeń niepożądanych względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, natomiast pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią miał zbliżony profil bezpieczeństwa do cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	310 918
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	55 499
#3	Head [tw]	363 040
#4	Neck [tw]	257 840
#5	#3 OR #4	499 597
#6	Neoplasm [tw]	727 309
#7	Neoplasms [tw]	2 699 639
#8	Cancer [tw]	1 765 559
#9	Carcinoma [tw]	837 360
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3 438 699
#11	#5 AND #10	126 401
#12	SCCHN [tw]	1581
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	355 412
#14	pembrolizumab [Supplementary Concept]	1874
#15	pembrolizumab [tw]	4394
#16	SCH-900475 [tw]	2
#17	Keytruda [tw]	82
#18	MK-3475 [tw]	49
#19	lambrolizumab [tw]	23
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4419
#21	"Cetuximab"[Mesh]	4529
#22	cetuximab [tw]	7412
#23	Erbitux [tw]	343
#24	C225 [tw]	340
#25	IMC*C225 [tw]	0
#26	MAb C225 [tw]	20
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	7574
#28	metasta* [tw]	582 906
#29	recurren* [tw]	691 983
#30	r/m [tw]	6261
#31	#28 OR #29 OR #30	1 179 924
#32	randomized controlled trial [pt]	515 105
#33	controlled clinical trial [pt]	604 108

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#34	randomized [tiab]	534 844
#35	placebo [tiab]	216 954
#36	clinical trials as topic [mesh: noexp]	346 513
#37	randomly [tiab]	342 041
#38	trial [ti]	225 217
#39	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	1 400 242
#40	animals [mh] NOT humans [mh]	4 739 369
#41	#39 NOT #40	1 295 353
#42	#20 OR #27	11 910
#43	#13 AND #31 AND #42	967
#44	#43 AND #41	265

Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	5755
#2	Head and Neck Neoplasms	2959
#3	Head	31 760
#4	Neck	26 607
#5	Neoplasm	25 424
#6	Neoplasms	66 649
#7	Cancer	178 587
#8	Carcinoma	40 083
#9	#3 OR #4	44 347
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8	198 525
#11	SCCHN	543
#12	#9 AND #10	10 884
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	13 876
#14	pembrolizumab	1455
#15	SCH-900475	3
#16	Keytruda	78
#17	MK-3475	294
#18	lambrolizumab	7
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1461
#20	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	581
#21	cetuximab	2239
#22	Erbitux	232
#23	C225	44

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	IMC C225	5
#25	IMC-C225	5
#26	MAb C225	4
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2261
#28	metasta*	42 014
#29	recurren*	72 151
#30	#28 OR #29	104 684
#31	#19 OR #27	3674
#32	#13 AND #30 AND #31	525

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	333 296
#2	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	29 217
#3	'pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab'	17 058
#4	'metastasis'	732 895
#5	recurrent	554 879
#6	#4 OR #5	1 251 427
#7	#2 OR #3	45 392
#8	#1 AND #6 AND #7	3094
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase]/lim	263

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	310 918
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	55 499
#3	Head [tw]	363 040
#4	Neck [tw]	257 840
#5	#3 OR #4	499 597
#6	Neoplasm [tw]	727 309
#7	Neoplasms [tw]	2 699 639
#8	Cancer [tw]	1 765 559

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	Carcinoma [tw]	837 360
#10	OR #6 OR #7 OR #8 OR #7	3 438 699
#11	#5 AND #10	126 401
#12	SCCHN [tw]	1581
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	355 412
#14	pembrolizumab [Supplementary Concept]	1874
#15	pembrolizumab [tw]	4394
#16	SCH-900475 [tw]	2
#17	Keytruda [tw]	82
#18	MK-3475 [tw]	49
#19	lambrolizumab [tw]	23
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4419
#21	"Cetuximab"[Mesh]	4529
#22	cetuximab [tw]	7412
#23	Erbitux [tw]	343
#24	C225 [tw]	340
#25	IMC*C225 [tw]	0
#26	MAb C225 [tw]	20
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	7574
#28	metasta* [tw]	582 906
#29	recurren* [tw]	691 983
#30	r/m [tw]	6261
#31	#28 OR #29 OR #30	1 179 924
#32	real world [tw]	43 433
#33	practic* [tw]	1 446 826
#34	effectiveness [tw]	462 745
#35	retrospective [tw]	1 014 145
#36	#32 OR #33 OR #34 OR #35	2 785 285
#37	#20 OR #27	11 910
#38	#13 AND #31 AND #36 AND #37	238

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	5755
#2	Head and Neck Neoplasms	2959
#3	Head	31 760
#4	Neck	26 607

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Neoplasm	25 424
#6	Neoplasms	66 649
#7	Cancer	178 587
#8	Carcinoma	40 083
#9	#3 OR #4	44 347
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8	198 525
#11	SCCHN	543
#12	#9 AND #10	10 884
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	13 876
#14	pembrolizumab	1455
#15	SCH-900475	3
#16	Keytruda	78
#17	MK-3475	294
#18	lambrolizumab	7
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1461
#20	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	581
#21	cetuximab	2239
#22	Erbitux	232
#23	C225	44
#24	IMC C225	5
#25	IMC-C225	5
#26	MAb C225	4
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2261
#28	metasta*	42 014
#29	recurren*	72 151
#30	#28 OR #29	104 684
#31	#19 OR #27	3674
#32	#13 AND #30 AND #31	525

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	333 296
#2	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	29 217
#3	'pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab'	17 058
#4	'metastasis'	732 895
#5	recurrent	554 879
#6	#4 OR #5	1 251 427
#7	#2 OR #3	45 392

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	#1 AND #6 AND #7	3094
#9	#8 AND 'retrospective study' /de	393
#10	real AND world	102 427
#11	practical	309 699
#12	effectiveness	865 939
#13	#10 OR #11 OR #12	1 245 758
#14	#9 OR #13	1 245 417
#15	#8 AND #14	643
#16	#15 AND [embase]/lim	635

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 56. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	310 918
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	55 499
#3	Head [tw]	363 040
#4	Neck [tw]	257 840
#5	#3 OR #4	499 597
#6	Neoplasm [tw]	727 309
#7	Neoplasms [tw]	2 699 639
#8	Cancer [tw]	1 765 559
#9	Carcinoma [tw]	837 360
#10	OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 438 699
#11	#5 AND #10	126 401
#12	SCCHN [tw]	1581
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	355 412
#14	pembrolizumab [Supplementary Concept]	1874
#15	pembrolizumab [tw]	4394
#16	SCH-900475 [tw]	2
#17	Keytruda [tw]	82
#18	MK-3475 [tw]	49
#19	lambrolizumab [tw]	23
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4419
#21	"Cetuximab"[Mesh]	4529
#22	cetuximab [tw]	7412
#23	Erbitux [tw]	343
#24	C225 [tw]	340

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#25	IMC*C225 [tw]	0
#26	MAB C225 [tw]	20
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	7574
#28	metasta* [tw]	582 906
#29	recurren* [tw]	691 983
#30	r/m [tw]	6261
#31	#28 OR #29 OR #30	1 179 924
#32	#20 OR #27	11 910
#33	#13 AND #31 AND #32	967
#34	#33 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	32

Tab. 57. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	5755
#2	Head and Neck Neoplasms	2959
#3	Head	31 760
#4	Neck	26 607
#5	Neoplasm	25 424
#6	Neoplasms	66 649
#7	Cancer	178 587
#8	Carcinoma	40 083
#9	#3 OR #4	44 347
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8	198 525
#11	SCCHN	543
#12	#9 AND #10	10 884
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	13 876
#14	pembrolizumab	1455
#15	SCH-900475	3
#16	Keytruda	78
#17	MK-3475	294
#18	lambrolizumab	7
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1461
#20	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	581
#21	cetuximab	2239
#22	Erbitux	232
#23	C225	44

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	IMC C225	5
#25	IMC-C225	5
#26	MAb C225	4
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2261
#28	metasta*	42 014
#29	recurren*	72 151
#30	#28 OR #29	104 684
#31	#19 OR #27	3674
#32	#13 AND #30 AND #31	525

Tab. 58. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 29.09.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	333 296
#2	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	29 217
#3	'pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab'	17 058
#4	'metastasis'	732 895
#5	recurrent	554 879
#6	#4 OR #5	1 251 427
#7	#2 OR #3	45 392
#8	#1 AND #6 AND #7	3094
#9	#8 AND 'systematic review'/de AND [embase]/lim	75

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

Pembrolizumab vs cetuksymab

KEYNOTE-048

główna publikacja

Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Epub 2019 Nov 1. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564. PMID: 31679945.

doniesienia konferencyjne

Ngamphaiboon N, Tanaka K, Hong R-L, Wan Ishak WZ, Yen C-J, Sriuranpong V, Takahashi S, Srimuninnimit V, Yeh S-P, Oridate N et al. Phase III KEYNOTE-048 study of first-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: asia vs non-Asia subgroup analysis. *Annals of oncology*; 2019; 30; ix97.

Tahara M, Hong R-L, Wan Ishak WZ, Yen C-J, Sriuranpong V, Takahashi S, Srimuninnimit V, Yeh S-P, Oridate N, Yang M-H et al. Phase III KEYNOTE-048 study of first-line (1L) pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): asia vs non-Asia subgroup (subgrp) analysis. *Annals of oncology*; 2019; 30; v461.

Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, Psyrri A, Baste N, Neupane PC, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WZW, Lin J, Gumuscu B, Swaby RF, Burtneß B. Pembrolizumab (P) or P + chemotherapy (C) versus EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Analysis of KEYNOTE-048 by disease state. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 6530-6530.

Cetuksymab vs placebo (na użytek porównania pośredniego)

EXTREME

główna publikacja

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and

neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.

dodatkowe publikacje

Mesía R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, Cupissol D, De raucourt D, Benasso M, Koralewski P, Delord J-P, Bokemeyer C, Curran D, Gross A, Vermorken JB. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology* (2010) 21:10 (1967-1973). Date of Publication: October 2010.

Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Oct;9(10):1421-8. doi: 10.1586/era.09.113. PMID: 19828002.

Opracowania wtórne

Lau 2020

Lau A, Yang WF, Li KY, Su YX. Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep;153:102984. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102984. Epub 2020 May 30. PMID: 32569853.

Ghanizada 2019

Ghanizada M, Jakobsen KK, Grønhøj C, von Buchwald C. The effects of checkpoint inhibition on head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncol*. 2019 Mar;90:67-73. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.018. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30846179.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 59. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cohen 2019	KEYNOTE-040	Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, Soria A, Machiels JP, Mach N, Mehra R, Burtneess B, Zhang P, Cheng J, Swaby RF, Harrington KJ; KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):132. PMID: 30509740.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Bossi 2017	B490	Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, Denaro N, Caponigro F, Airolidi M, Moro C, Vaccher E, Sponghini A, Caldara A, Rinaldi G, Ferrau F, Nolè F, Lo Vullo S, Tettamanzi F, Hollander L, Licitra L. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(11):2820-2826. doi: 10.1093/annonc/mdx439. PMID: 28950305.	W obu badanych grupach podawano cetuksymab.
Vermorken 2014	EXTREME	Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, Peyrade F, Beier F, de Blas B, Celik I, Licitra L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. Ann Oncol. 2014 Apr;25(4):801-807. doi: 10.1093/annonc/mdt574. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24577117; PMCID: PMC3969553.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.

Licitra 2011	EXTREME	Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenár É, Hitt R, Erfán J, Rottey S, Kawecki A, Zabolotnyy D, Benasso M, Störkel S, Senger S, Stroh C, Vermorken JB. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. <i>Ann Oncol.</i> 2011 May;22(5):1078-1087. doi: 10.1093/annonc/mdq588. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21048039; PMCID: PMC3082162.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Vermorken 2014	EXTREME	Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Knierim L, Schulten J, Mesia R. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. <i>Journal of clinical oncology.</i> 2014; 32; 15 SUPPL. 1.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Cohen 2015	KEYNOTE-040	Cohen EEW, Machiels J-PH, Harrington KJ, Burtneess B, Shin SW, Gause CK, Swift AM, Brown H, Perrone AM, Cheng JD et al. KEYNOTE-040: a phase III randomized trial of pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. <i>Journal of clinical oncology;</i> 2015; 33; 15 SUPPL. 1.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Vermorken 2006	EXTREME	Vermorken JB, Mesia R, Vega-Villegas ME, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Zabolotnyy D, Erfan J, Amellal N. Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R&M SCCHN) (EXTREME) SO: Proceedings of the society of clinical oncology (ASCO) 42nd annual meeting, atlanta, georgia, 2-6 june 2006. <i>Journal of clinical oncology.</i> 2006; 24; 18S; Abstract No: 5537.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Herrero 2009	EXTREME	Herrero FR, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Peyrade F, Vynnychenko I, Curran D, Kisker O Gross A, Vermorken J. Cetuximab plus platinum-based therapy firstline in patients with recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a quality of life (QOL) analysis of the extreme trial. <i>Annals of oncology;</i> 2009; 19; Supplement 8; 219.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.

Vermorken 2009	EXTREME	Vermorken JB, Mesia R, Remenar E, Erfan J, Zabolotnyy D, Benasso M, Koralewski P, Gross A, Stroh C, Bokemeyer C. Predictors of efficacy in the extreme study: cetuximab plus platinum-based therapy first-line in patients with recurrent and/or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). <i>Annals of oncology</i> ; 2009; 19; Suppl 8; 217.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Vermorken 2008	EXTREME	Vermorken JB, Mesia R, Remenar E, Erfan J, Zabolotnyy D, Benasso M, Koralewski P, Gross A, Stroh C, Bokemeyer C. Predictors of efficacy in the extreme study: cetuximab plus platinum-based therapy first-line in patients with recurrent and/or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). <i>Annals of oncology</i> ; 2008; 19; Supplement 8; 217.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Herrero 2008	EXTREME	Herrero FR, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Peyrade F, Vynnychenko I, Curran D, Kisker O, Gross A, Vermorken J. Cetuximab plus platinum-based therapy firstline in patients with recurrent/metastatic (r/m) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a quality of life (QoL) analysis of the EXTREME trial. <i>Annals of oncology</i> ; 2008; 19; Supplement 8; 219.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Vermorken 2007	EXTREME	Vermorken JB, Hitt R, Geoffrois L, Erfan J, Kawecki A, Zabolotnyy D. Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and/or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): efficacy and safety results of a randomized phase III trial (Extreme). <i>EJC supplements</i> ; 2007; 5; 4; 5501.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania EXTREME, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Soulieres 2018	KEYNOTE-040	Soulieres D, Cohen E, Tournau CL, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, Soria A, Machiels J-P, Mach N, Mehra R et al. Updated survival results of the KEYNOTE-040 study of pembrolizumab vs standard-of-care chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. <i>Cancer research</i> . 2018; 78; 13.v	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Le Tourneau 2018	KEYNOTE-040	Le Tourneau C, Cohen EEW, Harrington KJ, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, Soria A, Machiels J-P, Mach N, Mehra R et al. Pembrolizumab for recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): post hoc analyses of treatment options from the phase III KEYNOTE-040 trial. <i>Annals of oncology</i> ; 2018; 29; viii373-viii374.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.

Harrington 2019	KEYNOTE-040	Harrington KJ, Cohen EEW, Soulieres D, Dinis J, Licitra LF, Ahn M-J, Soria A, Machiels J-PH, Mach N, Mehra R et al. Pembrolizumab (pembro) for recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): post hoc analyses of phase 3 KEYNOTE-040 prior radiation treatment (RT) and disease state. Journal of clinical oncology; 2019; 37.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Cohen 2017	KEYNOTE-040	Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, Soria A, Machiels J-P, Mach N, Mehra R et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): phase 3 KEYNOTE-040 trial. Annals of oncology; 2017; 28; v628.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Harrington 2015		Harrington K, Machiels J-P, Shin SW, Cohen E, Burtneess B, Gause C, Swift A, Swaby R, Le Tourneau C. Pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: methodology of phase 3 randomized trial. Annals of oncology; 2015; 26; viii5.	Protokół metodologiczny badania.
Burtneess 2018	KEYNOTE-048	Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, De Castro G, Psyrri A, Baste, Rotllan N, Neupane PC, Bratland A et al. KEYNOTE-048: phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Annals of oncology; 2018; 29; viii729.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania KEYNOTE-048, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Rischin 2019	KEYNOTE-048	Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, De Castro G, Psyrri A, Baste N, Neupane PC, Bratland A et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Journal of clinical oncology; 2019; 37.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania KEYNOTE-048, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Cohen 2015	KEYNOTE-040	Cohen EEW, Machiels JPH, Harrington KJ, Burtneess B, Shin SW, Gause CK. KEYNOTE-040: a phase III randomized trial of pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Journal of clinical oncology. 2015; 33; 15; 1.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Machiels 2015		Machiels JP, Shin SW, Cohen E, Harrington K, Burtneess B, Gause C. Pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: methodology of phase 3 randomized trial. Annals of oncology; 2015; 26; 101-102.	Protokół metodologiczny badania.

Harrington 2015		Harrington K, Machiels JP, Shin SW, Cohen E, Burtneß B, Gause C. Pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: methodology of phase 3 randomized trial. <i>Annals of oncology</i> ; 2015; 26; 5-6.	
Guo 2018	CHANGE-2	Guo Y, Luo Y, Zhang Q, Huang X, Li Z, Shen L, Feng J, Sun Y, Yang K, Ge M-H et al. First-line cetuximab plus cisplatin and fluorouracil vs cisplatin and fluorouracil in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized, phase III CHANGE-2 trial. <i>Annals of oncology</i> ; 2018; 29; ix176.	Protokół metodologiczny badania.
Takahashi 2019	KEYNOTE-048	Takahashi S. Japanese Subgroup Analysis of KEYNOTE-048: ph3 Study of 1L Pembrolizumab for R/M Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. <i>Annals of oncology</i> ; 2019; 30; vi82-vi83.	Publikacja do uwzględnionego w analizie badania KEYNOTE-048, która nie wnosi dodatkowych danych ponad te zawarte w głównej publikacji.
Le Tourneau 2018	KEYNOTE-040	Le Tourneau C. Pembrolizumab for recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): post hoc analyses of treatment options from the phase III KEYNOTE-040 trial. <i>Annals of oncology: official journal of the European society for medical oncology</i> ; 2018; 29; viii373-viii374.	Publikacja do badania KEYNOTE-040, które dotyczy kolejnej linii leczenia.
Pang 2019		Pang F, Zhao L, Xue Y, Long X, Zhang Y. Effects of Cetuximab Combined with Cisplatin Chemotherapy on Patients with Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. <i>Anti-tumor pharmacy</i> . 2019; 9; 4; 612-615.	Artykuł w języku chińskim.
Klinghammer 2019		Klinghammer. Cetuximab, fluorouracil and cisplatin with or without docetaxel for patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CeFCiD): an open-label phase II randomised trial (AIO/IAG-KHT trial 1108). 2019.	W obu badanych grupach podawano cetuksymab.
Bossi 2017b		Bossi P, Hollander LH, Miceli R, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, Merlano M, Caponigro F, Moro C, Vaccher E, Alabisio O, Caldara A, Russo A, Ferrau F, Nolè F, Licitra L. First line cetuximab and cisplatin with or without paclitaxel in recurrent /metastatic head and neck cancer: A randomized phase IIb trial. <i>Annals of Oncology</i> (2017) 28 Supplement 5 (v629). Date of Publication: 1 Sep 2017.	W obu badanych grupach podawano cetuksymab.

Bourhis 2006		Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, Humblet Y, Lopez-Pousa A, Hitt R, Villegas MEV, Duck L, Rosine D, Amellal N, Schueler A, Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2006) 24:18 (2866-2872). Date of Publication: 20 Jun 2006.	W obu badanych grupach podawano cetuksymab.
--------------	--	---	---

Badania efektywności praktycznej

Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bell 2020	Bell K, Bruno A, Stafkey D, Murty S, Ballas M. Real World Immuno-oncology Treatment Patterns and Outcomes in US Patients with Metastatic Head and Neck Cancer. <i>International journal of radiation oncology biology physics</i> ; 2020; 106; 5; 1161.	Publikacja stanowi abstrakt konferencyjny - nie zidentyfikowano pełnego tekstu publikacji.
Huang 2019	Huang H, Shenolikar R, Seal B, Tse J, Burudpakdee C. TP4 Real-world treatment patterns for patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma (MHNCC) treated with immuno-oncology (IO) therapy. <i>Value in Health</i> (2019) 22 Supplement 2 (S390). Date of Publication: 1 May 2019 ISPOR 2019: Rapid. Disruptive. Innovative: A New Era in HEOR.	Publikacja stanowi abstrakt konferencyjny - nie zidentyfikowano pełnego tekstu publikacji.
Huang 2018	Huang H, Shenolikar R, Seal B, Tse J, Burudpakdee C. Real-world treatment patterns for patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with immuno-oncology (IO) therapy. <i>Value in Health</i> (2018) 21 Supplement 1 (S49). Date of Publication: 1 May 2018.	Publikacja stanowi abstrakt konferencyjny - nie zidentyfikowano pełnego tekstu publikacji.
Kim 2020	Kim H, Kwon M, Kim B, Jung HA, Sun JM, Lee SH, Park K, Ahn MJ. Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: real-world data in Korea. <i>BMC Cancer</i> . 2020 Aug 5;20(1):727. doi: 10.1186/s12885-020-07214-4. PMID: 32758163; PMCID: PMC7405432.	Brak wyróżnionych subpopulacji oddzielnie dla pembrolizumabu i niwolumabu - wyniki przedstawione łącznie dla obu substancji.

Mehra 2020	Mehra R, Huang H, Seal B, Tse J, Shenolikar RA, Burudpakdee C. Real-world treatment patterns for patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with immuno-oncology therapy. <i>Head Neck</i> . 2020 Aug;42(8):2030-2038. doi: 10.1002/hed.26126. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32149458.	85% pacjentów miało wcześniej leczenie; brak danych w podziale na leki: niwolumab i pembrolizumab.
Abraham 2020	Abraham P, Kish JK, Korytowsky B, Radtchenko J, Singh P, Shaw J, Feinberg B. Real-world treatment patterns, cost of care and effectiveness of therapies for patients with squamous cell carcinoma of head and neck pre and post approval of immuno-oncology agents. <i>J Med Econ</i> . 2020 Feb;23(2):125-131. doi: 10.1080/13696998.2019.1676760. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31581922.	Niewłaściwa interwencja - brak danych dla pembrolizumabu.

Opracowania wtórne

Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Elaidi 2020	Elaidi R, Phan L, Borchellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, Vano Y. Comparative Efficacy of First-Line Immune-Based Combination Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel)</i> . 2020 Jun 24;12(6):1673. doi: 10.3390/cancers12061673. PMID: 32599839; PMCID: PMC7352474.	Publikacja stanowi abstrakt konferencyjny - nie zidentyfikowano pełnego tekstu publikacji.
Hahn 2019	Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, Wang X, Pal SK, Wallis CJD. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2019 Nov;2(6):708-715. doi: 10.1016/j.euo.2019.09.002. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31588018.	Brak badań dot. analizowanej interwencji.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 62. 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
NCT02358031	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048)	Pembrolizumab + chemioterapia oparta na platynie	Cetuksymab + chemioterapia oparta na platynie	Tak	Burtress 2020	Aktywne, nie rekrutuje

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 63. 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-3475-048	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/ Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.	Pembrolizumab + chemioterapia oparta na platynie	Cetuksymab + chemioterapia oparta na platynie	Nie	-	W toku

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

Tab. 64. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-048	
• Wiek ≥ 18 lat • Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nawracający lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi uznany za nieuleczalny w leczeniu miejscowym; • Brak wcześniejszego leczenia systemowego w przypadku nawrotów lub przerzutów (z wyjątkiem terapii systemowej zakończonej > 6 miesięcy wcześniej, jeśli jest stosowana w ramach multimodalnego leczenia miejscowo zaawansowanej choroby); • Pierwotne lokalizacje guza w części ustnej gardła, jamy ustnej, części krtaniowej gardła lub krtani. Uczestnicy mogą nie mieć pierwotnego guza w nosogardzieli (jakiegokolwiek histologia); • Mierzalna choroba; • Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na poziomie 0 lub 1; • Odpowiednia funkcja narządu; • Możliwość dostarczenia tkanki do analizy biomarkerów PD-L1; preferowana jest nowo uzyskana biopsja (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania), ale dopuszczalna jest próbka archiwalna; • Wyniki z badania statusu wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w kierunku raka jamy ustnej i gardła; • Ujemny wynik testu ciążowego i stosowanie 2 metod antykoncepcji lub powstrzymanie się od aktywności heteroseksualnej w trakcie badania przez 180 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym;	• Choroba nadająca się do terapii miejscowej podawanej w celu wyleczenia; • Postępująca choroba w ciągu sześciu miesięcy od zakończenia planowanego leczenia systemowego lokoregionalnie zaawansowanego HNSCC; • Radioterapia (lub inna terapia niesystemowa) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; • Uczestnictwo w badaniu i otrzymywanie badanej terapii w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki badanego leku; • Oczekiwana długość życia < 3 miesięcy i/lub obecność szybko postępującej choroby; • Diagnoza niedoboru odporności lub przyjmowanie steroidoterapii ogólnoustrojowej lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku (fizjologiczne dawki kortykosteroidów mogą być zatwierdzone po konsultacji ze sponsorem); • Zdiagnozowany i/lub leczony dodatkowy nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczonego leczniczo raka podstawnomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry i/lub raka szyjki macicy i/lub piersi po resekcji in situ; • Przejście allogenicznego przeszczepu tkanki/narządu łitego; • Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; • Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego przebyta w ciągu ostatnich 2 lat; • Zapalenie płuc lub historia (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało sterydów;

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji, począwszy od pierwszej dawki badanego leku przez 180 dni po ostatniej dawce badanego leku w przypadku mężczyzn.	• Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego; • Znane zaburzenia psychiatryczne lub uzależniające, które zakłócałyby współpracę z wymogami badania; • Ciąża, karmienie piersią lub spodziewanie się poczęcia lub ojcostwa w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej do 180 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku; • Wcześniejsza terapia środkiem anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2 lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym Merck MK-3475; • Znana historia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); • Znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; • Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego rozpoczęcia przyjmowania badanego leku.
EXTREME	
• Wiek ≥ 18 lat • Histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony rak głowy i szyi nawracający lub z przerzutami; • Dyskwalifikacja do terapii miejscowej; • Obecność ≥ 1 zmiany patologicznej dwuwymiarowo mierzalnej w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym; • Sprawność ≥ 70 w skali Karnofsky'ego; • Dostateczne funkcjonowanie hematologiczne oraz nerek i wątroby; • Dostępność tkanki nowotworowej w celu analizy ekspresji EGFR; • Skuteczna antykoncepcja stosowana w przypadku istnienia ryzyka poczęcia; • Prawidłowa czynność układu krwiotwórczego określona poprzez: neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ i hemoglobina ≥ 9 g/dl;	• Zabieg chirurgiczny (z wyłączeniem wcześniejszej biopsji diagnostycznej) lub radioterapia odbyte w ciągu ostatnich 4 tygodni; • Chemioterapia systemowa (z wyjątkiem gdy była ona częścią wieloelementowego leczenia choroby w miejscowym zaawansowaniu oraz została zakończona wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania); • Rak nosogardła; • Stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych; • Aktywne zakażenie, w tym aktywna gruźlica lub zakażenie wirusem HIV; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 130 mmHg w warunkach spoczynkowych; • Ciąża lub karmienie piersią; • Stosowanie immunoterapii lub terapii hormonalnej w leczeniu nowotworów; • Klinicznie istotna choroba wieńcowa lub zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii lub niekontrolowanej niewydolności serca;

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Prawidłowa czynność wątroby określona poprzez: stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 2-krotnej wartości górnej granicy normy; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej ≤ 2-krotnej wartości górnej granicy normy; • Prawidłowa czynność nerek określona poprzez: klirens kreatyniny > 60 ml/min.	• Stan medyczny bądź psychiczny uniemożliwiający ukończenie badania, bądź wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; • Uzależnienie od leków (z wyjątkiem nadużywania alkoholu); • Uczulenie na jakąkolwiek substancję podawaną w ramach badania; • Uprzednie leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub innych inhibitorów transdukcji sygnału lub terapii celowanych EGFR; • Zdiagnozowany inny typ raka płaskonabłonkowego; • Dowody na zdiagnozowanie innego nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; • Stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w okresie 30 dni przed włączeniem do badania.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 65. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]		Pierwotne źródło nowotworu					Status choroby		
				0	1	Część ustna gardła [n (%)]	Część krtaniowa gardła [n (%)]	Krtani [n (%)]	Jama ustna [n (%)]	Inne [n (%)]	Przerzutowa	Nawracająca	Nowo zdiagnozowana, bez przerzutów
KEYNOTE-048	Pembrolizumab w monoterapii N = 301	62 (56-68)	250 (83)	118 (39)	183 (61)	113 (38)	38 (13)	74 (25)	82 (27)	—	216 (72)	82 (27)	3 (1)
	Cetuksymab + chemioterapia N = 300	61 (54-68)	261 (87)	117 (39)	183 (61)	114 (38)	39 (13)	61 (20)	91 (30)	—	203 (68)	94 (31)	3 (1)
	Pembrolizumab + chemioterapia N = 281	61 (55-68)	224 (80)	110 (39)	171 (61)	113 (40)	44 (16)	46 (16)	82 (29)	—	201 (72)	76 (27)*	4 (1)
	Cetuksymab + chemioterapia N = 278	61 (55-68)	242 (87)	108 (39)	170 (61)	107 (38)	36 (13)	56 (20)	84 (30)	—	187 (67)	88 (32)*	3 (1)
EXTREME	Cetuksymab + związki platyny + 5-fluorouracyl N = 222	56	197 (89)	b. d.	b. d.	80 (36)	28 (13)	59 (27)	46 (21)	9 (4)	104 (47)	118 (53)**	b. d.
	Związki platyny + 5-fluorouracyl N = 220	57	202 (92)	b. d.	b. d.	69 (31)	34 (15)	52 (24)	42 (19)	23 (10)	102 (46)	118 (54)**	b. d.

* obejmuje tylko pacjentów z lokalnie nawracającą chorobą i chorobą, która rozszerza się do węzłów chłonnych szyjnych; ** nawrót lokoregionalny; b. d. - brak danych

Tab. 66. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	p16 pozytywność w części ustnej gardła [n (%)]	Komórki nowotworowe z ekspresją PD-L1 [n (%)]		ekspresja PD-L1 z CPS		Wcześniejsza terapia [n (%)]		KPS [mediana (IQR)] i [≥80 n (%)]
			≥ 50%	< 50%	≥ 1	≥ 20	chemioterapia	radioterapia	
KEYNOTE-048	Pembrolizumab w monoterapii N = 301	63 (21)	67 (22)	234 (78)	257 (85)	133 (44)	b. d.	b. d.	b. d.
	Cetuksymab + chemioterapia N = 300	67 (22)	66 (22)	234 (78)	255 (85)	122 (41)	b. d.	b. d.	b. d.
	Pembrolizumab + chemioterapia N = 281	60 (21)	66 (23)	215 (77)	242 (86)	126 (45)	b. d.	b. d.	b. d.
	Cetuksymab + chemioterapia N = 278	61 (22)	62 (22)	216 (78)	235 (85)	110 (40)	b. d.	b. d.	b. d.
EXTREME	Cetuksymab + związki platyny + 5-fluorouracyl N = 222	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	90 (41)	189 (85)	80 (80-90)
	Związki platyny + 5-fluorouracyl N = 220	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	80 (36)	190 (86)	195 (88)

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania 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 przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
KEYNOTE-048	Pembrolizumab w monoterapii	301	300	301	300	269	212 (79)	b.d.	34 (13)	3 (1)	10 (4)	1 (0)	9 (3)
	Cetuksymab + chemioterapia	300	287	300	287	278	201 (72)	b.d.	45 (16)	2 (1)	18 (6)	1 (0)	11 (4)
	Pembrolizumab + chemioterapia	281	278	281	276	249	178 (63)	b.d.	44 (16)	2 (1)	13 (5)	-	12 (4)
	Cetuksymab + chemioterapia	300	266	278	287	259	186 (62)	b.d.	44 (15)	2 (1)	17 (6)	1 (0)	9 (3)
EXTREME	Cetuksymab + związki platyny + 5-fluorouracyl	222	219	222	219	215	126 (57)	b.d.	26 (12)	30 (14)	3 (1)	2 (1)	28 (13)
	Związki platyny + 5-fluorouracyl	220	215	220	215	219	139 (63)	b.d.	16 (7)	30 (14)	7 (3)	1 (0)	26 (12)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 68. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-048. Zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-048. Zdefiniowany jako czas od randomizacji do radiograficznie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze).
Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR, ang. <i>objective response rate</i>)	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-048. Zdefiniowany jako radiograficznie potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź).
Odsetek pacjentów bez progresji	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-048. Oceniany w 6. i 12. miesiącu badania.
Czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. <i>duration of response</i>)	Dodatkowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-048. Zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do radiograficznie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze).
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Jakiegokolwiek stopnia oraz powyżej 3. stopnia.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 69. Metodyka badań.

	Pembrolizumab + chemioterapia vs Cetuksymab + chemioterapia	Cetuksymab + związki platyny + 5-fluorouracyl vs związki platyny + 5-fluorouracyl
Badanie	KEYNOTE-048	EXTREME
Metoda badania	Randomizowane, niezaślepię, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, kontrolowane aktywnie, niezaślepię, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	200 ośrodków w 37 krajach	81 ośrodków w Europie
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	882/882/863 porównanie z pembrolizumabem w monoterapii 860/860/841 porównanie z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią	442/442/434
Czas obserwacji	Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 13,0 miesiące (6,4-21,5) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesiące (6, 6-18,1) w grupie cetuksymabu z chemioterapią w drugiej analizie tymczasowej. W analizie końcowej mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 miesiące (6,4-26,6) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesiące (6,6-19,7) w grupie cetuksymabu z chemioterapią.	Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wyniosła 19,1 miesiące, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię – 18,2 miesiące. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (ang. data cut-off point), tj. 12 marca 2007, minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesiące, zaś maksymalny 26,0 miesiące.
Populacja	Pacjenci z nieleczonym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, którego nie można go było wyleczyć miejscową terapią	Pacjenci z nieleczonym, histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi
Porównywane interwencje	Pembrolizumab (200 mg); Cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m ² , następnie 250 mg/m ² tygodniowo) Pacjenci otrzymywali również karboplatinę (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m ²) lub cisplatinę (100 mg/m ²) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli. Wszystkie terapie podawano dożylnie.	Cetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m ² w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m ² w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + cisplatyna (100 mg/m ² , 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² przez 4 dni) co 3 tygodnie; Cisplatyna (100 mg/m ² , 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² przez 4 dni) co 3 tygodnie. Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci w grupie cetuksymabu, u których choroba była co najmniej stabilna, otrzymywali następnie cetuksymab w monoterapii, pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymywali żadnego aktywnego leczenia.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Merck KGaA
Analiza ITT	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Interwencja vs komparator							
KEYNOTE-048	niskie [^]	niskie [^]	wysokie ^{^^}	wysokie ^{^^}	niskie ^{^^^}	niskie	wysokie
Komparator vs placebo							
EXTREME	niskie [*]	niskie [*]	wysokie ^{**}	wysokie ^{**}	niskie ^{***}	niskie	wysokie

[^] Randomizację przeprowadzono przy użyciu skomputeryzowanego generatora listy losowej i była ona przeprowadzona centralnie.

^{^^} Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. OS i PFS. Badacze, uczestnicy i przedstawiciele sponsora zostali zamaskowani w odniesieniu do wyniku PD-L1 (część wyników stratyfikowano ze względu na status PD-L1).

^{^^^} Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami (89% vs 86%). Przyczyny nieukończenia badania były zbilansowane pomiędzy analizowanymi grupami zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym.

^{*} Randomizację przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz permutowanych bloków.

^{**} Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. OS.

^{***} Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji pacjentów ITT (wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do badanych grup), natomiast analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Główną przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby. Stwierdzono identyczną liczbę zgonów w obu grupach. Pozostałe wymienione powody przerwania udziału w badaniu są zbliżone w obu grupach zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 71. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Lau 2020	Ghanizada 2019
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencję, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie.	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Lau 2020	Ghanizada 2019
w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania		
Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Tak
Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak	Tak
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Częściowo tak	Częściowo tak
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Lau 2020	Ghanizada 2019
braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak zgon). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.		
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie
Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy

Ocena jakości badań wtórnych	Lau 2020	Ghanizada 2019
wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.		
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak	Nie
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące tendencji publikacyjnej (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.	Niska	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	Lau 2020	Ghanizada 2019
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. 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. 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. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.		

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 72. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 73. 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 13. 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: 09.10.2020.

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 ≤ 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, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 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 ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg m.c./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 ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg m.c./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 m.c./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg m.c./dobę (stopień nasilenia ≥ 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

≥2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg m.c./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 objawowego 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 ≥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 ≥3. do czasu regresji do stopnia ≤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 ≤ 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 i zapalenie rdzenia kręgowego. 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, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 ., a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 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 stopni 3. lub 4., zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Działania niepożądane związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu łitego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu łitego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu łitego 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.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

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).

FDA

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:

Należy wstrzymać zastosowanie produktu w przypadku umiarkowanego i trwale przerwać w przypadku ciężkiego, zagrażającego życiu lub nawracającego umiarkowanego zapalenia płuc.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:

Należy wstrzymać zastosowanie produktu w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego i trwale przerwać w przypadku zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (KEYTRUDA) i hepatotoksyczność (KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem):

Należy monitorować zmiany czynności wątroby. W oparciu o nasilenie podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych należy wstrzymać lub odstawić KEYTRUDA, aksytynib lub KEYTRUDA i aksytynib. Należy rozważyć terapię kortykosteroidami.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym:

Niewydolność nadnerczy:

Należy wstrzymać stosowanie produktu w przypadku umiarkowanej i wstrzymać lub na stałe przerwać w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu niewydolności nadnerczy.

Zapalenie przysadki:

Należy wstrzymać zastosowanie produktu w przypadku umiarkowanego i wstrzymać lub na stałe przerwać w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu zapalenia przysadki.

Zaburzenia tarczycy:

Należy obserwować zmiany w czynności tarczycy. Wstrzymać lub trwale przerwać w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu nadczynności tarczycy.

Cukrzyca typu 1:

Należy monitorować pod kątem hiperglikemii. Należy przerwać stosowanie KEYTRUDA w przypadku ciężkiej hiperglikemii.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:

Należy obserwować zmiany w czynności nerek. Należy wstrzymać stosowanie produktu w przypadku umiarkowanego i trwale odstawić w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu zapalenia nerek.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN):

Zastosowanie produktu należy wstrzymać w przypadku poważnych i trwale przerwać w przypadku zagrażających życiu reakcji skórnych.

Inne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym:

U biorców przeszczepów narządów należy rozważyć korzyść z leczenia produktem KEYTRUDA w porównaniu z ryzykiem możliwego odrzucenia narządu.

Reakcje związane z infuzją:

Należy przerwać infuzję i na stałe odstawić KEYTRUDA w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją.

Powikłania allogenicznego HSCT:

Allogeniczny HSCT po leczeniu produktem KEYTRUDA:

Należy prowadzić monitorowanie w kierunku choroby zarostowej żył wątrobowych, stopnia 3-4 z ostrą GVHD, w tym nadostrej GVHD, zespołu gorączkowego wymagającego stosowania steroidów i innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Raportowano śmiertelność związaną z przeszczepami.

Alogeniczny HSCT przed leczeniem produktem KEYTRUDA:

U pacjentów z alogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć korzyści z leczenia produktem KEYTRUDA w porównaniu z ryzykiem GVHD.

Szpiczak mnogi:

Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim przy użyciu skojarzonego przeciwciała blokującego PD-1 lub PD-L1 z analogiem talidomidu i deksametazonem nie jest zalecane poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

Toksyczność dla zarodka i płodu:

Może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu i stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

MHRA

Raporty dotyczące odrzucenia przeszczepów organów

Przypadki odrzucania przeszczepów narządów mięsistych, 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.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 74. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie - zmienne ciągłe.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048								
PD-L1 CPS ≥ 1	257	12,3	10,8; 14,3	255	10,3	9,0; 11,5	0,74 (0,61; 0,90)	b.d.
Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048								
PD-L1 CPS ≥ 1	243	13,6	10,7; 15,5	235	10,4	9,1; 11,7	0,65 (0,53; 0,80)	0,0001
Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048								
PD-L1 CPS ≥ 1	257	3,2	2,2; 3,4	255	5,0	4,8; 5,8	1,16 (0,96; 1,39)	b.d.
Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048								
PD-L1 CPS ≥ 1	243	5,0	4,7; 6,2	235	5,0	4,8; 5,8	0,82 (0,67; 1,00)	b.d.
Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048								
PD-L1 CPS ≥ 1	257	23,4	14,0; n.r.	255	4,5	4,1; 5,6	b.d.	b.d.
Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048								
PD-L1 CPS ≥ 1	243	6,7	5,6; 11,0	235	4,3	2,9; 5,7	b.d.	b.d.

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. - brak danych; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Tab. 75. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie - zmienne binarne.

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy							
PD-L1 CPS ≥1	128/257 (49,8%)	112/255 (43,9%)	1,27 (0,89; 1,79)	0,1825	5,88 (-2,75; 14,51)	0,1814	-
Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące							
PD-L1 CPS ≥1	74/257 (28,8%)	43/255 (16,9%)	1,99 (1,30; 3,05)	0,0015	11,93 (4,74; 19,13)	0,0012	8,38 (5,23; 21,11)
Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy							
PD-L1 CPS ≥1	133/242 (55,0%)	103/235 (43,8%)	1,56 (1,09; 2,24)	0,0153	11,13 (2,21; 20,05)	0,0145	8,99 (4,99; 45,24)

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące							
PD-L1 CPS ≥1	75/242 (31,0%)	40/235 (17,0%)	2,19 (1,42; 3,39)	0,0004	13,97 (6,42; 21,52)	0,0003	7,16 (4,65; 15,58)
Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy							
PD-L1 CPS ≥1	34/49 (69,4%)	15/89 (16,9%)	11,18 (4,91; 25,46)	<0,0001	52,53 (37,47; 67,60)	<0,0001	1,90 (1,48; 2,67)
Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące							
PD-L1 CPS ≥1	25/49 (51,0%)	12/89 (13,5%)	6,68 (2,92; 15,28)	<0,0001	37,54 (21,84; 53,23)	<0,0001	2,66 (1,88; 4,58)
Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy							
PD-L1 CPS ≥1	29/88 (33,0%)	13/84 (15,5%)	2,68 (1,28; 5,62)	0,0089	17,48 (4,98; 29,98)	0,0061	5,72 (3,34; 20,09)
Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące							
PD-L1 CPS ≥1	21/88 (23,9%)	8/84 (9,5%)	2,98 (1,24; 7,16)	0,0149	14,34 (3,44; 25,24)	0,0099	6,97 (3,96; 29,04)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	49/257 (19,1%)	89/255 (34,9%)	0,44 (0,29; 0,66)	0,0001	-15,84 (- 23,41; -8,27)	<0,0001	6,31 (4,27; 12,10)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	88/242 (36,4%)	84/235 (35,7%)	1,03 (0,71; 1,49)	0,8881	0,62 (-8,00; 9,24)	0,8881	-
Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	14/257 (5,4%)	7/255 (2,7%)	2,04 (0,81; 5,14)	0,1303	2,70 (-0,72; 6,13)	0,1218	-
Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	12/242 (5,0%)	4/235 (1,7%)	3,01 (0,96; 9,48)	0,0593	3,26 (0,06; 6,45)	0,0458	30,71 (15,50; 1660,09)
Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	35/257 (13,6%)	82/255 (32,2%)	0,33 (0,21; 0,52)	<0,0001	-18,54 (- 25,64; - 11,44)	<0,0001	5,39 (3,90; 8,74)
Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	42/242 (17,4%)	38/235 (16,2%)	1,09 (0,67; 1,76)	0,7291	1,19 (-5,52; 7,89)	0,7289	-
Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	72/257 (28,0%)	84/255 (32,9%)	0,79 (0,54; 1,16)	0,2264	-4,93 (- 12,89; 3,04)	0,2254	-
Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥1	29/242 (12,0%)	38/235 (16,2%)	0,71 (0,42; 1,19)	0,1897	-4,19 (- 10,42; 2,05)	0,1883	-
Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PD-L1 CPS ≥ 1	100/257 (38,9%)	33/255 (12,9%)	4,28 (2,75; 6,68)	<0,0001	25,97 (18,72; 33,22)	<0,0001	3,85 (3,01; 5,34)
Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048							
PD-L1 CPS ≥ 1	19/242 (7,9%)	9/235 (3,8%)	2,14 (0,95; 4,83)	0,0672	4,02 (-0,16; 8,21)	0,0596	-

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. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych $\times 100$; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

Tab. 76. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie - profil bezpieczeństwa.

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048				
zaburzenia krwi i układu chłonnego	78/300 (26,0%)	189/287 (65,9%)	20/300 (6,7%)	113/287 (39,4%)
• niedokrwistość	62/300 (20,7%)	134/287 (46,7%)	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)
• neutropenia	6/300 (2,0%)	94/287 (32,8%)	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)
• trombocytopenia	6/300 (2,0%)	71/287 (24,7%)	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	65/300 (21,7%)	22/287 (7,7%)	5/300 (1,7%)	0/287 (0,0%)
• niedoczynność tarczycy	55/300 (18,3%)	18/287 (6,3%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	170/300 (56,7%)	239/287 (83,3%)	23/300 (7,7%)	55/287 (19,2%)
• zaparcia	59/300 (19,7%)	95/287 (33,1%)	1/300 (0,3%)	4/287 (1,4%)
• biegunka	46/300 (15,3%)	99/287 (34,5%)	2/300 (0,7%)	8/287 (2,8%)
• nudności	49/300 (16,3%)	147/287 (51,2%)	0/300 (0,0%)	17/287 (5,9%)
• zapalenie żołądka	9/300 (3,0%)	81/287 (28,2%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)
• wymioty	33/300 (11,0%)	80/287 (27,9%)	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	162/300 (54,0%)	210/287 (73,2%)	22/300 (7,3%)	40/287 (13,9%)
• astenia	17/300 (5,7%)	45/287 (15,7%)	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)
• zmęczenie	83/300 (27,7%)	102/287 (35,5%)	9/300 (3,0%)	14/287 (4,9%)
• zapalenie błony śluzowej	13/300 (4,3%)	81/287 (28,2%)	4/300 (1,3%)	15/287 (5,2%)
• gorączka	38/300 (12,7%)	35/287 (12,2%)	1/300 (0,3%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	107/300 (35,7%)	158/287 (55,1%)	31/300 (10,3%)	61/287 (21,3%)
• spadek liczby neutrofilii	1/300 (0,3%)	57/287 (19,9%)	0/300 (0,0%)	37/287 (12,9%)
• spadek liczby płytek	3/300 (1,0%)	49/287 (17,1%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
• spadek wagi	44/300 (14,7%)	60/287 (20,9%)	7/300 (2,3%)	3/287 (1,0%)
• spadek liczby białych krwinek	4/300 (1,3%)	47/287 (16,4%)	0/300 (0,0%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	122/300 (40,7%)	187/287 (65,2%)	43/300 (14,3%)	71/287 (24,7%)
• spadek apetytu	45/300 (15,0%)	85/287 (29,6%)	3/300 (1,0%)	10/287 (3,5%)
• hipokalemia	23/300 (7,7%)	53/287 (18,5%)	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)
• hipomagnezemia	12/300 (4,0%)	116/287 (40,4%)	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	139/300 (46,3%)	126/287 (43,9%)	34/300 (11,3%)	20/287 (7,0%)
• kaszel	40/300 (13,3%)	37/287 (12,9%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	96/300 (32,0%)	235/287 (81,9%)	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)
• trądzikopodobne zapalenie skóry	8/300 (2,7%)	83/287 (28,9%)	0/300 (0,0%)	6/287 (2,1%)
• wysypka	30/300 (10,0%)	111/287 (38,7%)	2/300 (0,7%)	17/287 (5,9%)
Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-049				
zaburzenia krwi i układu chłonnego	206/276 (74,6%)	189/287 (65,9%)	131/276 (47,5%)	113/287 (39,4%)
• niedokrwistość	161/276 (58,3%)	134/287 (46,7%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)
• neutropenia	93/276 (33,7%)	94/287 (32,8%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)
• trombocytopenia	79/276 (28,6%)	71/287 (24,7%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	51/276 (18,5%)	22/287 (7,7%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
• niedoczynność tarczycy	44/276 (15,9%)	18/287 (6,3%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	228/276 (82,6%)	239/287 (83,3%)	68/276 (24,6%)	55/287 (19,2%)
• zaparcia	102/276 (37,0%)	95/287 (33,1%)	0/276 (0,0%)	4/287 (1,4%)
• biegunka	78/276 (28,3%)	99/287 (34,5%)	8/276 (2,9%)	8/287 (2,8%)
• nudności	141/276 (51,1%)	147/287 (51,2%)	16/276 (5,8%)	17/287 (5,9%)
• zapalenie żołądka	74/276 (26,8%)	81/287 (28,2%)	23/276 (8,3%)	10/287 (3,5%)
• wymioty	90/276 (32,6%)	80/287 (27,9%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	209/276 (75,7%)	210/287 (73,2%)	62/276 (22,5%)	40/287 (13,9%)
• astenia	46/276 (16,7%)	45/287 (15,7%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)
• zmęczenie	95/276 (34,4%)	102/287 (35,5%)	20/276 (7,2%)	14/287 (4,9%)
• zapalenie błony śluzowej	85/276 (30,8%)	81/287 (28,2%)	27/276 (9,8%)	15/287 (5,2%)
• gorączka	45/276 (16,3%)	35/287 (12,2%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	154/276 (55,8%)	158/287 (55,1%)	70/276 (25,4%)	61/287 (21,3%)
• spadek liczby neutrofili	50/276 (18,1%)	57/287 (19,9%)	30/276 (10,9%)	37/287 (12,9%)
• spadek liczby płytek	55/276 (19,9%)	49/287 (17,1%)	15/276 (5,4%)	10/287 (3,5%)
• spadek wagi	44/276 (15,9%)	60/287 (20,9%)	8/276 (2,9%)	3/287 (1,0%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
• spadek liczby białych krwinek	36/276 (13,0%)	47/287 (16,4%)	15/276 (5,4%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	166/276 (60,1%)	187/287 (65,2%)	74/276 (26,8%)	71/287 (24,7%)
• spadek apetytu	80/276 (29,0%)	85/287 (29,6%)	13/276 (4,7%)	10/287 (3,5%)
• hipokalemia	32/276 (11,6%)	53/287 (18,5%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)
• hipomagnezemia	44/276 (15,9%)	116/287 (40,4%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	130/276 (47,1%)	126/287 (43,9%)	37/276 (13,4%)	20/287 (7,0%)
• kaszel	53/276 (19,2%)	37/287 (12,9%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	98/276 (35,5%)	235/287 (81,9%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)
• trądzikopodobne zapalenie skóry	1/276 (0,4%)	83/287 (28,9%)	0/276 (0,0%)	6/287 (2,1%)
• wysypka	29/276 (10,5%)	111/287 (38,7%)	1/276 (0,4%)	17/287 (5,9%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N - całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie.

Tab. 77. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - zmienne ciągłe.

PD-L1 CPS	Punkt końcowy	HR (95% CI)
≥1	Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME	0,59 (0,44; 0,79)
≥1	Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME	0,52 (0,39; 0,70)
≥1	Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME	0,63 (0,47; 0,84)
≥1	Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME	0,44 (0,33; 0,60)

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

Tab. 78. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - zmienne binarne.

PD-L1 CPS	Punkt końcowy	OR (95% CI)	RD (95% CI)
≥1	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME	1,00 (0,55; 1,81)	0,20 (-10,99; 11,39)
≥1	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME	2,34 (1,33; 4,12)	16,66 (4,74; 28,58)

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

Tab. 79. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - profil bezpieczeństwa.

	Badanie KEYNOTE-048 (AE 3-5 stopnia)	Badanie EXTREME (AE 3-4 stopnia)
--	--------------------------------------	----------------------------------

	pembrolizumab w monoterapii	cetuksymab + chemioterapia	pembrolizumab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	chemioterapia
neutropenia	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)	49/219 (22,4%)	50/215 (23,3%)
niedokrwistość	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)	29/219 (13,2%)	41/215 (19,1%)
trombocytopenia	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)	24/219 (11,0%)	24/215 (11,2%)
leukopenia	0/300 (0,0%)*	26/287 (9,1%)*	15/276 (5,4%)*	26/287 (9,1%)*	19/219 (8,7%)	19/215 (8,8%)
reakcje skórne	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)	20/219 (9,1%)	1/215 (0,5%)
hipokalemia	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)	16/219 (7,3%)	10/215 (4,7%)
wymioty	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)	12/219 (5,5%)	6/215 (2,8%)
astenia	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)	11/219 (5,0%)	12/215 (5,6%)
hipomagnezemia	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)	11/219 (5,0%)	3/215 (1,4%)

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

* spadek liczby białych krwinek.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram Prisma [Moher 2007].	19
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2007].	21
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2007].	23

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	13
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	14
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 5. Opracowania wtórne.	24
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	25
Tab. 7. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	30
Tab. 8. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	30
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	30
Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.	31
Tab. 11. PFS2 - pembrolizumab w monoterapii i pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - Harrington 2020. ...	32
Tab. 12. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	32
Tab. 13. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	33
Tab. 14. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.	33
Tab. 15. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.	34
Tab. 16. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.....	34
Tab. 17. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.....	35
Tab. 18. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.	35
Tab. 19. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.	35

Tab. 20. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 12 miesięcy.....	36
Tab. 21. Przeżycie całkowite (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048 - 24 miesiące.....	36
Tab. 22. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	37
Tab. 23. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	37
Tab. 24. Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	38
Tab. 25. Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	38
Tab. 26. Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	39
Tab. 27. Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	39
Tab. 28. Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	39
Tab. 29. Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	40
Tab. 30. Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	40
Tab. 31. Odsetek progresji choroby (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	41
Tab. 32. Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	41
Tab. 33. Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	43
Tab. 34. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 - wynik łączny - pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	44
Tab. 35. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 - wynik łączny - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - badanie KEYNOTE-048.....	45

Tab. 36. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	45
Tab. 37. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	45
Tab. 38. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	46
Tab. 39. Przeżycie wolne od progresji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	46
Tab. 40. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	47
Tab. 41. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	47
Tab. 42. Zdarzenia niepożądane (% pacjentów) - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.	48
Tab. 43. Zestawienie wyników z zakresu efektywności klinicznej i jakości życia - porównanie bezpośrednie vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią oraz porównanie pośrednie vs chemioterapia.	48
Tab. 44. Zestawienie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa - porównanie bezpośrednie.	51
Tab. 45. Zestawienie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa - porównanie pośrednie.	53
Tab. 46. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.10.2020) [<i>adrreports.eu</i>]	54
Tab. 47. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.10.2020) [<i>vigiaccess.org</i>].	55
Tab. 48. Raporty dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.	62
Tab. 49. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	65
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 29.09.2020.	68
Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 29.09.2020.	69
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 29.09.2020.	70
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 29.09.2020.	70
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 29.09.2020.	71
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 29.09.2020.	72
Tab. 56. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 29.09.2020.	73
Tab. 57. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 29.09.2020.	74

Tab. 58. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 29.09.2020.....	75
Tab. 59. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	78
Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	83
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	84
Tab. 62. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	85
Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	85
Tab. 64. Kryteria włączenia i wykluczenia.	86
Tab. 65. Wyjściowe dane demograficzne.....	89
Tab. 66. Wyjściowe dane demograficzne c.d.	90
Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania.	91
Tab. 68. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	92
Tab. 69. Metodyka badań.	93
Tab. 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	94
Tab. 71. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.....	96
Tab. 72. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	101
Tab. 73. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	101
Tab. 74. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie - zmienne ciągłe.....	109
Tab. 75. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie - zmienne binarne.....	109
Tab. 76. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie - profil bezpieczeństwa.....	111
Tab. 77. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - zmienne ciągłe.....	113
Tab. 78. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - zmienne binarne.....	113
Tab. 79. Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - profil bezpieczeństwa.	113

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2020.
- AWMSG 2019** Rekomendacja AWMSG: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent squamous cell head and neck cancer, Dostęp online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pembrolizumab-keytruda/> [Dostęp: 06.10.2020].
- CADTH 2020** <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-hnsc-Details> [Dostęp: 06.10.2020]
- ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe** 5 Fluorouracil-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9034> [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Carboplatin-Ebewe** Carboplatin-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9027> [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Cisplatin Ebewe** Cisplatin Teva® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427> [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Erbitux** Erbitux® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp: 08.10.2020].
- EMA rejestracja** Keytruda : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Dostęp: 06.10.2020].
- EMA wytyczne** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [Dostęp: 05.10.2020].
- ENTUK 2016** Mehanna H., Kong A., Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines 2016. Dostęp online: <http://journals.cambridge.org/action/displayIssue?decade=2010&jid=JLO&volumeld=130&issuelid=52&iid=10317736> [Dostęp: 05.10.2020].
- ESMO 2010** Grégoire V., Lefebvre J.L., Licitra L., Felip E. EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v184-6. Dostęp online: <http://www.esmo.org/Guidelines/Head-and-Neck-Cancers/Squamous-Cell-Carcinoma-of-the-Head-and-Neck> [Dostęp: 05.10.2020].
- HAS 2010** Rekomendacja HAS, Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/en/keytruda [Dostęp: 20.08.2018].
- 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.
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2018. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [Dostęp: 01.10.2020].
NICE 2020	Rekomendacja NICE: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent squamous cell head and neck cancer, Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10181/documents [Dostęp: 06.10.2020].
NCPE 2020	Rekomendacja NCPE: Pembrolizumab (Keytruda®) for head and neck squamous cell carcinoma. Dostęp online: http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-ha-id-19051/ [Dostęp 05.10.2020]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020r. Dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [Dostęp: 01.10.2020].
PHARMAC 2020	https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000AHK7u/p001559 [Dostęp: 06.10.2020]
PTOK 2013 aktualizacja 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [Dostęp: 01.10.2020]
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 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 2020	Rekomendacja SMC, Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/ [Dostęp: 05.10.2020].
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)